

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İZMİR İLİ KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ KUZEY GENEL SEKRETERLİĞİ

İZMİR SUAT SEREN GÖĞÜS HASTALIKLARI VE GÖĞÜS CERRAHİSİ EĞİTİM
ARAŞTIRMA HASTANESİ



**OBSTRÜKTİF UYKU APNE VE UYKUyla İLİŞKİLİ
HİPOKSEMİ-HİPOVENTİLASYON SENDROMLU
HASTALARDA ARTERİYEL KAN PARSİYEL CO₂ BASINCI
İLE TRANSKUTANÖZ CO₂ İZLEMİNİN KARŞILAŞTIRMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE COŞKUN BEYAN

İZMİR 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman bize destek olan değerli hocamız Uz. Dr. Ali Kadri ırak' a,

Asistanlık eğitimim süresince klinik deneyimlerini bizimle paylaşan, yardım ve desteklerini gördüğüm hastanemiz başasistan ve uzmanlarına;

Rotasyonlarım sırasında emeği geçen tüm hocalarıma;

Bu süreçte acı tatlı günler geçirdiğim, gece gündüz birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hastane personeline,

Yaşamım boyunca yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan aileme;

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ayşe Coşkun Beyan

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karbondioksit (CO₂) vücutta aerobik ve anaerobik metabolizma sonucu oluşan ve kan düzeyi, üretim ile eliminasyonu arasındaki dengeyle belirlenen bir moleküldür. CO₂ mitokondride üretildikten sonra venöz kana verilir. Venöz kan ile alveoler asinüslere taşınan CO₂ alveoler boşluğa difüze olur ve ventilasyon ile vücuttan uzaklaştırılır (1).

Alveolar ventilasyonun yeterliliğinin belirlenmesinde arter kanındaki CO₂ parsiyel basıncının (PaCO₂) bilinmesi gereklidir (2). Erişkin ve çocuk yoğun bakım ünitelerinde; invaziv ve non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının yönetimi ve sonuçlarının değerlendirilmesinde , uyku laboratuvarlarında; tanı ve uygulanan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve apne testinin uygulanmasında, anesteziyoloji birimlerinde, pulmoner stres testlerinin uygulanmasında ve bronkoskopi ünitelerinde değişen sıklıklarda PaCO₂ monitorizasyonu yapılmaktadır (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9).

PaCO₂ değeri arteriyel ponksiyonla alınan örneklerden veya radial arterdeki kalıcı sondalardan ölçülebilir. Halen PaCO₂ ölçümünde altın standart yöntem arteriyel kan gazı incelemesidir. Ciddi ağrı, enfeksiyona yatkınlık, tromboz gibi yan etkileri olan invaziv bir yöntem olması nedeniyle özellikle yoğun bakım hastalarında sürekli ölçüm yapan alternatif yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır (10). Arteriyel kataterizasyon ile PaCO₂ ölçümü, tekrarlanabilirliği kolay olsa da, pahalı ekipmanlar, özel yetişmiş personel ve çoğu vakada bir yoğun bakım ortamı gerektirmektedir (11). Aynı zamanda az fakat anlamlı miktarda morbiditeye neden olmaktadır (12). PaCO₂ nin non-invaziv değerlendirilmesi kapnografi cihazı kullanılarak, transkutanöz CO₂(TPCO₂) ölçümüyle veya kullanılmış CO₂'nin ekspiryum havasında ölçülmesi (P_{ET}CO₂) yöntemleriyle yapılabilmektedir (13, 14)

Transkutanöz kapnografi ile non-invaziv olarak CO₂ monitorizasyonu (TPCO₂) yaklaşık 30 yıldır ve genelde neonatal bebeklerde kullanılmaktadır (15). Hastaya invaziv bir işlem yapılmadan, lokal ısıtılmış elektrokimyasal sensorler cilt üzerine yerleştirilerek yüksek çözünürlükteki CO₂ ölçülmektedir (15, 16, 17).

TPCO₂ ölçümü, son yıllarda özellikle mekanik ventilasyon ve uyku çalışmaları gibi anlık PaCO₂ değerinden çok, uzun süreli monitorizasyonu gerek duyan birim ve yöntemlerde tercih edilen bir ölçüm yolu olmaya başlamıştır. Yeni geliştirilen sensörlerde TPCO₂ yanında eş zamanlı yapılan SpO₂ monitorizasyonu bu yöntemi daha da avantajlı hale getirmiştir. Özellikle uykuda solunum bozukluklarında sağlayacağı kolaylıklar nedeniyle arteriyel kan gazı ölçümüne alternatif olup olamayacağını araştırılmaktadır (3, 4, 8, 9).

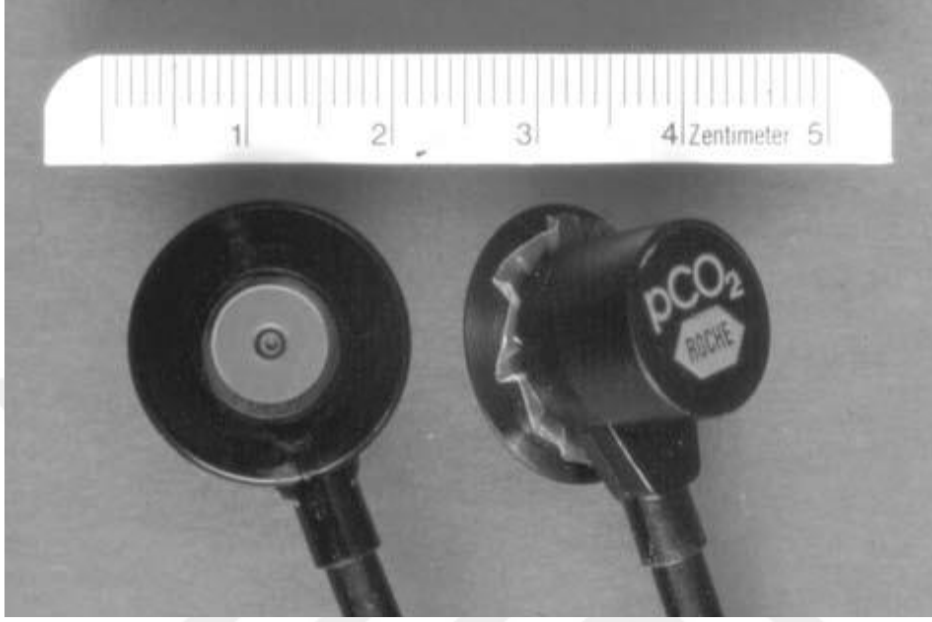
TPCO₂ ölçümüyle PaCO₂ ölçümünü karşılaştıran çalışmaların sonuçları incelendiğinde; değişik hasta gruplarını içeren çalışmaların çoğunda korelasyon saptanmıştır (18, 19, 20). Korelasyon saptanamayan çalışmalarda uyumsuzluğun nedeni olarak farklı hasta grupları gösterilmiştir (21). Sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını kapsayan hastalarla yapılan çok az sayıda çalışmada da korelasyon görülmüş, ancak daha fazla sayıda hasta içeren yeni çalışmaların gerekliliği vurgulanmıştır (22).

Biz de çalışmamızda OSAS ve UHHS tanılı hastalarda arteriyel ponksiyonla alınan örnekte ölçülen PaCO₂ düzeyiyle transkutanöz CO₂ ölçümünün tutarlılığını araştırdık.

Resim 1: Kapnograf



Resim 2: İlk kullanılan kapnografların sensörleri



2.GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLAMASI

Ünlü İngiliz yazar Charles Dickens 1836'da yayınlanan 'Posthumous Papers of the Pickwick Club'da bu klübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığı, horladığı, uykudan zor uyandırıldığı, siyanotik olduğu, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği gösterdiğini bildirilmiştir. William Osler, 1906 yılında yazdığı 'Principles and Practice Medicine' isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan da bahsetmiş ve hastaların çoğunun Picwick Club'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956 'da Burwel ve arkadaşları tanımlamıştır (23).

Uyku bozuklukları, ilk kez 1979 yılında sınıflandırılmıştır. 'Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders' başlığıyla yayınlanan bu eserde semptomlar temel alınarak uyku bozuklukları; insomniler, gündüz aşırı uykululuklar ve uykuda anormal davranışlar olarak üçe ayrılmıştır (24). 1990 yılında Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından patofizyolojik temelli sınıflamalar gündeme gelmiş ve Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD) yayınlanmıştır (25). Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması'nın ikinci baskısında (ICSD-2) sınıflama semptom, patofizyoloji ve vücut sistemlerini birlikte değerlendirmektedir. 2004'ten beri kullanılan bu sınıflama hastalıkların epidemiyolojisi ve teşhis kriterleri hakkında da bilgi içermektedir. Bu sınıflama yeni kriter ve hastalıkların eklenmesine uygundur. Bu sınıflama sekiz alt başlık ve 85 hastalık içerir (26).

1. İnsomniler

2. Uykuyla ilgili solunum bozuklukları (UİSB)

- Santral uyku apne sendromları (CSA)
- Obstrüktif uyku apne sendromları (OSAS)
- Uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları (UHHS)
- Diğer uykuyla ilişkili solunum bozuklukları

3. Solunum bozukluklarına bağlı olmayan aşırı uykululuklar

4. Sirkadyen ritim bozuklukları

5. Parasomniler

6. Uykuyla ilgili hareket bozuklukları

7. İzole semptomlar, normal benzeri haller, çözümlenmemiş konular

8. Diğer uyku bozuklukları

2.1.1 İnsomni

İnsomni, uyku için yeterli zaman ve fırsat olmasına rağmen, uykuya başlamada, süresinde ve bütünlüğünde tekrarlayıcı güçlükler yaşanması ve bunların gündüz işlevlerinde bozulmaya yol açması olarak tanımlanmıştır (27).

2.1.2. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları (UİSB)

Uyku sırasında solunumda patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen; bu hastalarda morbitide ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolarıdır (27).

Uykuyla ilişkili solunum bozukluklarının hemen tamamını OSAS oluşturmaktadır. ICSD-2' ye göre UİSB, 4 ana ve 14 alt başlık olarak ele alınmıştır (28).

1. Santral uyku apne sendromu (CSA) - Primer CSA

- Cheyne stokes solunum paternine bağlı CSA

- Yüksek rakım periyodik solunumuna bağlı CSA
- Cheyne stokes harici medikal durumlara bağlı CSA
- İlaç ya da madde kullanımına bağlı CSA
- İnfant döneminin primer uyku apnesi

2. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

- Erişkinlerde OSAS
- Pediatrik OSAS

3. Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları (UHHS)

- İdiyopatik uyku ilişkili obstrüktif olmayan alveoler hipoventilasyon
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
- Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi

4. Diğer uykuda solunum bozuklukları - Sınıflandırılmayan uyku apnesi/ uykuda solunum bozuklukları (27).

2.1.3 Solunumsal Hastalıklara Bağlı Olmayan Hipersomniler

Gün içinde uyanıklığın korunamaması haline hipersomni adı verilir (28) . Katapleksili narkolepsi, katapleksisiz narkolepsi, yineleyici hipersomni gibi alt türleri vardır (29).

2.1.4 Uykunun Sirkadiyen Ritim Bozuklukları

Bu tip uyku bozukluğunda kişinin uyku ve uyanıklık zamanlamasında sorun vardır. Gecikmiş uyku faz bozukluğu, erken uyku faz bozukluğu gibi (30, 31).

2.1.5 Parasomniler

Uyku sırasında ortaya çıkan, uykunun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı istenmeyen davranışlardır. Uyurgezerlik, uyku terörü ... gibi

2.1.6 Uykuyla İlişkili Hareket Bozuklukları

Uykuda periyodik epizodlar halinde, özellikle alt ekstremitelerde belirgin, tekrarlayıcı ve oldukça stereotipik hareketlerdir. Huzursuz bacaklar sendromu, periyodik ekstremitte hareket bozukluğu gibi (23).

2.1.7 İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular

2.1.8 Diğer Uyku Hastalıkları

2.2. TANIMLAR

Polisomnografi (PSG) : Uyku sırasında multipl fizyolojik parametrelerin kaydedilmesidir. Elektroensefalografiden geliştirilmiştir ve 1970' lerde hastalık tanısını koymaya yönelik olarak adapte edilmiştir. Bugün için PSG tüm uyku laboratuvarlarının temel aktivitesidir (32).

Uyku solunum bozuklukları: Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeyde değişikliklere sebep olan ve bu hastalarda mortalite ve morbiditeye sebep olabilen durumlardır.

Apne: En az 10 saniye süreyle hava akımının %90 ve üzerinde durmasıdır. ICSD-2 2007 kılavuzuna göre solunumsal olaya apne diyebilmek için aşağıdaki kriterler sağlanmalıdır (33).

1. Hava akımının bazale göre \geq %90 azalması
2. Olayın en az 10 saniye sürmesi
3. Apne için belirlenen amplitüd azalması olayının, olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesi.

Apne için minimum desatürasyon gerekli değildir.

Obstrüktif apne: Solunumsal olay apne kriterlerini dolduruyorsa ve hava akımı yokluğu devam eden ya da artmış solunum eforuyla ilişkiliyse obstrüktif apne olarak adlandırılır (33).

Santral apne: Solunumsal olay apne kriterlerini dolduruyorsa ve hava akımı yokluğuna solunum eforu yokluğu eşlik ediyorsa santral apne olarak adlandırılır.

Miks apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye süreyle azalma olmasıdır (33).

1. Nazal basınç sinyalinde başlangıç değerine göre $\geq\%50$ azalma olması
2. Bu düşmenin en az 10 saniye sürmesi
3. Olay öncesi bazal değere göre satürasyonda $\geq\%3$ azalma olması veya olaya arousal eşlik etmesi
4. Hipopne için gerekli olan amplitüd düşmesinin olayın en az %90'lık bölümünde devam etmesi olarak tanımlanır.

Apne indeksi (AI): Uyku saati başına düşen toplam apne sayısıdır.

Apne hipopne indeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

Solunum sıkıntısı indeksi (RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA (Respiratory effort-related arousal; Solunumsal eforla ilişkili arousal)'ların toplam sayısıdır.

Oksijen desatürasyon indeksi (ODI): Uyku saati başına düşen desatürasyonların toplam sayısıdır.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) : Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyon epizotları ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalmayla karakterizedir. Tanı için (1 veya 2) + 3 gereklidir (34).

1. Gündüz aşırı uyku hali

2. En az ikisinin varlığı

- Uykuda boğulma hissi
- Uykuda tekrarlayan uyanmalar
- Gündüz yorgunluk hissi
- Konsantrasyon bozukluğu

3. AHİ > 5/saat olması

- Hafif RDİ: 5-15/saat
- Orta RDİ: 15-30/saat
- Ağır RDİ: >30/saat

2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst havayolundaki tıkanıklıklar nedeniyle tekrarlayan solunumsal bozukluklar (apne, hipopne) sonucu gelişen, birçok vücut sistemini ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları (arousal: elektrofizyolojik olarak >3 saniye süresince EEG dalga frekansında ani artışla saptanan, uyanma reaksiyonu) sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşturmakta, sonuçta hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır. Günün ilk saatlerinde (sabah 06:00 ile 12:00 arası) artış gösteren akut myokard infarktüsü, ani ölüm, ritim bozuklukları ve hipertansif krizleri OSAS'ın toplum sağlığı açısından önemini sergilemektedir (35).

2.3.1. Epidemiyoloji

Toplumda her dört kişiden birinde OSAS gelişme riski mevcuttur. Kadınlarda %9-12'sinde erkeklerin %27-37'sinde AHİ ≥ 5 /saat bulunmuştur. Yine kadınların %3-4'ünde, erkeklerin ise % 6-9'unda AHİ saatte 5 defadan fazladır ve eşlik eden gündüz uykululuk hali veya kardiyovasküler morbidite mevcuttur (36, 37). Ülkemizde UİSB

prevalansı ile ilgili veriler kısıtlıdır. 1998 yılında yapılan bir çalışmada OSAS prevalansı % 1,8 olarak bildirilmiştir (38). 2005 yılında Özdemir ve ark. tarafından Sivas'da yapılan bir prevalans çalışmasında OSAS sıklığı % 6,8 olarak bildirilmiştir (39). Bu çalışmalar OSAS'ın ülkemizde diğer ülkeler kadar sık görüldüğünü göstermektedir. ABD'de yapılan bir çalışma OSAS hastalarının % 75-80'nin tanı almadığını göstermiştir (40).

Toplumda sık görülen bir hastalık olarak OSAS tanısında tarama testlerinin geliştirilmesi için yeni çalışmalar yapılması toplum sağlığı açısından önemlidir.

2.3.2. Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu uyku sırasında oluşan solunum durması epizodları, uyku fragmantasyonu, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku hali ile şekillenen klinik tablodur (41). Tanımından da anlaşılacağı üzere uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotlarıyla karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmemekle beraber, oluşum mekanizmaları da tam anlaşılammıştır.(41, 42). Genellikle kabul edilen, üst solunum yolunun açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmisite gösteren orofaringeal dilatatör ve abduktör kasların aktivitesine bağlı olduğudur. Bu kasların oluşturduğu kuvvet üst solunum yollarında belirli bir alana uygulandığında bu yolları kollabe etmekte, diyafram ve interkostal kaslar tarafından oluşturulan negatif basınçla bu kollaps aşılmaya çalışılmaktadır (43). Üst solunum yollarındaki obstrüksiyon, yüksek pozitif emme basıncı ile ya da dilatatör kasların zayıf etkisi ile meydana gelebilir (44). Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromuskuler, santral v.b. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. OSAS patogenezi anlamak için öncelikle normal anatomi, fizyoloji ve üst solunum yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunan faktörleri incelemek gerekir (45). Genetik ve çevresel etkenlerin, yüz yapısı, üst havayolundaki yumuşak dokular, vücut yağ dağılımı, üst havayolunun nörolojik kontrolü, solunumun merkezi düzenlenişi gibi süreçlerin OSAS gelişimini belirlediği söylenebilir (46). Uyku sırasında üst havayolunda (farinksde) gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sistemi değişiklikleri ve uykuda bölünmeye yol açması OSAS patofizyolojisinde belirleyicidir. Uyanıklıktan uykuya geçişle, solunum sistemi üzerinde belirgin değişiklikler meydana gelir. Çalışmalar başlıca iki temel alanda yoğunlaşmıştır; Uyku uyanıklık üst solunum yolu açıklığını etkileyen

mekanizmalar ve uyku boyunca solunumsal kontrol stabilitesi sağlar (47). Havayolu kapanmasına eğilim yaratan temel iki güç; soluk alma süresince diyafram tarafından oluşturulan intralüminal negatif basınç ve havayolunu çevreleyen yumuşak doku ve kemik yapısından kaynaklanan solunum kanalı dışı extralüminal pozitif basınçtır. Havayolu açıklığının korunması için kapanmaya eğilimini artıran güçlerin, açıklığı sağlayan güçler tarafından dengelenmesi gerekir. Üst havayolunun açıklığını sağlayan başlıca güç; faringeal dilatör kas aktivitesi ve havayollarının boylamasına çekilmesidir (48, 49). Uykunun başlamasıyla, faringeal dilatör kasların aktivitesi önemli derecede değişir. Negatif basınç refleksi yavaş dalga uykusu (NREM) ve daha belirgin olarak paradoksal uykuda (REM) azalır (50). Kaslar uyanıktaki kadar etkili ve hızlı olmasa da, negatif basınca yanıt verir. Uyku süresince, uyanıklık uyarınının da ortadan kalkmasıyla, genioglossus ve tensor palatini gibi bifazik kaslarda tonik aktivite azalır (51). Sonuçta uyku başlangıcı ile uyanıklık uyarınının kaybı ve negatif basınç yanıtılığının azalması gibi nedenlerle, faringeal kas aktivitesinde azalma olur. Hava yolları korunmasız hale gelir (52). Uyku esnasında akciğer volümleri azalırken, üst havayolu rezistansı artar ve üst solunum yollarındaki kaudal çekilme azalır (53, 54, 55). Akciğer volümündeki azalma ile diyafram ve toraks yukarı doğru yer değiştirir, bu durumda hava yolları kollabe olma eğilimi artar ve OSAS patogenezi katkı sağlar (56). Hava yolu obstrüksiyonu ventilasyonda durma (apne) veya belirgin olarak azalma (hipopne) ile sonuçlanmakta, bu sırada solunum ihtiyacının devam etmesi nedeni ile solunumsal çaba sürdürülmektedir. Bunun sonucu olarak gelişen hipoksemi solunum çabasında artışa sebep olur fakat solunum yolu açılmadığı sürece bu çaba ile ventilasyon tekrar başlatılamaz. Apne/hipopne tipik olarak hasta uykudan uyanıp obstrüksiyon sonlanıncaya kadar devam eder. Hastanın uyanması ile solunum yolu açılır, ventilasyon sağlanır. Hastanın tekrar uykuya dalması ile başka bir obstrüktif apne gelişmektedir. Bu olayların tekrarlaması, uyku kalitesinde anlamlı derecede bozulma, geçici hipoksemi atakları, gün içi aşırı yorgunluk, nörobilişsel kayıp, araç kazası riskinde anlamlı artış ile sonuçlanmaktadır (57, 58). Fakat arousal solunumsal olay sonlandıktan sonra hiperventilasyon geliştirmektedir. Hiperventilasyon neticesinde gelişen hipokapni solunum çabasında azalma ile apnenin tekrarlamasına katkıda bulunabilmektedir.

OSAS hastalarında önemli anormalliklerden birisi faringeal havayolunun kollaps olabilme eğilimidir. Bu değer OSAS hastalarında genellikle pozitif veya sıfır,

sağlıklı insanlarda negatif olarak saptanmaktadır (59). Kollaps olabilme eşiğindeki düşüş hastaların çoğunda küçük havayolu hacmi ile açıklanmaktadır, diğer nedenler arasında obezite ve farinks etrafında yağ dokusu birikimi, havayolu uzunluğu, lateral faringeal duvar kalınlığı ve dil hacmi sayılabilir (60). Akciğer hacmindeki düşmenin OSAS patogenezinde etkisi olabileceği düşünülmektedir fakat bu konuda yeterli bilginiz bulunmamaktadır. Akciğer hacmindeki azalma oksijen desaturasyonunun hızlı ve ani düşmesine sebep olabilir. Ayrıca akciğer hacmindeki azalma üst havayolu kollapsını kolaylaştıran bir faktör olarak apne patogenezinde rol alabilir (53).

2.3.3. Predispozan Faktörler

Genetik: İlk olarak 1978 yılında Strohl ve arkadaşları tarafından üç kardeşte OSAS bildirilmiştir. Sıklıkla obezite, kraniyofasial yapının benzerliği sorumlu tutulmakla beraber, bu faktörler kontrol edildiği zaman aile üyelerinde OSAS görülme sıklığı, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. AHI'nin kullanıldığı tüm genetik çalışmalarda ailesel yatkınlık görülmüştür (61, 62). OSAS'da tekrarlayan havayolu obstrüksiyonuna anatomik ve nöromusküler faktörler neden olmaktadır. Obezite, beden yağ dağılımı, anatomik yapı, solunum ve uyku-uyanıklık ritminin kontrollerinde rol oynayan genler, OSAS fenotipini de belirliyor olabilir. Obezite poligenik bir bozukluk olup varoluşunda çeşitli genlerde ortaya çıkan mutasyonlar sorumlu tutulmuştur. En önemli aday genler ADRB2, ADRB3, GCCR, GNB3, LEPR, PPARG, UCP2, UCP3 polimorfizimleridir. Obez kişilerin ve OSAS'lı hastaların önemli bir kısmında leptin düzeyi artış saptanmış olup bu da leptin direncine işaret etmektedir. LEP, LEPR, MC3R, POMC leptin sinyalizasyon yolaklarını kodlayan genlerdir. LEPR'ye yakın 1p, POMC'ye 2p ve 11q gibi genom üzerindeki multiple bölgelerde güçlü bağlantılar saptanmıştır (63, 64). Kraniyofasiyal anomaliler için pek çok aday gen belirlenmiştir. Fibroblast büyüme faktörleri (FGFR1-2-3), transforming growth faktör beta (TGF β R 1-2), homeobox (MSX 1-2), sonic hedgehog (PTCH, SHH...) , retinoik asit reseptörleri, faringeal arkın gelişiminde rol oynayan endotelin yolak genleri (ECE1, EDN1, EDNRA), TCOF1 bunlardan bazılarıdır (65, 66). Afrika kökenli Amerikalılar, Asyalılar ve İspanyollarda, BMI ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak daha sık görülür (46). OSAS genetik çevresel ve gelişimsel faktörlerin kompleks etkileşimiyle ortaya çıkmaktadır. Genel olarak ailede saptanması

durumunda, OSAS gelişme riski 2-4 kat artar. Diğer genetik hastalıklar miksoödem, akromegali, cushing sendromu (endojen), trizomi 21, Pierre-Robin sendromu, Klippeil-Feil sendromu, Arnold-Chiari malformasyonu, Prader-Willi sendromu, Post-polio sendromu örnek verilebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada IL-6'daki genetik varyasyonların OSAS gelişimine olan duyarlılığı arttırdığı ve IL-6'nın snp genotipinin obez olmayan bireylerde araştırılmasının uykuda solunum bozukluklarını saptamada kullanılabileceği bildirilmektedir (67).

Cinsiyet ve yaş: OSAS için başta gelen risk faktörleri ileri yaş ve cinsiyetin erkek olmasıdır. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık iki kat fazla ancak menopoz sonrası kadınlarda da erkekler kadar sıktır (68). Erkeklerde faringeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Bu özellik erkeklerde daha kolay üst solunum yolu daralmasına ve dolayısıyla daha kolay OSAS gelişmesine neden olur. Erkeklerdeki bu rezistans artışının nedeni açık değildir, ancak vücuttaki androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olmasıyla ilişkili olabilir (45). Ayrıca menopoz sonrası kadınlarda sıklığın artması da hormonların etkili olabileceğini düşündürmektedir (69).

OSAS prevalansı orta-yaşlarda artış göstermektedir fakat hastalık çocukluk dönemi, adolesan ve ileri yaşlarda da görülmektedir. İspanya'da 2048 hasta ile yapılan bir çalışmada OSAS prevalansının yaş ile birlikte artış gösterdiği ve bu artışın 65 yaş sonrası belirgin olduğu saptanmıştır (70). 65 yaş sonrası 30-64 yaş arasındakilere göre risk 2-3 kat fazladır (37). Bir çalışmada 65 yaş üzeri rastgele seçilmiş kişilerin %28inde apne frekansının >5kez/saat, üzerinde olduğu saptandı. Bu kişilerin birçoğunun asemptomatik olduğu görüldü. Bu çalışmanın sonucunda: bu yaş grubunda apne frekansının >5kez/saat üzerinde olmasının normal bir bulgu olabileceği belirtilmektedir (71). Bir başka bakış açısı ise yaşlılarda OSAS ile ilgili semptomların daha az bildirilmesi nedeni ile hastalığın bu yaşlarda tanınmasının daha güç olduğunu bildirmektedir. Ayrıca OSAS hastalarında hastalık şiddetinin yaş ile birlikte artış gösterdiği bilinmektedir. Hastalığın yaş ile birlikte görülme sıklığı ve şiddetinin artışı anatomik faktörlerle açıklanmaktadır (72).

Obezite: OSAS ile arasındaki sebep-sonuç ilişkisi açık bir şekilde ortaya konulamamakla birlikte obezitenin OSAS şiddeti ile paralellik gösterdiği

bilinmektedir. Üst solunum yolu yapısında değişikliğe sebep olarak, fonksiyon bozukluğuna yol açıp, solunum çabası ile yük arasındaki dengeyi bozarak ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltıp vücudun oksijen ihtiyacını arttırarak sebepsel rol oynadığı düşünölmektedir. Beden kitle indeksi (BKİ) her % 10'luk artış, AHI' nin %32 oranında artmasına neden olur. Ağır derecede OSAS gelişme riski altı kat artar. OSAS'lı hastaların % 70'inde obezite mevcuttur (37). Zayıflama ile OSAS kliniğinde düzelme saptandığı birçok çalışmada belirtilmiştir (73, 74).

Kraniyofasiyal anomali: Maksiller yetersizlik, retrognati, mikrognati, yüksek ve dar damak, brakisefali, dolikosefali, adenotonsiller hipertrofi, geniş dil kökü, sarkık yumuşak damak, elonge hipertrofik uvula, dental maloklüzyon, nazal valva kolapsı, konka hipertrofisi, nazal polipozis ve septal deviasyon OSAS gelişimini etkileyen faktörler arasında sayılabilir (75, 76).

Sigara: Sigara, nazal ve farengeal irritasyoana neden olarak havayolunu daraltır. Sigara içenlerde OSAS, üç kat daha sık görülür (37, 77). Sigara içimi OSAS ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonların görülme oranını arttırmaktadır (72). Alkol ve sedatif kullanımı, üst solunum yolu kas tonusunu azaltarak tekrarlayan havayolu kolapsına neden olur. Kronik nazal konjesyonu olan kişiler etyolojiden bağımsız olarak OSAS prevalansı iki kat artar (78).

İlaçlar: Etanol, üst solunum yolu kas tonusunu azaltarak ve arousal yanıtını deprese ederek apne sıklığını ve süresini arttırmaktadır (79, 80). Etanol normal bireylerde genioglossal kas aktivitesini azaltır ve hiperkapniye yol açar. Etanolün etkisi solunum pompa kaslarından çok üst solunum yolu kasları üzerinedir ve RAS üzerine de inhibitör etkisi mevcuttur (81). Ayrıca etanol genioglossal kasın hipoksi ve hiperkapniye yanıtını bozar. Anestezikler de RAS üzerine depresan etki yaparlar. Diyafragmadan çok üst solunum yolu kas aktivitesini azaltırlar (45).

Horlama: Uyku sırasında normal şahıslarda da kas tonüsü azalmaktadır. Dilatatör kas tonüsünün azalması ile üst solunum yollarında bir daralma meydana gelir. Ancak bu daralma her zaman klinik anlamlılık arz etmez. Daralmaya sekonder gelişen türbölün akım tüm farinks boyunca iletilerek horlama olarak karşımıza çıkar. Eğer daralma tüm

segmenti kaplar ve tam bir obstrüksiyona neden olursa apne gelişir. Fakat tüm horlayanlarda obstrüktif uyku apne gelişmez (42).

Üst Solunum Yolu Açıklığını Azaltan Nedenler : Üst solunum yolları kalibresini azaltan faktörler, inspirasyon sırasında daha kuvvetli negatif basınç oluşumuna yol açarak üst solunum yolları direncini arttırmakta ve uyku sırasında üst solunum yollarının kapanmasına engel olmaktadır (82). Pek çok anatomik anormallik bunun için predispoze eder.

Spesifik anatomik lezyonlar : Spesifik anatomik lezyonlar en çok çocuklarda görülmektedir. En sık görülen anatomik lezyon adenotonsiller hipertrofidir (83, 84). Fasiyal dismorfizm ve/veya mandibular anormallikler (koanal atrezi, mikrognati, kraniyofayal diastozis gibi) OSAS oluşumuna yol açmaktadır (85, 86). Mikrognatide küçük retropozisyonel bir çene dilin geri kaçmasına engel olan GG ile rekabete girer ve faringeal darlık meydana gelir. Üst solunum yolları kaslarının miksödem, akromegali, mukopolisakkaridozlar ve neoplastik hastalıklarda olduğu gibi infiltrasyona yol açmaktadır. Altta yatan patolojilerin tedavisi havayolu darlığını düzeltir (45).

Boyun çapı : Artmış boyun çapı OSAS için önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (87). Üst solunum yollarında görüntüleme yöntemleri ile OSAS'lılarda üst solunum yollarını çevreleyen dokuların total yağ volümünün normallere göre arttığı saptanmıştır. Guimaraes ve arkadaşları orofaringeal egzersiz uyguladıkları OSAS'lı olgularda boyun çevresi, horlama frekansı ve yoğunluğunda , OSAS şiddetinde , uyku kalitesinde düzelme olduğunu saptadılar (88). Bu da OSAS patogenezinde boyunda yağ birikiminin önemini vurgulamaktadır.

Baş ve boyun pozisyonu : Baş ve boyun pozisyonu faringeal açıklık için son derecede önemlidir. Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması faringeal direnci artırır (89). Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırır. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkar. Pozisyonel ve pozisyonel OSAS'lı olguların karşılaştırıldığı çalışmada, pozisyonel durumu etkileyen en önemli faktörün yan faringeal duvar hacmi olduğu, bunu da düşük fasiyal yükseklik, maksilla-nasion-mandibula açılı ölçümünü takip etmektedir (90).

Nazal obstrüksiyon : Normal şahıslarda uyku sırasında solunum esas olarak burun yoluyla sağlanır. Burun total respiratuar direncin % 20'sini oluşturur. Vasküler konjesyon, postür, egzersiz, farmakolojik ajanlar ve hastalıklar nazal konjesyonu etkiler. Yatar pozisyonda, akut ve kronik rinitte nazal dirençte belirgin artış vardır. OSAS'lı hastalarda da nazal direnç artmıştır (45). Nakata ve arkadaşları OSAS tanısı almış olgulara nazal cerrahi sonrasında nazal direnci azalttıkları, bunu sonucunda uykudaki solunum bozukluklarını düzelttiklerini, yaşam kalitesi ve gündüz uykululuk halinde iyileşme olduğu belirtmektedirle (91).

Mekanik Faktörler

Havayolu çapı ve şekli: OSAS'lı hastalarda uyanırken bile faringeal havayolu çapı normal kişilere kıyasla daha küçüktür. Faringeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OSAS'lı hastalarda da obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Ayrıca normal kişilerde faringeal havayolu horizontal konfigürasyonda iken, OSAS'lı hastalarda anterio-posterior konfigürasyonlardır (45). Hora ve arkadaşları havayollarının transversal çapının (TDWA) OSAS hastalığını ve şiddetini göstermede bağımsız bir etken olduğunu ($P<0,05$) ve $TDWA>12$ mm olmasının OSAS hastalığının şiddeti ile ilişkili olduğunu çalışmalarında gösterdiler.

Supin pozisyonu: Hem apneik hem de non-apneik kişilerde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik direnç artar. Bu durum tahmin edilen aksine dilatör kas aktivitesinin azalmasından kaynaklanmaz. Burada etken olan faktörün graviteden kaynaklandığı sanılmaktadır (45). Lateral ve supin pozisyonun araştırıldığı bir çalışmada, lateral pozisyonda uyuyan OSAS olguların supin pozisyonda uyuyanlara göre boğaz genişliği daha fazladır ($p=0.041$) (92). Yatar pozisyonda yapılan sefalometrik çalışmaların operasyon öncesi obstrüksiyon yerini belirlemede oturur pozisyonda yapılmış değerlendirmelere ilave bilgi sağlayacağı Yıldırım ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (93).

Üst solunum yolu direnci: Üst solunum yolları direnci normal şartlarda uyanıklıktan uykuya geçerken 2-3 kat artar. REM'de havayolu açıklığı daha fazla değişkenlik göstermemesine rağmen ortalama direnç NREM'den fazla değildir. Normal kişilerde de uykuya dalarken üst solunum yollarında direnç artışı meydana gelir. OSAS'lı hastalarda dilatör kasların fonksiyon kaybı da bu duruma ilave olmaktadır. Yatar

pozisyonda burundaki konjesyonun da direnç artışına belirgin katkısı olmaktadır (45). Horlayan ve obez olmayan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında NREM döneminde üst solunum yolları direncinde belirgin bir artış gözlenmektedir. Uyanıkken ölçülen nazofaringeal direnç ve uyku sırasında AHİ arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmaktadır (94, 95). Apneler arasında OSAS'lı hastalarda inspiratuar orofaringeal direnç en üst noktaya çıkmaktadır. Apne geliştikçe ekspiratuar direnç de artmaktadır.

Üst solunum yolları kompliyansı : İntrensek faringeal kompliyansa, efektif kompliyansa, faringeal kas tonüsüne, havayolu mukozasının ödem ve vasküler konjesyonuna ve mukozal adheziv etkilere bağlı olarak değişir (45). Transmural basıncın üst solunum yolları açıklığını kollabe edici etkisi faringeal duvarın kompliyansı ile modüle edilir. Faringeal kesit alanı ile transmural basınç arasındaki ilişki pasif farinkste bile (nöromuskuler aktive olmadan) lineer eğri şeklindedir. Bu demektir ki, farinks intrensek bir sertliğe sahiptir ve daraldığında daha da kollabe olabilir. Şayet üst solunum yolları dilatatör kasları aktif ise eğrinin sağa kaydığı ve bunu da azalmış faringeal kompliyansı gösterdiği kabul edilir. OSAS'lı hastaların üst solunum yollarının daha kolay kollabe olduğu gösterilmiştir. Direnç ve kompliyanstaki artış solunum işinin artmasına, hipovekilasyona, sık tekrarlayan arousallar ve sonuçta gün boyu uyku haline yol açar.

Nöromuskuler faktörler: Kemik ve kıkırdak desteği zayıf olan üst solunum yolunun açıklığı dilatatör kaslar tarafından sağlanır. Bu kaslar inspirasyondan hemen önce kasılarak üst solunum yollarının kollabe olmasını engeller. Uyku apneli hastalarda tam olarak bilinmeyen mekanizma ile dilatatör kasların tonik aktivitesinin azalması, üst solunum yolunun kollabe olmasına yol açmaktadır.

Santral faktörler: Sağlıklı kişilerde arteriyel kandaki karbondioksit belirli bir değerin üstüne çıktığında, solunum düzenini sağlayan sistemler uyarılarak solunum düzenlenmektedir. Uyku apneli hastalarda, beyin sapındaki solunumu düzenleyen sistemlerin, kandaki karbondioksit düzeyinin yükselmesine karşı duyarlılığı azalmakta ve solunum düzeni bozulmaktadır. Bu değişimin başlangıçta var olan bir yatkınlıkla mı ilişkili olduğu, yoksa hastalık içinde gelişen bir durum mu olduğu henüz araştırılabilmemiş değildir.

Bu faktörlerin hepsinin üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla beraber olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ayrıca bu karmaşık tablonun tek bir mekanizma ile açıklanması da mümkün değildir. Bu nedenle OSAS patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören 'subatmosferik intraluminal basınç', 'ekspiratuar daralma', 'azalmış ventilatuar motor output' ve 'Starling rezistansı' gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konuda taşların yerine oturmasıyla 'birleşik teori' oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; üst solunum yolu obstrüksiyonu patofizyolojisinde rol oynayan faktörlerden (genel faktörler, üst solunum yolu açıklığını azaltan nedenler, mekanik faktörler, üst solunum yolu kas fonksiyonu, üst solunum yolu refleksleri, santral faktörler, arousal) bazıları ispatlanmış, bazıları ise olası etkili faktörlerdir. Ancak bunlar arasında vazgeçilmez olanı küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğimli farinkstir. Farinksteki dengeyi bozan ve obstrüksiyona neden olan 3 temel faktör vardır. Bunlar larinks bölgesindeki kasların tonusunun azalması veya kaybolması, inspirasyon sırasında oluşan vakum (Bernoulli fenomeni) etkisi ve üst solunum yolundaki anatomik değişikliklerdir.

Olayların başlangıç noktası üst solunum yolu dilatatörleri üzerine ventilatör motor outputun azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta faringeal tonusta azalmaya neden olur. Artan respiratuar efor sonucu hava Bernoulli prensibine bağlı olarak, ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur (96, 97). Normal koşullarda inspirasyon sırasında oluşan hava akımı sonucu belirli oranda hava sütunu boyunca negatif basınç zaten oluşmaktadır. Ancak hava sütunu boyunca bulunan dilatatör kaslar kasılarak havayolunu stabilize eder ve çökmeyi önler. İspiratuar kuvvet, dilatatör kasların karşı hareket sınırını aştığı zaman veya bu dilatatör kasların nöromuskuler fonksiyon kaybı nedeniyle intraluminal negatif basınç havayolunda negatif basınç ve kollaps ve obstrüksiyona yol açar. Buna bağlı paradoks olarak artan negatif havayolu basıncından ötürü daha fazla kollaps meydana gelir ve hava akımına karşı direnç daha fazla artar (98). Sonuç olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel neden özellikle küçük faringeal lümen ve transmural

basıncıdır. Ayrıca olayın üst solunum yollarında gerçekleşmesi bir neden değil bir sonuç olup, tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (99). Bu nedenle özellikle santral mekanizmalar ve refleks yollar konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3.4. Klinik Özellikler

Yakın zamana kadar OSAS'lı hastanın klasik tanımı 'horlayan ve uyuyan, orta yaşlı, obez erkek' şeklinde yapılmıştır. Ancak bugün bu tanımlama ile yanılığa düşülebileceği açıktır. Çünkü bu hastalık kadınlarda da sanıldığından fazla görülmektedir. Ayrıca tüm OSAS'lı hastalar obez olmadığı gibi, her horlayanda da OSAS düşünülmemelidir. Uluslararası Uyku Vakfı'nın (International Sleep Foundation, ISF) 2002 anket sonuçlarına göre, uyku apnesi hastalarının en yaygın şikayeti, hipersomnolans (gün içerisinde aşırı uykulu olma hali), ağır horlama ve sık sık uyanma ile karakterize bölünmüş uykudur. Böyle bir uykunun sabahında, hastalar genellikle nokturnal CO₂ tutulumunun sonucu olabilecek baş ağrıları, bruksizm nedeniyle oluşan müsküler kaynaklı eklem ağrıları ve mide bulantılarından, asit reflüden (gastroözofajiyal reflü) şikayet ederler. Diğer şikayetler ise, entelektüel bozulmalar, sinirli davranışlar, çevrelerindeki insanlarla tartışmaya, oburluk yapmaya yatkınlık, depresyon ve şiddetli anksiyete olarak tanımlanır (100).

En sık görülen semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Horlama: yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofaringeal pasajdan geçmesiyle oluşmaktadır. OSAS'ın en sık ve en erken görülen semptomudur. Bu hastalarda gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca önce şiddetli horlama hikayesi vardır (101). 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. Horlama gelişmeksizin de OSAS olabileceği unutulmamalıdır. OSAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece ve daha fazla sıklıkla horlama) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir. Hastalar horladıklarını genelde reddederler, bu nedenle eşleri ve yakınlarıyla birlikte değerlendirilmelidir (102, 103, 104, 105).

Tanımlı apne: hastaların %75'inde mevcuttur ancak güvenilir bir tanık olması gerektirir. OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları, horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin devam ettiğini tanımlayabilirler. Apne epizodları genellikle 10-60 sn arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. Ayrıca OSAS'a spesifik bir bulgu da değildir (106). Apneler CSA'da görülebileceği gibi düşük obstrüktif olay indeksine sahip asemptomatik hastalarda da görülebilir (107).

Gündüz uykululuk hali: OSAS'da tekrarlayan kısmi ve tam havayolu obstrüksiyonuna bağlı gelişen uyku bölünmesi, gündüz uykululuk haline neden olabilir. Bu durum hastalığın şiddetiyle ilişkili olup hafif vakalar sedanter durumlarda, ileri vakalar yemek yeme konuşma sırasında uyku hali tanımlarlar. Gündüz uykululuk haline neden olabilecek durumları mutlaka ayrıntılı bir anamnezle ayırt edilmelidir (Tablo1). Uykululuk normal sirkadyen ritme bağlı fizyolojik olabileceği gibi, uyku kalitesi veya düzeninin bozulmasına bağlı olarak gelişebilir. Patolojik uykululuk hali habitüel (uykusuzluğa neden olan sürekli uyarıcılara bağlı, örneğin OSAS) veya dönemsel (örneğin jet lag veya ilaç kullanımı sonucu) özellikte olabilir.

Cluyds ve ark. tarafından önerildiği şekilde aşırı uykululuk bir takım yöntemlerle ölçülebilir (108). En yaygın kullanılan ve en çok araştırılmış skala ESS (Epworth Sleepiness Scale; Epworth uykululuk skalası)' dir. (Tablo 2) . Hastanın Epworth uykululuk skalasında 10 ve üzerinde puan alması aşırı uykululuk hali olduğu kabul edilir. Türk toplumunda bu skalanın kullanımının güvenilir olduğu gösterilmiştir (109).

Tablo 1: Gündüz aşırı uykululuğu sebepleri

Ekstresek sebepler	İntrensek sebepler
Uyku yoksunluğu	Obstrüktif uyku apne sendromu
İlaça bağlı hipersomni	Narkolepsi
Jet lag sendromu	İdiyopatik hipersomni

Vardiya nedenli uyku bozukluğu	Huzursuz bacak sendromu ve periyodik bacak hareketi
Çevresel uyku bozukluğu	Periyodik hipersomni

Tablo 2: Epworth Uykululuk Skalası

1.Otururken, okurken
2.Televizyon seyredirken
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
“iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma var mı?” sorularına hastanın aşağıdaki seçeneklerden biriyle cevap vermesi istenir. 0-asla yok 1-hafif derecede var 2-orta derecede var 3-ileri derecede var
Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplandığında hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir.

OSAS’ın bir aylık etkin tedavi sonrası devamı halinde mutlaka klinik gözlemler, gerekirse polisomnografi ve MSLT (Multiple Sleep Latency Test; Çoklu uyku latansı testi) ile hasta tekrar değerlendirilmelidir.

Nokturnal aritmiler: OSAS'lıların %50'sinde mevcuttur. Apne sırasında önce biradikardi (30-50/dk) ardından taşikardi (90-120/dk) görülmesi sıktır.

Atipik göğüs ağrısı: Sıklıkla artmış solunum çabasına bağlı olarak göğüs kafesinin distorsiyonuna sekonder olarak ortaya çıkar.

Uykuda boğulma hissi ile uyanma ve nefes darlığı: OSAS'lıların %18-30'unda mevcuttur. Üst solunum yolu obstrüksiyonu süresince artmış intratorasik basıncı azaltma amacıyla yapılan Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken yapılan inspiyum) nedeniyle ekstremitelerden dönen venöz kan miktarında artış olmaktadır. Bu da pulmoner kapiller 'wedge' basınçta artmaya neden olmakta ve bu artış dispne olarak algılanmaktadır. Dispne, kalp yetmezliğinde sık görülen bir semptomdur ve bu nedenle kalp yetmezliğinin diğer belirtileri mutlaka araştırılmalıdır. OSAS'daki dispnenin kalp yetmezliğindekinden farkı, uyanmakla hemen geçmesi ve kısa sürmesidir (110).

Sabah baş ağrıları ve yorgun uyanma: Olguların yaklaşık yarısında sabahları uyaandıklarında genellikle ağırlık tarzında, frontal bölgede daha belirgin bazen jeneralize tarzda baş ağrısı yakınması olmaktadır. Ağrı zamanla azalmakta ve analjeziklere iyi yanıt vermektedir. Sebebi; tekrarlayan hipoksi, hiperkapni, serebral kan akımında bozulmalar, sistemik ve intrakraniyal kan basıncında artış, sık tekrarlayan arousallar nedeniyle uyku bölünmeleri ve yetersiz uyku yanında uyku sırasında oluşan anormal motor aktivitedir. Baş ağrısı kliniklerine başvuran hastalarda gece ve sabah baş ağrılarının sebebinin sıklıkla OSAS olduğu bildirilmiştir. PLM (Periyodik Bacak Hareketi) gibi diğer uyku bozuklukları da sıklıkla baş ağrılarına sebep olmaktadır.

Diğer semptomlar: Son dönemlerde kilo alımında artış ve kilo verememe, kendi horlama sesine uyanma, gece göğüs ve ensede aşırı terleme, noktüri, enürezis, seksüel impotans, depresyon, anksiyete, unutkanlık, dikkat eksikliği, konsantrasyon güçlüğü, öğrenme problemleri, sabah ağız kuruluğu, bruksizm, salya akması, uykusuzluk, uyurgezerlik, reflü semptomları da OSAS'ı akla getirmelidir (76, 105).

2.3.5. Fizik Muayene Bulguları

OSAS' da ayrıntılı fizik muayene mutlaka üst solunum yolu, akciğer, kardiyovasküler sistem ve nörolojik muayeneyi kapsamalıdır. Beden kitle indeksinin (BKİ=boy/ağırlık²) 30 kg/m²'den fazla olması, Modifiye Mallampati skorunun 3 veya 4 olması (Tablo 3), santral tipte obezite, erkeklerde bel çevresinin 102 cm, kadınlarda 89 cm'nin üzerinde olması, kısa kalın boyun; boyun çevresinin (krikoid kartilaj seviyesinden ölçülerek hesaplanır) 40 cm'nin üzerinde olması mutlaka OSAS semptomları açısından sorgulamayı gerektirir.

Tablo 3: Mallampati Sınıflaması

Mallampati 1: Yumuşak damağın ve tonsiller plikaların serbest kenarlarının görünmesi
Mallampati 2: Yumuşak damak plikaların serbest kenarının sadece fonasyonda görünmesi
Mallampati 3:Sadece yumuşak damak serbest kenarının fonasyonda görünmesi
Mallampati 4: Yumuşak damak serbest kenarının fonasyonda dahi görünmemesi

Hastalara dişlerini göstermeleri söylendiğinde saptanmayan orta dereceli retrognati, hastalar rahatlamış ve muayeneyi düşünmedikleri sırada fark edilebilir. Bazı yazarlar bu durum için dinamik retrognati deyimini kullanmaktadır (32). Yüz veya çenede anormallik, çenede maloklüzyon, overbite (hastanın gece boyunca dişlerini sıkmasına bağlı olarak üst ön kesici dişlerde aşınma olması) ya da overjet (mandibulanın maksillaya göre geride olması) bulguları olabilir. Dilde genişleme veya fasikülasyonlar olup olmadığı kontrol edilmelidir. Dil kökünün geniş olması üst hava yolu obstrüksiyonu oluşturabilir. Orofarenks muayenesinde tonsiller doku, uvula ve yumuşak damağın büyüklüğü ve görünümü, anteroposterior ve lateral çapların yeterliliği değerlendirilmelidir. Şişmiş, kızarık bir uvula veya eritematöz bir yumuşak damak aşırı horlamaya bağlı tekrarlayan travmaları gösterir. Schellenberg ve ark. yaptığı bir çalışmada OSAS'ın en tanı koydurucu orofarengeal bulgusunun tonsiller piler daralma ve tonsiller genişleme olduğu bildirilmiştir (110). Burun muayenesinde

nazal pasaj ve septal deviasyon olup olmadığı incelenmelidir. Eğer nazofarengal obstrüksiyon şüphesi varsa nazal endoskopik muayene de yapılmalıdır.

Solunum sistemi muayenesi eğer hastada hipoventilasyon şüphesi mevcutsa daha da önem kazanmaktadır. Solunum ritminde ve hızındaki anormallikler, inspiratuar hareketler, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, perküsyon ve oskültasyon anormallikleri için dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Sigara tüketiminin prognoza etkisi göz önüne alındığı zaman overlap sendromuna neden olabilecek KOAH, astım gibi kronik akciğer hastalıkları değerlendirilmelidir. Varsa kifoskolyoz ve göğüs anomalileri not edilmelidir. Zayıf öksürük kuvveti, ortopne, inspiyumla birlikte diyaframın paradoks hareketi diyafram zayıflığını gösterir. Diyafram zayıflığının sebepleri arasında idiyopatik frenik nöropati, myopatiler, myastenia gravis ve ALS de bulunur. Derin tendon reflekslerinde yavaşlama altta yatan ve tanısı konmamış bir hipotiroidi olgusunu ortaya çıkarabilir (32). Her hasta mutlaka sistemik veya pulmoner hipertansiyon veya pulmoner hastalık bulguları açısından değerlendirilmedir (111, 112).

2.3.6. Radyoloji

Sefalometri, bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) solunum yolu görüntülenmesinde kullanılan radyolojik yöntemlerdir.

Sefalometri: Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boynun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. OSAS'lı olgularda sık karşılaşılan özellikle hyoid, mandibula, dil, yumuşak damak ve yüz anomalilerinin belirlenmesinde yararlıdır.

Bilgisayarlı tomografi: Solunum yolunun nazofarenksten larenkse kadar olan tüm anatomik boyutunun, yumuşak doku ve kemiksel oluşumlarının kesitsel alanlarını gösterir. Özellikle retropalatal ve retroglossal bölgelerin değerlendirilmesinde yararlıdır (113).

Manyetik rezonans inceleme: MRI ile üst solunum yolunun yumuşak dokuları, özellikle yumuşak damak ve preepiglotik alandaki yağ birikimi hakkında bilgi sahibi olunmaktadır (114).

2.3.7. Tam

Öykü ve fizik muayeneye hastaların % 50'si belirlenebilir. Her hasta mutlaka ek tanı yöntemleriyle objektif olarak değerlendirilmelidir.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı için önerilmiş farklı testler (ESS, Stanford uykululuk skalası, vizüel analog skalası) mevcuttur. Bunlar subjektiftir ve hasta yakınmalarının daha düzenli, daha standart biçimde ortaya konmasında yardımcı olur (115, 116). Bunlardan ESS, uykululuğu değerlendirmede en sık kullanılan testtir. Bu testte hastanın, 8 durumda ne derecede uykusunun geldiği sorgulanır. ESS testinin gerçek hayattaki durumlardaki uykululuğu temsil ettiği belirtilmektedir. ESS, uyku hastalarının tedaviye yanıtını izlemede faydalı bir testtir (117). Stanford uykululuk testi hastanın spesifik bir andaki uyku durumunu 7 farklı tanımlamayla ölçmektedir. Genellikle MSLT testinde her bölümden önce yapılarak hastanın uyku algısının objektif sonuçlarla olan korelasyonunu ölçmede kullanılır. Basit vizüel analog skalası ise tıpkı ağrı derecesini belirtmekte kullanıldığı gibi hastanın uyku durumunun derecesinin ölçülmesini sağlar. Bu test genel olarak hastaya gün içerisinde uygulanan stimülan ilaçların etkinliği ölçmede kullanılır (32). Bazı yakınmaların derecesinin objektif şekilde ortaya koyan MSLT, uyanıklılığın sürdürülmesi testi pratikte en sık başvurulan ve güvenle uygulanan testlerdir (115, 116). Bu testler hastaların uykululuk durumunu sorgulasa da hiçbir zaman kesin olarak OSAS tanısı koyamazlar.

Uyku apne sendromu tanısı için önerilmiş birçok test yöntemi mevcuttur (Polisomnografi, evde polisomnografi, portabl kardiyorespiratuar monitörizasyon, ambulatuar oksimetre). Ancak bu yöntemlerden altın standard tanı yöntemi olarak tüm gece polisomnografi kabul edilmekte ve diğer yöntemlerin başarısı polisomnografiyle olan korelasyonlarına göre değerlendirilmektedir.

Polisomnografi (PSG): Tüm gece boyunca devamlı olarak hastadan alınan çoklu fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılır. Tek gecelik PSG'nin OSAS'lı hastada AHİ'yi ≥ 5 /saat olarak saptama sensitivitesi %75-88 olarak bildirilmiştir (118). Kardiyopulmoner uyku çalışmaları üzerine yapılmış "American Thoracic Society" konsensus konferansında tek gecelik bir PSG'nin klinik olarak önemli uyku apne tanısını dışlamaya yeteceği kararına varılmıştır (119).

PSG ilk zamanlarında tüm gece boyunca süren tanısız PSG'yi takiben tüm gece terapötik pozitif basınçlı ventilasyon titrasyonu önerilmekteydi. Ancak giderek artan hasta sayısı ve laboratuvar yükleri nedeniyle uygun olan laboratuvarlara "split-night"

çalışmaları da önerilmektedir. Buna göre gecenin ilk yarısında (genelde en az 120 dakikalık uyku gereklidir) OSAS tanısı kesin olarak konabiliyorsa gecenin kalan kısmında NIMV titrasyonu yapılabilir (120). Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra solunum ve kardiyak fonksiyonlarında kaydedilmesi gereklidir. Standart polisomnografi incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler; Elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG), submental elektromyografi (EMG), ön tibialis elektromyografi, elektrokardiyografi (EKG), göğüs karın pletismografi (solunum eforu), burun ve ağız hava akımının termistör ve arteriyel oksijen saturasyonunun pulse oksimetre ile ölçümleridir (121).

PSG yapılacak oda tam sessiz olmalı, kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Uyku düzenini etkileyen ilaçlar bırakılmış olmalı ve çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir Kayıt süresi 6-8 saat olmalı, kayıt hızı 10 mm/sn ve ekran görüntü süresi 30 sn olarak ayarlanmalıdır. Kayıtların yorumu manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılabilir. Değerlendirmeler bu konuda eğitim almış bir uzman tarafından yapılmalıdır.

OSAS'da hava akımında apne ve hipopnelerin indirekt etkisi görülür, nazal basınç transdüser eğrisinde düşme, düzleşme ve konkavlık, horlama, apne veya hipopnede torakoabdominal paradoks, apne ve hipopnelerin çoğunu arousal takip eder, solunum ilişkili sinüs aritmisi, apne ve hipopnelere bradikardi veya blok eşlik edebilir, arousal ve obstrüksiyon sonrası soluğa taşikardi eşlik edebilir, özellikle altta yatan kalp hastalığı varsa ve $SaO_2 < \%65$ olursa aritmiler görülebilir (SVT, VT, AF), çene EMG'de fazik EMG artışlar görülebilir, tibial EMG' de arousallarla birlikte kas aktivite artışı görülebilir, satürasyonda apne ve hipopneler sırasında epizodik düşüş olur, satürasyon genelde normale döner ancak eğer olaylar çok sık veya ağırsa uyanıklığa kadar bazal değerinin altında kalabilir, Evre 1 uyku ve arousallarda artış, Evre 3 ve REM'de azalma olur.

Tanı konulan hastalara tedavi amaçlı BPAP/CPAP titrasyonu PSG altında yapıldığında uyku yapısında ve uykudaki solunum bozukluklarında dramatik düzeltilmeler görülür. REM döneminde (REM rebound) ve Evre 3 uykusunda ciddi artış görülebilir (32).

2.3.8. Tedavi Yaklaşımı

OSAS'a eşlik eden sağlık sorunları (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği vb.) dışında OSAS tanı ve tedavi amacı yaşam kalitesini arttırmaktır. OSAS tedavi planı hakkında karar verirken tek başına AHI yanıtıcı olabilir. AHI'nin yaşam kalitesi, semptom ciddiyeti ile ilişkisi çok güçlü bulunmamıştır. OSAS tedavi kararı hastalığın klinik durumu, gündüz semptomlarının ağırlığı, solunumsal bozukluğun yaşam kalitesine etkisi ile belirlenir (122).

1-GENEL ÖNLEMLER

1. Kilo Verme
2. Sigarayı Bırakma
3. Uyku Hijyeni
4. Yatış Pozisyonu
5. Alkol

2-AĞIZ İÇİ ARAÇLAR

3-CERRAHİ TEDAVİ

4-POZİTİF HAVA YOLU BASINÇ (PAP) TEDAVİSİ

2.3.8.1. Genel Önlemler

1. Kilo Verme: Toplumda OSAS prevalansının artışı obezite, erkek cinsiyet, yaş ve kalıtsal faktörler gibi birtakım risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir (123). Bunların arasında obezite uyku apne için en güçlü risk faktörüdür (124, 125) .

Obezitenin üst hava yolu fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi genellikle üst hava yolu geometrisi üzerine direkt mekanik etkisi yoluyla olmaktadır. Hem medikal hem cerrahi tedavi ile kilo vermenin OSAS üzerine ek düzeltici etkisi olduğu gösterilmiştir (126, 127).

2. Sigarayı bırakma: Sigara içimi mukozal ödem oluşturarak ve üst hava yolu rezistansını artırarak üst hava yolu disfonksiyonuna neden olabilir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre 4-5 kat daha fazla en az orta dereceli uykuda solunum bozukluğu görülmektedir. Özellikle de ağır içicilerin daha yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (128).

Yapılan sınırlı sayıdaki anket çalışmalarında, sıklıkla alkol ve kafein kullanımının da yüksek oranda olduğu sigara içicilerinde uyku kalitesinin sigara

içmeyenlere göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. Üstelik bu durum, yoksunluk semptomlarıyla ilişkili olarak sigaranın bırakılması ile daha da kötüleşebilmektedir (129). Sigara kullananlar uykuya dalma ve uykuyu devam ettirmede güçlükler yaşamakta, aynı zamanda da daha fazla gündüz aşırı uykululuk hali tanımlamaktadır.

Çevresel sigara dumanı maruziyeti bile habitüel horlamayla ilişkilidir. Sigaranın multisistemik yan etkileri de hatırlatılarak, hastalar sigara bırakma konusunda teşvik edilmelidir (130).

3. Uyku hijyeni: Uyku ritmini sağlamak için her sabah aynı saatte uyanmak ve biraz daha dinlenmek için uyumaya devam etmeden sabah uyanınca yataktan çıkmak önerilmektedir. Yatak odasının ses, ışık, ısı yönünden izole edilmesi, çok aç ya da tok olunmaması, kafein alkol ve tütünden kaçınmak, uyumaya çabalamamak diğer öneriler arasındadır (130).

4. Yatış pozisyonu: Birçok olguda sırtüstü pozisyonda yan pozisyona göre uykuda solunum bozukluğunun sıklığının arttığı gösterilmiştir (132).

İstisnai bir durum olan pozisyonel uyku apne muhtemelen hastaların az bir kısmında mevcuttur. Yine de pozisyon eğitimi, sırt üstü pozisyonda diğer pozisyonlara göre daha fazla apnesi olan çok sayıdaki hastada yararlı olabilir. Pozisyon eğitimi aynı zamanda saatte 5-15 epizod gibi az sayıda apnesi olan ve başka yöntemlerle tedavisi düşünülmeyen hastalar için de yararlı olabilir.

Pozisyon eğitimi akustik sinyaller, elektrik şokları ya da rahatsızlık veren çeşitli cihazlarla sağlanabilir. Sırt üstü pozisyonu engellemenin basit bir yöntemi pijamanın sırt kısmına bir cep dikilerek içine tenis ya da golf topu yerleştirmektir (133).

5. Alkol: Alkolün hem uyku hem de uyanıklık üzerinde son derece olumsuz etkileri bulunmaktadır. Akut olarak alkol bir hipnotik gibi davranmakta ve uyku latansını azaltmakta, ancak, gecenin ilerleyen dönemlerinde uyku devamlılığını bozmaktadır. Sonuçta alkolün akut kullanımı REM uykusunun ve uyanıklığın baskılanmasına yol açmakta ve uyku mimarisinin bozulmasına neden olmaktadır. Solunum olaylarının daha uzun olduğu ve oksijen desatürasyonunun daha belirgin olduğu REM uykusunun bu şekilde uzaması özellikle OSAS'lı hastalarda daha tehlikeli durumların ortaya

çıkmasına neden olabilmektedir. Uyku öncesi alkol alımının üst hava yolu kollabilitesini arttırdığı ve uykuda obstrüktif apne ve hipopneleri presipite ettiği gösterilmiştir. Alkol alımı apne süresini uzatabilir ve eşlik eden hipoksemileri kötüleştirebilir (134, 135). Alkol, uykudaki apneler dışında OSAS'lı hastaların gündüz uyanıklık haline de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Özellikle gündüz aşırı uykululuk hali çok fazla olan olgularda alkolün bu hipnotik etkisi çok daha belirgin olmaktadır. Bu noktada ister tedavi altında ister tedavisiz olan tüm OSAS'lı olguların alkolden uzak durmaları önemle hatırlatılmalıdır (128).

2.3.8.2. Ağız İçi Araçlar

Ağız içi apareyler olguya özel ölçümlerle hazırlanan dilin geriye kaçmasını, alt çenenin retropozisyonunu engelleyen ağız içine yerleştirilen cihazlardır. Ağız içi araçlar primer horlama, hafif-orta derecede OSAS olgularında veya CPAP'ı tolere edemeyen, cerrahiye kabul etmeyen olgularda endikedir. Oksijen saturasyonu düşüklüğünün, gündüz aşırı uyku halinin ve apne sıklığının daha az olduğu olgularda daha yararlı olduğu bildirilmiştir (136). Bunun en önemli nedenleri ağız içi aygıt kullanımının kolay olması, elektriğe bağlı olmaması ve sosyal açıdan ve seyahat esnasında taşımaya elverişli olmasıdır. Günümüzde OSAS tedavisinde en etkili olan ağız içi aygıtlar mandibular ilerletici aygıtlardır (Resim 3). Ağız içi aygıt uyku sırasında üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmekte, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmekte ve hava yollarının kollabe olmasını engellemektedir (123). Yumuşak damak kaldıracı aygıtlar ve dil tutucu aygıtlar ise çok nadir olarak kullanılmaktadır.(Resim 4).



Resim 3: Mandibular ilerletici aygıt



Resim 4: Dil tutucu aygıt

2.3.8.3. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedaviler düzeltilebilecek bir anatomik obstrüksiyon dışında, CPAP ve uygun bir medikal tedavi önerilmeyen veya kullanamayan OSAS olgularına önerilmektedir (137). Cerrahi tedavilerin amacı mümkünse hastalığı tamamen ortadan kaldırmak yoksa diğer tedavileri daha kolay ve etkin kullanacak duruma getirmektir. Başlıca cerrahi yöntemler; yumuşak dokuya (tonsil, dil kökü) yönelik yapılacak cerrahi girişimler, burun boşluğu ve paranasal sinüslere uygulanacak girişimler ve iskelet sistemine yönelik cerrahi tedavi olarak sınıflandırılabilir (123).

2.3.8.4. Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi (PAP)

İnspirasyon sırasında solunum pompa kaslarının kasılmasıyla oluşan emme basıncı üst solunum yolunda negatif intraluminal basınç meydana getirir. Uyku sırasında üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi inspiriyum sırasında oluşan negatif intraluminal basıncı dengeleyerek üst solunum yolunun açık kalmasını sağlar. OSAS'da temel sorun dilatör kas aktivitesinin yetersizliği nedeniyle uyku sırasında üst solunum yolu açıklığının devam ettirilememesidir (138). Pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure: PAP) tedavisi ile üst solunum yoluna pozitif basınç uygulayarak, mekanik bir stent etkisi ve akciğer volümlerini arttırması ile uyku sırasında üst solunum yolunun açık tutulmasını sağlar (139).

Tedavi yöntemleri arasında, etkinliği gösterilmiş, yaygın olarak kullanılan tedavi n-CPAP (nazal yolla uygulanan CPAP)'dır. Hangi hastaya nasıl tedavi

seçileceği konusunda yeterli kanıt yoksa da, bugün için kabul edilen CPAP tedavi endikasyonu, ağır OSAS hastaları ve AHİ değerinden bağımsız olarak, aşırı gündüz uykululuk hali ve/veya hipertansiyonu olan OSAS hastalarıdır (140). Günümüzde PAP cihazlarının 3 çeşidi bulunmaktadır:

1. CPAP
2. BPAP
3. APAP

Etki Mekanizmaları

Üst havayoluna basınç uygulanması ile intralüminal basıncı arttırıp lümen açıklığı sağlanır ve sürdürülür. Basınç tedavisi, üst havayolundaki duyuşal sinirler yoluyla dilatatör kasları uyarır. Farinks lateral çapını arttırır, lateral duvarda incelmeye yol açar (141).

CPAP (Continous Positive Airway Pressure): CPAP cihazları inspiyum ve ekspiyumda havayolunda sürekli sabit bir basınç oluşturur. CPAP cihazları ilk defa Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir. CPAP cihazı oda havasını sıkıştırarak pompalayan bir çeşit kompresördür. Yüksek devirli bir jeneratör, düşük dirençli bir hortum ve uygun bir maskeyle üst solunum yoluna pozitif bir basınç uygulanmasını sağlar (142). Şu an için OSAS tedavisinde en çok kullanılan PAP cihazıdır.

CPAP Endikasyonları: CPAP tedavisi, olguların şikayetlerinden bağımsız olarak, hipertansiyon gelişme riski olduğu için anormal solunum olayı indeksi saatte 30 ve üzeri olan tüm OSAS olgularında endikedir (143). Eğer eşlik eden artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilenme, duyuğu-durum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve inme gibi belgelenmiş kalp-damar hastalıkları varsa, anormal solunum olayı indeksi saatte 5 ile 30 arasında olan olgularda da CPAP ile tedavi endikasyonu vardır (144, 145, 146, 147). Semptomatik OSAS'lı olgularda CPAP kullanımının semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı Redline ve ark. ve Engleman ve ark. tarafından bildirilmiştir (148, 149).

C-flex; özelliği olan CPAP cihazlarında bulunan, hastaların ekspiyum güçlüğünü azaltmak üzere geliştirilmiş bir teknolojidir. Klasik CPAP cihazlarında ekspiyumda uygulanan basınç, hastalarda ekspiyum zorluğuna, boğulma hissine,

klostrofobiye ve panik atağa neden olmaktadır. C-flex özellikli cihazlar ise inspiryumda ideal basıncı vermekte, ekspiryum başında basıncı düşürmekte, ekspiryum ortasında tekrar ideal basınca çıkmaktadır (150).

BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure): BPAP cihazları solunum siklusunun inspirasyon (IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure) ve ekspirasyon (EPAP:Expiratory Positive Airway Pressure) fazlarında farklı basınçlar ayarlanmasına olanak tanır. OSAS olgularında genellikle havayolunu açık tutmak için gereken basınç, ekspirasyon fazında inspirasyon fazına göre daha düşüktür. Bu nedenle bazen OSAS'lı olgular sabit basınca karşı solumakta güçlük çekebilir bu gibi vakalarda farklı inspirasyon ve ekspirasyon ayarlarına sahip pozitif hava yolu basınç cihazları denenebilir. Bilevel pozitif havayolu basıncı (BPAP, İki düzeyli pozitif hava yolu basıncı) soluk alma ve verme esnasında farklı basınç ayarlarını yapılmasına olanak sağlar (151). CPAP tedavisinin yetersiz kaldığı olgular sıklıkla, daha obez, oksijen desatürasyonu daha derin, gündüz hipoksemisi ve hiperkapnisi olan hastalardır.

BPAP Endikasyonları: Genel olarak BPAP, CPAP ile sürekli yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, hava kaçağı olan veya pozitif basınca karşı nefes verme gücünü yaşayan OSAS olgularında ayrıca OSAS ile birlikte komorbid hastalığı olan (morbid obezite, hiperkapni ile birlikte restriktif akciğer hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve noktürnal hipoventilasyonu gibi gece eşlik eden solunum problemi olan) olgularda kullanılmaktadır (152, 153).

Otomatik CPAP (APAP: Automatic Positive Airway Pressure): APAP cihazları horlama, üst solunum yolu rezistansı veya üst solunum yolundaki hava akımına göre uygulanan basıncı gece boyunca değiştiren cihazlardır. Değişik üretici firmaların cihazları farklı algoritmalar ile çalışmakla birlikte, tümünde temel mekanizma üst solunum yolunda apne ve ilişkili bulgular ortaya çıktığında basıncı otomatik olarak yükseltip, bir süre apne olmadığında düşürmesi şeklindedir. Böylece uyku evresinde, vücut pozisyonu gibi nedenlerle gece içerisinde veya alkol ve kilo alımı gibi nedenlerle geceden geceye değişen basınç ihtiyaçlarını karşılamak mümkün olmaktadır. APAP cihazlarının uyguladığı gece boyunca ortalama basıncın klasik CPAP cihazlarından daha düşük olduğu ve bu nedenle kompliyansı arttıracakları bildirilmiştir. Apneleri, arousalları desatürasyonları ve semptomları önleme yönünden ise APAP ile klasik

CPAP arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Genellikle APAP, titrasyon amaçlı veya klasik CPAP cihazını tolere edemeyen hastalarda tercih edilmektedir. Diğer yandan santral apnelerde, obezite hipoventilasyon sendromunda, kardiyovasküler hastalığı, nöromusküler hastalığı ve göğüs deformitesi olan hastalarda, ayrıca başarısız uvulopalatofaringoplasti (UPPP) operasyonu sonrası kullanımı önerilmemektedir (154).

Tedavi Süresi: Bazı olgular her gece CPAP kullanımını tolere edemeyebilir (155). Son zamanlarda yapılan çalışmalar CPAP kullanmayan olguların mortalitesinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur bu da bize düzenli CPAP kullanımının önemini göstermektedir (156). CPAP tedavisi ile uyanıklık sırasında sempatik sinir sistem aktivitesinde azalma gözlenmiş, bu etki için gecede en az dört saat kullanım gerektiği belirtilmiştir. Yeterli tedavi genellikle en az 4.5 saat/gece olarak tanımlanmaktadır (157).

CPAP tedavisi sonuçları: Uygun CPAP basıncı ile uykudaki solunum olayları ortadan kaldırılmakta veya en aza indirilmektedir ve diğer tedavi yöntemlerine ve plaseboya üstünlüğü birçok klinik çalışma ile gösterilmiştir (158, 159). CPAP tedavisi ile REM ve derin uyku evreleri gibi uykuda solunum bozuklukları nedeniyle suprese olan evreler daha ilk gece normalin üzerine çıkmaktadır, uyku yapısı düzelmekte, oksijenizasyonu düzelmekte ve olgu sabah yıllardır ilk kez dinlenmiş olarak uyanmaktadır (160).

İki büyük çalışma (Wisconsin Sleep Cohort ve Sleep Heart Health çalışması) CPAP'ın kardiyovasküler ve metabolik sistem üzerine etkileri konusunda bizi aydınlatmıştır. Wisconsin Cohort çalışması hafif derecede OSAS'ın bile tedavi edilmediğinde hipertansiyon gelişmesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (161). Sleep Heart Cohort çalışması da obezite ve BMI'den bağımsız olarak OSAS'da artmış insülin rezistansını göstermiştir(162). Uyku apnesinin kardiyovasküler hastalık oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu son yayınlanan çalışmalar ile doğrulanmıştır ve CPAP'ın oynadığı rolü daha açık olarak ortaya koymuştur (163).

2.4 UYKU İLE İLİŞKİLİ HIPOVENTİLASYON VE HIPOKSEMİ (UHHS)

Sınıflama

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar başlığı altında yeni uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2) ile oldukça geniş bir grup hastalık yer aldı (164).

- 1.İdiyopatik uyku ilişkili obstrüktif olmayan alveoler hipoventilasyon
- 2.Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- 3.Pulmoner parankimal ya da vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
- 4.Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon /hipoksemi
- 5.Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi

Tanımlar

Uyku ile ilişkili hipoventilasyon: Azalmış solunumsal uyarı veya bozulmuş solunumsal mekanikler sonucu ortaya çıkmaktadır. Uyku sırasında artan CO₂ miktarı ile karakterizedir ve farklı kriterler olmakla birlikte en son yayınlanan tanım olarak ICSD-2'ye göre 45 mmHg üzeri parsiyel CO₂ basıncı veya uyanıklığa göre artmış parsiyel CO₂ basıncı ile tanı konmaktadır.

Uyku ile ilişkili hipoksemi ise ICSD-2'ye göre uykuda oksihemoglobin saturasyonu (SpO₂) %90'nın altında geçirdiği sürenin 5 dakikadan fazla olması ile birlikte minimum SpO₂'nin en az %85 olması veya toplam uyku süresinin %30'nun SpO₂'nin %90'nın altında geçirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Şantlarla birlikte ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkabilir.

Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon Ve Hipoksemi Oluşma Mekanizmaları

Uykuda Solunumsal Uyarılardaki Değişimler: Uykuda hipoksemi ve hipoventilasyona solunumsal yanıt REM döneminde daha belirgin NREM döneminde daha az olmak üzere azalmaktadır. Uykuya geçiş ile medullar sistemin CO₂ için eşik değeri 2 mmHg artmakta ve muhtemelen buna bağlı olmak üzere inspiratuvar kas

uyarımı üst solunum yolu mekaniklerinde değişme olmaksızın. Uyanıklıktan uykuya geçişte solunumda düzensizleşme meydana gelmektedir ve bunun üzerinde çalışılmaya devam edilmektedir (165, 166).

Uykuda Solunumsal Mekaniklerde Oluşan Değişimler: Uykuya dalma ile birlikte solunum uyarısı için gerekli PaCO₂ eşik düzeyi artmakta, ventilasyon azalmakta, tidal volümde dalgalanmalar (periyodik solunum) başlamaktadır. Ventilasyon NREM uyku sırasında evre I ve II'de %13, evre III ve IV'de ise ek olarak %15 kadar azalmaktadır. Azalmadan esas olarak tidal volüm sorumludur, solunum sıklığında önemli değişiklik olmamaktadır. İspiratuar akımdaki azalma ortalama olarak 0.02-0.5 L/saniye arasında tahmin edilmektedir. Göğüs kafesinin genişlemesinde azalma diyafram etkinliğini arttırarak üst havayolu direncini aşmaya ve alveoler hipovekilasyondan korunmaya katkıda bulunur. Alveoler ventilasyondaki azalma sonucu PaCO₂'de 3-7 mmHg yükselme, PaO₂'de 3.5-9.4 mmHg, oksijen saturasyonunda yaklaşık %2'lik azalma olur. Arteriyel kan gazındaki değişikliklerin normalde klinik bir önemi yoktur. Üst havayolu direnci NREM uyku sırasında yaklaşık iki katına çıkar. Alt havayolu direncinde ise önemli değişiklik meydana gelmez.

REM döneminde solunum düzensizleşmektedir. Göğüs kafesinin solunuma katılımı azalırken batın kaslarının solunuma katkısı artar. Kas lifleri fazla sayıda olmadığından diyafram çok etkilenmez. Diyaframın kasılma etkinliğindeki azalma nöromusküler hastalığı ve obstrüktif hava yolu hastalıkları olanlar dışında pek önemli sonuca yol açmaz (167). Örneğin KOAH hastalarında hastalığa bağlı Diyafragmanın kas aktivitesinde zayıflama söz konusudur ve uyanırken aksesuar kaslar bu durumu kısmen kompanse edebilir ancak uykuda REM döneminde aksesuar kas etkisinde de azalma ile göğüs duvarı hareketleri azalmakta ve SpO₂'de düşüş meydana gelmektedir (168). REM döneminde ayrıca aksesuar kas tonusunun ortadan kalkması ile göğüs duvarı hareketlerindeki değişim sonucu fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma ortaya çıkmaktadır (169). Sağlıklı kişilerde de uzandıkları zaman FRC'de azalma olmaktadır ve REM döneminde FRC'de azalma ile de birlikte FRC, kapanma kapasitesinin de altına inebilir. Böylece kapanma kapasitesinin altında kalan alanlar tidal solunumla ventile olamayacak ve şantlar oluşacaktır (170). Sağlıklı insanlarda oluşan FRC'deki bu değişikliğin hipoksemi oluşturup oluşturamayacağı sorgulanabilir. Ancak bu mekanizma, obstrüktif akciğer hastalıklarında (küçük hava

yolarında oluşan patolojik daralmalara bağlı olarak kapanma kapasitesi zaten artmışsa) ve obezitede (kapanma kapasitesinin de altına inmesine neden olan ek FRC azalması oluşturarak) oluşan uyku ile ilişkili hipokseminin temelidir.

İnspirasyon sırasında üst hava yolu açıklığını bir grup kas (örn.tensör palatini, genioglossus, geniohyoid) sağlamaktadır. Bu kaslarda REM döneminde ve daha az olmakla birlikte NREM döneminde oluşan hipotoni söz konusudur. Son olarak uykuda hipoventilasyon ve hipoksemi, sırtüstü pozisyonda batın içi organların ağırlığı nedeniyle inspiratuvar kaslara ek yük binmesi sonucu da oluşabilmektedir. Fakat bu durum sağlıklı insanlardan ziyade solunumun hastalıklar tarafından etkilendiği kişilerde belirgin hale gelir.

2.4.1.1. Uyku İle İlişkili İdiyopatik Nonobstrüktif Alveoler Hipoventilasyon

Uyku ile ilişkili idiyopatik nonobstrüktif alveoler hipoventilasyon; normal akciğer mekanikleri olan kişilerde arteriyal oksijen destürasyonuna neden olan azalmış alveoler ventilasyon ile karakterize bir durumdur. Tanımlanabilen herhangi bir bozukluk olmaksızın CO₂ ve O₂ düzeylerine solunumsal yanıt da bozulma mevcuttur. Arnold-Chiari malformasyonu, beyin tümörleri, vasküler malformasyonlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları, inme veya beyin cerrahisi sonrası gibi birçok nörolojik durumda santral hipoventilasyon görülebilir (171). Ancak bu hastalıklar dışlandıktan sonra çok az sayıda hastada hipoventilasyon görülmektedir. Hipoventilasyon nedeni olarak bu hastalıkların dışlandığı ve akciğer ve göğüs duvarı mekanik özellikleri normal olan (saptanabilen primer akciğer hastalığı, iskelet kas malformasyonu veya nöromusküler bozukluğu olmayan) az sayıda hasta mevcuttur ve bu grup “idiyopatik” olarak adlandırılmaktadır. Sık görülmemektedir ve özellikleri iyi bilinmemektedir. Bu hastaların çoğunun bilinen bir hipoventilasyon nedeninin yeni başlayan, hafif veya subklinik hali olabileceği düşünülmektedir. Uykuya dalındığında, solunum uyarılarında azalma ile birlikte tidal volümde düşme sonucunda hipoksi ve hiperkapni oluşmaktadır. Ayrıca hastada sık uyanmalarla birlikte yüzeysel uyku ortaya çıkmaktadır. Hastalarda insomnia ve gündüz aşırı uyku hali görülebilmektedir. Hem bozulan uyku yapısı nedeniyle gündüz aşırı uyku hali hem de altta yatan solunum yetmezliği sonucu korpulmonale, pulmoner ödem ve polisitemi gibi birçok komplikasyon gelişebilmektedir.

2.4.1.2. Konjenital Santral Alveolar Hipoventilasyon Sendromu

2.4.1.3. Pulmoner Parankimal Ya Da Vasküler Patolojilere Bağlı Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon/ Hipoksemi

2.4.1.4. Uyku İle İlişkili Alt Havayolu Obstrüksiyonuna Bağlı Hipoventilasyon/Hipoksemi

KOAH hastalarında özellikle uykuda REM döneminde oksihemoglobin desatürasyonu ile karakterize uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi görülebilir. Uyku evrelerine ve uyku pozisyonuna bağlı hipoventilasyon dahil olmak üzere, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğu KOAH hastalarında uykuda hipoksemi oluşmasına neden olabilmektedir. Bu durumun kardiyovasküler ve hematolojik sistem üzerine oldukça zararlı etkileri olabilir. Tetkik ve tedavi gereksinimine, gündüz oksijen düzeylerine bakılarak karar verilmektedir. Rutin olarak KOAH hastalarında OSAS bulguları veya gündüz hipoksemisi yoksa PSG önerilmemektedir. KOAH hastalarında görülen uykuya bağlı hipoksemimin genellikle uyanıklılık oksihemoglobin desaturasyonu ve diurnal hiperkapni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyanırken belirgin derecede hipoksemik olan hastalar uyku sırasında derin bir desaturasyon gösterme eğilimindedirler (172). Yapılan bir çalışma gündüz oksihemoglobin saturasyonları %93'den az olan hastalarda nokturnal desaturasyonu görülürken, oksihemoglobin saturasyonları %95'in üzerinde olan hastaların hiçbirinde nokturnal hipoksemi saptanmamıştır (173). Diğer bir çalışmada 50 mmHg'nın üzerinde diurnal PaCO₂ değerleri ve nokturnal hipoksemi arasında yüksek bir korelasyon bulunmuştur (172).

KOAH hastalarında görülen gündüz uyanıklık hipoksemisinin genellikle pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve ritim bozuklukları gibi çok çeşitli kardiyak komplikasyonlar ve pek sık rastlanmasa da sekonder polistemi ile birlikte olabileceği iyi bilinmektedir. Ayrıca tedavi edilmemiş hipoksemik KOAH hastalarının daha sık hastaneye yatış ve daha yüksek mortalite oranlarına sahip oldukları bilinmektedir. Diğer taraftan sadece nokturnal hipoksemimin hastaların mortalite üzerine etkili olup olmadığı halen kesin olarak bilinmemektedir ve bunun sonucu olarak olarak izole uykuya bağlı hipoksemiminin tedavi edilip edilmemesi gerektiği net olarak ortaya konmamıştır. Bir çalışmada hafif derecede gündüz hipoksemisi (PaO₂ 56-69 mmHg)

ve uykuya bağlı desatürasyonu olan hastaların solunum hemodinamikleri ve mortalite açısından değerlendirildiğinde gece oksijen tedavisinden fayda görmediği saptanmıştır (174). Başka bir çalışmada gece hipoksemisi olan gündüz hipoksemisi olmayan hastaların uyku esnasında oksijen aldıklarında mortalite de bir gelişme olmamasına rağmen hemodinamik açıdan fayda gördüklerini ortaya koymuşlardır (175). Gece desatürasyonu olan KOAH hastalarının gece desatürasyonu olmayan KOAH hastalarına göre pulmoner arteriyel basınçlarının daha yüksek olduğu ve daha fazla polisitemi görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca KOAH'lı hastalarda uyku esnasında satürasyonun %80'nin altına düşüşü ile artan sayıda ventriküler ektopinin ortaya çıktığı görülmüştür. Ventriküler ektopi ve hipoksemi arasındaki korelasyon, KOAH mortalitesinin özellikle uzun REM uykusu periyotlarının görüldüğü ve satürasyonların en düşük değerlerde seyrettiği sabah saatlerindeki neden pik yaptığı konusuna muhtemel bir açıklama getirebilir (176). Sonuç olarak KOAH, insomnianın başta olduğu birçok uyku ile ilişkili şikayetlerin sık görüldüğü bir hastalıktır. Buna ek olarak, KOAH hastalarındaki insomnia şikayetlerinin solunumsal semptomlar ile veya semptomlar olmadan anormal pulmoner fonksiyonları veya solunum semptomları ile birlikte normal pulmoner fonksiyonlar ile ilişkili olduğu görülmüştür (177).

“Overlap Sendromu” terimi hem KOAH hem de OSAS bulguları birlikte bulunan hastaları tanımlamak için ortaya atılmış olup, iki önemli konunun araştırılmasını sağlamıştır. Bunlardan birincisi KOAH'ın OSAS için risk faktörü olup olmadığı ikincisi ise her iki hastalığa da sahip olan hastaların şikayetlerinin kötüleşip kötüleşmediğidir. KOAH hastalarında OSAS'ın görülme sıklığının arttığına dair kanıt yoktur (178). Ancak özellikle diüurnal hiperkapni, polisitemi bulguları olan ve sık hastaneye yatış gerektiren KOAH atakları olan KOAH hastalarında OSAS bulguları sorgulanmalıdır ve majör OSAS semptomları var ise PSG mutlaka yapılmalıdır. Çünkü her iki hastalığı birlikte olan kişilerde daha fazla pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği ve karbondioksit artışı görülmektedir (179). Overlap sendromu görülen hastaların daha sık diüurnal hiperkapni gösterdikleri rapor edilmiş olup OSAS ile birlikte KOAH'ın görülmesi OSAS sendromu bulunan hastalarda “Yoğun Bakım Sendromu” adı da verilen akut solunum yetmezliğinin gelişmesine sebep olmaktadır. İki hastalık birlikte görüldüğü zaman PSG sırasında yapılan oksimetre trasesinde daha farklı bir desatürasyon trasesi görülmektedir. Özellikle REM döneminde keskin, kısa

sürekli desatürasyonu ifade eden “testere dişi desatürasyon” paternine, “trasede çanaklanma” denilen daha derin ve uzun destürasyon paterni eklenmektedir.

Bronkospazmı olan hastalarda gece boyunca bronkodilatasyonu sağlayan farmakolojik ajanlar kullanılması uykuda solunum bozuklukları ve uyku yapısının tedavisi açısından önemlidir. Aralarında kontrollü salınan teofilin, uzun etkili inhale β -agonistler ve uzun etkili inhale antikolinerjik ajanların da bulunduğu çok çeşitli ilaçlar bu amaçla kullanılmaktadır. Teofilin, uyku kaçırıcı etkilerinden dolayı KOAH tedavisinde pek tercih edilmemektedir. Ayrıca, uzun etkili β -agonistlerin güvenli kullanımını hakkında devam eden tartışmalar da dikkate alındığında, inhale ve uzun etkili olan antikolinerjikler günümüzde KOAH’lı hastaların gece tedavisi için en iyi seçenek olarak ortaya çıkmaktadır.

2.4.1.5. Uyku İle İlişkili Nöromusküler Ve Göğüs Duvarı Hastalıklarına Bağlı Hipoventilasyon/Hipoksemi

ICSD-2’de tanımlanan bu kategori; göğüs hastalıklarında hiperkapni ve/veya hipoksiye bağlı solunum yetmezliği ile sonuçlanabilen tüm göğüs duvarı restriktif bozukluklarını kapsamaktadır. ICSD-2’de OHS ile ilgili ayrı bir kategori bulunmaz ve OHS nöromusküler ve göğüs duvarı bozuklukları kaynaklı UHHS altında yer alır. OHS gün geçtikçe artan görülme sıklığı ve tedavi edilmez ise doğabilecek ölümcül sonuçları nedeniyle nöromusküler ve diğer göğüs duvarı hastalıklarından ayrı bir başlık altında anlatılacaktır.

A. Sinir-kas hastalıkları veya göğüs duvarındaki bozukluğu

B. Uyku sırasında arteriyel kan gazları ölçümünde şunlardan en az biri saptanmalı:

- $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$
- Uyanıklığa göre $\uparrow \text{PaCO}_2$
- $\text{PaCO}_2 \text{ uyku} - \text{PaCO}_2 \text{ uyanıklılık} = 10 \text{ mmHg}$
- Uykuda $\text{SaO}_2 \%90 \downarrow > 5 \text{ dakika} + \text{min. SaO}_2 \leq \%85$
- Toplam uyku süresinin $\%30'$ unun $\geq \text{SaO}_2$ 'nun $\%90 \downarrow$

C. Bozukluk başka bir uyku bozukluğu, tıbbi veya nörolojik hastalık ile açıklanamamalı (164).

2.4.1.5. 1. Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS)

Bu sendrom pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve belki de erken mortaliteye neden olan, obezite ve hipoventilasyonun kombinasyonudur. İleriki yıllarda noktürnal NIMV gerektirecek kronik solunum yetmezliğinin en sık nedeni olacağı düşünülmektedir. Obezite, bozulmuş solunum sistemi mekanikleri ve artmış solunum yüküne neden olmaktadır. Leptin direnci nedeniyle azalmış solunumsal uyarı ve artmış solunum işini kompanse edememe durumu söz konusudur. Özellikle REM döneminde kronik hipoventilasyon söz konusudur.

OHS obez bir hastada ($BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$, bazı yazarlarca $> 35 \text{ kg/m}^2$) kronik diüurnal alveoler hipoventilasyonun ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) bulunması ve bunun diğer tanımlanmış hipoventilasyon nedenleri ile açıklanamaması olarak tanımlanmıştır (180).

Uyku hastalıkları bilimi geliştikçe OHS ile ilgili bilgilerimiz de artmaktadır. Günümüzde OHS'nin birçok vakada çoğunlukla OSAS'la birlikte olduğu ortaya çıkmıştır. OHS'nin genel populasyon içindeki prevalansı bilinmemektedir. Birçok çalışma OSAS'daki OHS'nin prevalansını %10-15 olarak bildirmektedir. OSAS'ın yetişkin nüfus içerisindeki bilinen prevalansı ile birleştirildiğinde bu elde edilen bilgilerden yaklaşık kadınların %0,5'inin, erkeklerin ise %1'inin OHS'ye sahip oldukları sonucu çıkartılabilir (181). Bu oranlar klinik tecrübelerin gösterdiği rakamlardan daha büyüktür. Geçtiğimiz on yıl içerisinde tedavi yöntemlerinde ortaya çıkan gelişmeler sonucunda bu bozukluktan dolayı oluşan mortaliteyi tahmin etmek zordur. Ancak bir çalışma hastaların bir kısmının tedavi almasına rağmen OHS hastalarında 18 aylık mortalitenin %23 olduğunu ortaya koymuşlardır. Aşırı kilolu hastalar yaşam süresini azaltan, yaşam kalitesinin azalmasına sebep olan ve sağlık kaynaklarının harcanmasına neden olan pulmoner, kardiyovasküler, gastrointestinal, metabolik ve eklem bozuklukları açısından yüksek riske sahiptirler. OHS, obezite ve sebebi açıklanamayan hipoventilasyon ve hipoksi yanı sıra hipersomni, bozulmuş uyku yapısı, baş ağrısı ve bulantı ile uyanma, depresif semptomlar, polistemi ve pulmoner hipertansiyon veya kor pulmonale bulguları ile seyredebilir (181). Artık günümüzde OHS patogenezinin multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. Çok eskiden beri obezitenin göğüs mekaniği üzerindeki olumsuz etkileri ve solunum

sistemi için yük oluşturduğu bilinmektedir. Bu kütlenin ağırlığından dolayı akciğer hacminde değişiklikler olabilir ve akciğer kompliyansı azalabilir. Daha yeni çalışmalar ortaya çıkarmıştır ki, obezite ayrıca obstrüktif solunum bozukluklarına da bir dereceye kadar yol açmaktadır (182). OSAS'lı hastalarda OHS'nin gelişiminde, tekrarlayan obstrüktif apnelere sonucu inspiratuar kasların yorulmasının, apnelere sonucu merkezi solunum kontrolünün ve/veya inspiratuar kas fonksiyonunun baskılanmasıyla PaCO₂ seviyesindeki yükselmenin, tekrarlayan apnelere sonucu oluşan uyku yetersizliği nedeniyle merkezi solunumun baskılanmasının rol alabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak diüurnal hipoventilasyonun sadece obezitenin mekanik yükünden ve bunun solunum kontrolü, inspiratuar kas veya her ikisinin birden üzerindeki etkisinden kaynaklandığı ayrı bir grup OHS hastaları da mevcuttur. Erken tanı ve uygun tedavi OHS'li hastalar için kritik öneme sahiptir. Tanısal PSG, OHS'li bir hastada OSAS'ın olup olmadığını anlamak için yapılacak bir değerlendirmenin en gerekli parçasıdır. Kilo verme akla gelebilecek en çabuk tedavilerden olup etkili olduğu da kanıtlanmıştır. Vücut ağırlığının %5-10'u arasındaki bir kilo kaybı PaCO₂'de önemli bir düşüğe neden olmaktadır (182). Ne yazık ki sadece diyete bağlı ağırlık kaybını sağlamak ve devam ettirmek bu hastalarda zor olduğundan bariyatrik operasyon önerilebilir

Hamilelikle ilişkili hiperventilasyona yol açan progesteronun normal hastalarda da ventilasyonu uyardığı ayrıca hiperkapniyi düzelterek OHS'li hastalarda bazı faydalar sağladığı ortaya konulmuştur (183). Diğer taraftan hem aynı anda mevcut olan OSAS'ı tedavi etmesi hem de ventilasyona destek olması nedeni ile bu hastalarda PAP tedavisinin daha efektif olduğu ispatlanmıştır. Progesteron tedavisi ise OSAS'ı tedavi etmediği gibi erkeklerde libido düşüklüğü ile PTE riskinin artması gibi sık görülen ve kabul edilmeyen yan etkilere sahiptir. Son olarak tek başına oksijen tedavisi OSAS için yeterli olmayıp özellikle OHS ile birlikte OSAS'ı olan hastalarda PAP'a destek olarak kullanılmaktadır. Sadece OHS'li hastalarda bile oksijen altına yatan solunum yetmezliğini düzeltmemekte ve bunun sonucu olarak PAP ve diğer tedaviler olmadan tavsiye edilmemektedir.

2.4.2. Uyku İle İlişkili Hipoventilasyon/Hipoksemik Sendromların Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) Tedavisi

NIMV cihazları çalışma prensiplerine göre volüm ve basınç ayarlı olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar. Volüm ayarlı NIMV cihazları ayarlanan tidal volümü hastaya solunumsal mekaniklere (kompliyans, rezistans ve aktif inspirasyon) bakmaksızın uygular ve maskeden ve ağızdan kaçak olduğu zaman hasta ayarlanan tidal volümü alamaz. Bunun tersine basınç ayarlı NIMV cihazları solunumsal mekaniklerdeki değişmelere göre akımı değiştirerek ayarlanan basıncı hastaya uygular ve maske kaçığını kompanse eder. Ancak daha yüksek inspirasyon basınçları gereken hastalarda basınç ayarlı NIMV yetersiz kalabilir.

Son yıllarda hibrid bir mod olan volüm garantili basınç ayarlı (Average volume ensured pressure support; AVAPS) bu iki modun avantajlarını birleştirip dezavantajlarını azaltmıştır. Bu modda cihaz hedeflenen tidal volümü sağlayacak şekilde yine ayarlanan inspirasyon basınç aralığındaki uygun basıncı hastaya uygular.

Ayrıca NIMV cihazlarının inspirasyonu başlatma ve sonlandırma prensiplerine göre 3 mod tanımlanmıştır:

a) Kontrollü mod [BPAP T (time) ve BPAP PC (pressure controlled)]: Cihaz inspirasyonu klinisyen tarafından ayarlanan değerlere göre başlatır ve sonlandırır. Hasta inspirasyonu başlatıp sonlandıramaz.

b) Asiste- kontrollü mod [BPAP S/T (spontaneous/time)]: İspirasyon hasta çabası veya klinisyen tarafından ayarlanan değerlere göre (eğer hasta belirlenen zamanda solunumu başlatamaz ise) başlatılır ve sonlandırılır.

c) Asiste veya spontan mod [BPAP S (Spontaneous)]: İspirasyonu hasta çabası başlatır ve sonlandırır.

Eurovent çalışması senkronizasyonun ve hasta uyumunun daha iyi olması nedeniyle basınç ayarlı ventilatörlerin asiste veya spontan modda kullanılmasının ilk tercih olduğunu kanıtlamıştır (184).

Hasta Seçimi

Alveoler hipoventilasyonla sonuçlanan kronik solunum yetmezliği olan tüm uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromlarında NIMV yararlı olmakla birlikte özellikle nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ile ilişkili

hipoventilasyon/hipoksemi sendromlarında daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Nöromusküler kas hastalığı olan hastalarda NIMV kullanımı yaşam süresini daima uzatmaktadır. Göğüs duvarı hastalıklarından ise kifoskolyoz ve tüberküloz sekeline bağlı hipoventilasyon/hipoksemide yaşam süresine katkısı vardır (185). NIMV tedavisinin diğer akciğer hastalıklarının hiçbirinde (KOAH dahil) yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olduğuna dair kanıt yoktur ancak KOAH hastalarında bazı parametrelerde düzelme olduğunu gösteren iki çalışma mevcuttur (186). Özellikle diurnal hipoventilasyona bağlı klinik semptomları olan göğüs duvarı ve nöromusküler hastalığında NIMV kullanımı endikedir. Kesin bir rakamsal kriter olmamakla birlikte klinisyenler skolyoz ve tüberküloz sekeli olan hastalarda uyanıklık $PaCO_2 > 50-55$ mmHg ve $PaO_2 < 60$ mmHg ise, nöromusküler hastalıklarda $PaCO_2 > 45-50$ mmHg ve $PaO_2 < 70$ mmHg ise NIMV tedavisini önermektedir. Klinik semptomlar varsa bu değerlerin altında da NIMV tedavisi önerilebilir. Alveoler hipoventilasyonun klinik semptomları olarak günlük aktivitelerde paralizi olmadan nefes darlığı, diyafragma disfonksiyonu olan hastalarda ortopne, insomnia, kabus görme, sık uyanma gibi uyku kalitesinde azalma, sabah uyanınca başağrısı, yorgunluk, gündüz uyku hali, entellektüel performansta azalma, iştah azalması, kilo kaybı, sık solunum yolu enfeksiyonu ve kor pulmonale görülebilir. NIMV tedavisi başlamak için gündüz hiperkapnisinin oluşmasını beklemek zararlı olabileceği gibi semptomlar ve noktürnal hipoventilasyon olmadan profilaktik NIMV tedavisi başlamakta yarar sağlamamaktadır (187). Çok hızlı ilerleyebilen ALS gibi hastalıklarda ise klinik semptomları olmadan yalnızca noktürnal hipoventilasyonu olsada NIMV tedavisi başlanabilir.

Ventilatör Ayarları

Genellikle inspiratuar basınç desteği (IPAP) olarak 10 cmH₂O basınçla başlanması ve nadiren 20 cmH₂O'a çıkılması önerilir. Ekspiratuar basınç değeri (EPAP) ise BPAP'dan tekrar solunmayı engellemek ve intrinsek PEEP nedeniyle cihazı tetiklemenin zorlaşmasını engellemek için en az 4 cmH₂O olarak ayarlanmalıdır. Yalnız uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromu olan hastalarda düşük EPAP değerleri yeterli olurken beraberinde OSAS söz konusu ise daha yüksek EPAP değerleri gerekmektedir. Ancak bu durumda IPAP ve EPAP arası basınç farkı

hipoventilasyonu önlemek, yeterli tidal volümü sağlamak için en az 4 cmH₂O olmalıdır. Solunum sayısı uyanıklık solunum sayısının hemen altına ayarlanmalıdır. İspirasyon süresinin total solunum süresine oranının 0.33 ve 0.5 olarak, tidal volüm de 10-15 mL/kg olarak ayarlanabilir. Daha yüksek tidal volümlerin kaçacağı artırdığı ve etkinliğinin artmadığı gözlenmiştir. Oksijen tedavisi eğer uyanıklıkta dahi hipoksi söz konusu ise veya uykuda maksimum solunum desteğine rağmen hipoksi devam ediyorsa tedaviye eklenebilir (188).

2.5. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARININ METABOLİZMA ÜZERİNE ETKİLERİ

Uykuda solunum bozuklukları, uyku sırasındaki solunum ritmindeki bozuklukların genel adıdır. Uykuda solunum bozukluklarıyla ilişkili inflamatuvar, metabolik ve endokrin hastalıkların patogenetik mekanizması hipoksemik durum ile ilişkilidir. OSAS'ın bağımsız olarak insülin rezistansını etkilediği için diabetes mellitus ve metabolik sendrom gelişiminde önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir(189).

2.5.1. Uykuda Solunum Bozukluklarının Kardiyovasküler Sistem Sonuçları

OSAS da tekrarlayan apne ve arousal epizotları, kardiyovasküler sistemi ciddi hormonal, nöral, hemodinamik ve mekanik etkilere maruz bırakmaktadır. Kardiyovasküler sistem hastalıkları ile OSAS arasındaki ilişki farklı çalışmalarla ortaya konmuştur. Bunlar içinde en iyi bilinen ilişki hipertansiyon OSAS ilişkisidir. OSAS prevalansı hipertansiyon için %50, konjestif kalp yetmezliği için %25, akut koroner sendromlar için %30, inme için %60 olarak bildirilmiştir (189). OSAS' da kardiyovasküler hastalık morbidite ve mortalitesinin arttığını gösteren çalışmaların çoğu kesitsel, retrospektif ve kısa izlem sürelidir. Önemli bir diğer nokta OSAS hastalarında OSAS dışında kardiyovasküler hastalıkla ilgili ana risk etkenlerinin (obezite, hipertansiyon vb.) sıkça bulunmasıdır. Dolayısıyla, OSAS kardiyovasküler hastalık ilişkisinin nedenselliğine şüphe duyulmaktadır (190). "X sendromu" olarak da bilinen kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin birlikteliği: hipertansiyon, santral obezite, insülin direnci ve hiperlipidemiden oluşmaktadır. OSAS, X sendromu ile ilişkilidir. Kısaca, OSAS'da:

- Kan basıncı değişkenliği ve sirkadiyen ritimde bozulma olmakta, fizyolojik olarak gece uyku sırasında gözlenen kan basıncı düşüklüğü kaybolmakta, gece içinde tekrarlayan apne, arousal, solunumun düzelmesi döngüsüne sempatik sistem aktivitesinde çıkışlar eşlik etmekte, sempatik sinir sistemi tonusunda artış gün içinde de sürmektedir.
- Gün içinde hipoksiye karşı artmış kan basıncı cevabı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda OSAS tedavisi ile kan basıncında düşme izlenmiştir.
- İnsülin direnci ile OSAS arasında ilişki varlığını bildiren çalışmalar vardır. Ancak OSAS ile tip 2 diabetes mellitus (DM) arasında ilişkiyi belirlemek, OSAS hastalarındaki yaygın obezite nedeniyle güçtür.

Sayılan risk faktörleri, OSAS ile etkileşim içinde birbirlerini pekiştirebilir. OSAS ve bu risk faktörleri tedaviyle veya koruyucu önlemlerle düzelebilir niteliktedir. Kardiyovasküler sistem hastalıkları değerlendirilirken bu risk faktörlerinin araştırılması ve diğer risk faktörleri bulunan bireylerde OSAS'ın da göz önünde bulundurulması prognoz açısından yarar sağlayacaktır (147). Birçok çalışmada koroner arter hastalarında büyük oranda OSAS bulunabileceği, OSAS olan koroner arter hastalarında mortalitenin arttığı bildirilmiştir. İnme sonrası OSAS prevalansı yüksek bulunmuştur. İnme hastalarında CPAP tedavisi ile yapılan çalışmalarda depresif semptomlarda ve gece kan basıncında düzelme bildirilmiştir. Uykuda solunum bozukluğu olan kalp yetmezliği olgularında mortalite sadece kalp yetmezliği olan olgulara göre artmıştır. CPAP tedavisi son dönem kalp yetmezliği ve uykuda solunum bozukluğu olan olgularda mortaliteyi belirgin oranda azaltmaktadır (191).

2.5.2. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom çeşitli komorbiditelerin bir araya gelmesiyle oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalıktır. OSAS'ın bazı bulguları, uyku apnenin metabolik sendromun bir parçası veya manifestasyonu olduğunu düşündürmektedir. Son 20 yıl içinde OSAS'lı hastalarda metabolik disfonksiyonun çeşitli tiplerinin varlığı saptanmış ve 1990'lı yılların sonunda OSAS ile metabolik sendrom arasındaki ilişki nedeniyle sendrom Z olarak isimlendirilmiştir. Biz de yukarıda ayrıntılı şekilde bahsettik.

Günümüzde OSAS'da en çok çalışılan sitokinler TNF- α ve IL-6'dır. Obez kişilerde beyaz yağ dokusundaki makrofajlar bu sitokinlerin kaynağını oluşturur. Bunların artmış düzeyi metabolik sendrom hastalarında da rapor edilmiştir (189).

2.5.3. Diabetes Mellitus Ve Glukoz Toleransı

Tip 2 DM yüksek morbitide, mortalite ve ekonomik yükü olan major kronik bir hastalıktır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda OSAS ile glukoz metabolizmasının birbiriyle ilişkili olduğu ve tip 2 DM gelişme riskini arttırdığı saptanmıştır. OSAS diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, OSAS olmayanlara göre, glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve artmış tip 2 DM insidansı ile ilişkilidir (192).

2.5.4. Endokrin Değişiklikler

OSAS'da görülen arousallar stres cevabını uyarabilir ve bu da stres hormonlarını arttırabilir. Yine aynı yaştaki OSAS ve kontrol grubu olgularında yapılan çalışmalarda sabah testesteron düzeylerinin erkek OSAS olgularında daha düşük olduğu saptanmıştır (150).

2.5.5. Lipid Metabolizması

Sleep Heart Health çalışmasında 6440 erkek ve kadında, OSAS subgrupları arasında total kolesterol açısından farklılık olmadığı saptanmış, ancak AHI ile HDL arasında ters bir orantı olduğu gösterilmiştir (193).

2.5.6. Nörolojik Ve Psikiyatrik Bozukluklar

OSAS'lı hastalarda depresyon ve duygu durum bozukluğu gibi nöropsikiyatrik sorunlar görülebilmektedir. OSAS depresyon gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda özellikle gündüz aşırı uyku hali olan hastalarda depresyon riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (194).

2.5.7. Seksüel Disfonksiyon

Libido azalması ve erektil disfonksiyon, OSAS ile ilişkilidir. Bu cinsel fonksiyon bozukluğu OSAS hastalarındaki gündüz aşırı uyku hali, depresyon ve hipotalamopitüiter testiküler fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişir (195).

2.5.8. Gastroözefagiyal Reflü(GÖR)

OSAS direk olarak kendisi GÖR sebebi olabilir veya var olan reflünün ağırlaşmasına neden olabilir. Apneik olaylar sırasında artan negatif intratorasik basınç gastrik içeriğin özafagusa geçişine neden olur . OSAS'da var olan GÖR sadece gece olmaz, gün içinde de devam eder. Hatta reflü gün içerisinde geceye göre daha fazla

sayıda gerçekleşir. Bu hastalarda uygulanan CPAP tedavisi ile GÖR bulgularında düzeltilmeler olur (196).

2.6. KARBONDİOKSİT METABOLİZMASI VE ÖLÇÜM METODLARI

Karbondioksit (CO_2) vücutta aerobik ve anaerobik metabolizma sonucu oluşan ve kan düzeyi üretim ile eliminasyonu arasındaki denge ile belirlenen bir moleküldür. CO_2 mitokondride üretildikten sonra venöz kana verilir. Venöz kan, CO_2 'yi alveoler asinüslere taşır, buradan da CO_2 alveoler boşluğa difüze olur ve ventilasyon ile vücuttan uzaklaştırılır (1).

18.yy sonunda Priestley tarafından bulunmuş, solunum rolü Lavoisier tarafından bulunmuştur. Kuru hava içindeki miktarı %0.04, parsiyel hava basıncı 0.3mmHg'dir. CO_2 'nin parsiyel basıncı alveol içinde 40, ekspirasyon havasında 32, arteriyel kanda 40 (36-44) ve venöz kanda 47mmHg'dir.

Karbondioksit atmosferin çok küçük bir kısmını oluşturur. (%0.04) Çok kararludur, su ile birleşerek karbonik asit meydana getirir, ısının artması ile çözünmesi azalır. Yüksek konsantrasyonda muköz membranı irrite eder. Keskin bir kokusu vardır. Molekül ağırlığı 44'tür. 20°C ısıda ve 50 atmosfer basınç altında renksiz bir sıvı haline gelir, bu şekli ile silindir tüplere konularak tıpta kullanılır. Silindir tüplerin rengi gridir.

Metabolizma sonucu üretilen ve uzaklaştırılması gereken asıl madde karbondioksittir. 200ml CO_2 /dk üretim hızı düşünüldüğünde normal dinlenme koşullarında kanın her bir litresine 40ml CO_2 ilave edilmesi anlamına gelmektedir. Üretilen CO_2 'nin getirdiği bir başka sorun da hidrojen iyonu üretebilme kapasitesidir. Normal bir kişide dinlenme koşullarında bir günde üretilen CO_2 'nin 13000 mEq hidrojen iyonu oluşturabilme kapasitesi vardır ve bu miktar ciddi bir asit yükü anlamına gelmektedir. Görüldüğü gibi üretilen CO_2 'nin etkin biçimde vücuttan uzaklaştırılması asit baz dengesi açısından da önemli bir işittir. Doku düzeyinde oluşan CO_2 akciğer düzeyine kan yoluyla taşınır. Bu taşımada 3 farklı yol kullanılır:

1) Fiziksel olarak çözülmüş halde: Arteriyel kanda PCO_2 40mmHg olduğuna göre plazmanın her bir litresinde çözünen CO_2 miktarı 28ml olacaktır. Bu miktar arteriyel kanda taşınan toplam CO_2 'nin %5'i kadardır.

2) Hemoglobin ve diğer proteinlere bağlı karbamino bileşikleri halinde CO_2 taşınması : CO_2 proteinlerin amino gruplarına geri dönüşümlü olarak bağlanabilir. Bu bağlanma sonucu açığa hidrojen çıkmaktadır. Arteriyel kanda taşınan CO_2 'nin yaklaşık %5'i bu şekilde taşınır.

3) Bikarbonat halinde CO_2 taşınması : Alyuvarlar içinde karbonik anhidraz enziminin katalizörlüğünde gerçekleşen 2 yönlü reaksiyondur. Kanda taşınan CO_2 'nin yaklaşık %90'ı bu yolla dokulardan akciğerlere taşınır (197).

3. MATERYAL METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Temmuz 2011 ile Şubat 2012 tarihleri arasında, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi uyku polikliniğine başvuran PSG ile OSAS, UHHS tanısı alan ve BPAP tedavi endikasyonu olan 28 hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların 17'sinde KOAH ve OSAS ve 11 hastada da OHS ve OSAS birlikteliği mevcuttu. . OSAS ve UHHS tanıları, Amerikan Uyku Akademisindeki Uluslar Arası Sınıflama (ICSD-2) baz alınarak yapıldı (26). KOAH tanısı, GOLD' da tanımlanan solunum fonksiyon testleri kriterlerine göre kondu (198).

3. 2. POLİSOMNOGRAFİ

Hastalar saat 20:00' de uyku laboratuvarına alınarak standart PSG yapıldı. PSG ölçümü Compumedics E-Series (Compumedics Limited, Australia) cihazları ve Profusion PSG 2 (Compumedics Limited, Australia) programları ile yapıldı. Tüm gece boyunca 4 kanal EEG (C3A2, C4A2, O1A2, O2A1), 2 kanal EOG, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu, torako-abdominal hareketler, çene ve bacak EMG, EKG, nazal airflow ve CO₂ değerleri kaydedildi.

Polisomnografi bulgularının değerlendirmesi, EEG ve solunum bozukluklarının (apne, hipopne) skorlaması Amerikan Uyku Derneğince 2007 yılında önerilen son skorlama kurallarına uygun şekilde bu konuda eğitimli uzman araştırmacı tarafından yapıldı (31).

3.3. ARTERİYEL KANGAZI

Arteriyel kan gazı örneklerinden ilki, supin pozisyonda gece manuel BPAP titrasyonuna başlamadan önce ve ikincisi sabah titrasyon sonrasında aynı pozisyonda heparinize tüplerle radial arterden 2 ml olacak şekilde alındı. Örnekler Rapidlab Analyzer 860 (Bayer Health Care Systems-Siemens, USA) cihazı ile değerlendirildi

3.4. DİĞER ÖLÇÜMLER

Solunum fonksiyon testi ölçümleri, ZAN 100, Flow handy, Germany, cihazı ile ayakta durur pozisyonda ve burun klipsleri kullanılarak yapıldı . Üç kabul edilebilir

test elde edilinceye dek en az 3 en fazla 5 performans uygulandı. En yüksek zorlu vital kapasite ve birinci saniye zorlu ekspiratuvar hacim kaydedildi.

ESS subjektif günlük uyku hali değişiklerini araştırmada kullanıldı ve ESS' nin 10' un üzerinde olması gündüz aşırı uykululuk olarak kabul edildi (117).

3.5 KAPNOGRAF İLE ÖLÇÜM

Arteriyel karbondioksit basıncını non invaziv ve sürekli ölçmek için Sentec V-Sign dijital transkutanöz PCO₂ probu kullanılmıştır. Prob bir mandal ile kulak memesine sabitlendi. Arterilizasyonu artırmak için cilt prob ile 42 dereceye kadar ısıtıldı. Ciltten çıkan gaz, gaz geçirgen bir membrandan geçerek membranın altındaki elektrolitin pH sını değiştirmektedir. Referans elektrodla ölçüm elektrodu arasındaki fark pH değerinin logaritması Sveringhaus efektine göre arteriyel parsiyel karbondioksit basıncına eşdeğerdir. Sentec Dijital Monitoring Sistemi (SDMS) entegre kalibrasyon ünitesi sayesinde 2-5 dakika arasında ölçüm için kalibre olabilmektedir. Ölçüm sonrası VSTAT yazılımına veriler aktarılıp analiz edildi. Sistemin analog çıkışı TPCO₂ değerini sürekli polisomnografi sistemine aktardı.

3.6 İSTATİSTİK YÖNTEMLERİ

6 Veri analizi için SPSS 17.0 kullanıldı. Sürekli değişkenler ortanca (çeyrekler arası oran), kategorik değişkenler sayı (%) olarak belirtildi. Karşılaştırmalar, kategorik değişkenler için ki kare, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık değeri için $p < 0.05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 17'si OSAS ve KOAH, 11'i OSAS ve OHS tanılı 28 OSAS ve UHHS hastası dahil edildi. Hastaların 13'ü erkek 15'i kadındı ve ortalama yaş 57(\pm 9) idi. Kadın ve erkeklerdeki yaş ortalaması sırasıyla 54 ve 55 idi. En sık saptanan semptomlar horlama ve gündüz uykululuk haliydi ve ortalama semptom süresi 7 (5-10) yıl idi. Hastalarımızın BKİ ortalaması 41 kg/m² (34-47) olarak bulundu. En sık saptanan ek hastalık %61 oranıyla hipertansiyon iken hastalarımızın %14'ünde (Tip 2) DM vardı. Ek hastalık bulunmayan hasta oranımız %25 idi. Hastaların demografik verileri Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4: Demografik Veriler

	UHSS (n=28)
Yaş	57 \pm 9
Ek Hastalık	
HT	13 (%61)
DM	3 (%14)
Diğer	5(%23)
Ek Hastalık	7 (%25)
Yok	
BKİ(kg/m ²)	41(34-47)
Şikayet Süresi(yıl)	10 yıl (5-10)
Cinsiyet(E/K)	13(%46)/15(%54)

(BKİ: Beden kitle indeksi)

(HT: hipertansiyon)

(DM: diabetes mellitus)

28 hastanın tamamına yapılan SFT sonucunda ortalama FEV1 değeri 1,80lt (1,30-2,10) , FVC değerleri 2,20lt (1,70-2,60)ve FEV1/FVC %83(75-88) olarak

bulundu. Bilinen KOAH'ı olan 18 hastanın ortalama FEV₁ değeri 1,35lt (0,65-2,0), ortalama FVC değeri 2,35lt (1,4-2,80), FEV₁/FVC değeri %68 (40-70) idi. Ortalama hemoglobin değeri 13,6 gr (11-14) olarak saptandı (Tablo 5).

Tablo 5: SFT Ve Laboratuvar Bulguları

	UHSS(n=28)
FEV ₁ (lt)	1,80(1,30-2,10)
FVC(lt)	2,20(1,70-2,60)
FEV ₁ /FVC(%)	83(75-88)
Hb(gr)	13,6(11-14)

(Hb: hemoglobin)

BPAP ile titrasyon öncesi ve sonrası PSG kayıt verilerine karşılaştırılmalı olarak bakıldığında titrasyon sonrası REM ve NREM uykü yüzdelerinde anlamlı artış olduğu görüldü (Tablo 6).

Tablo 6: PSG Bulguları 1

	BPAP ile Titrasyon Öncesi	BPAP ile Titrasyon Sonrası	p
Total Kayıt Süresi(dak.)	407 (277-449)	419 (385-453)	0,37
Total Uykü Süresi(dak.)	316 (256-374)	361 (279-384)	0,19
Uykü Etkinliği(%)	76 (70-90)	83 (76-90)	0,32

REM Latansı(dak.)	86 (9-214)	43 (23-92)	0,034
REM%	6,4 (0-15)	21 (13-27)	<0,001
Uyanıklık %	3,7 (1-10)	0 (0-23)	0,65
NREM 1-2 %	85 (67-95)	62 (50-72)	<0,001
NREM 3-4 %	0 (0-7,8)	16 (6-25)	<0,001

(REM: rapid eye movements)

(PSG: polisomnografi)

(BPAP: Bilevel pozitive airway pressure)

Yine BPAP öncesi PSG ve sonrası BPAP titrasyon PSG verilerine bakıldığında tamamına yakınında istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 7). Hastaların oksijen saturasyonu %90'ın altında geçirdiği süre anlamlı olarak azalırken, minimum O₂ saturasyonu ve ortalama O₂ saturasyonlarında anlamlı artış bulundu. Obstrüktif ve NREM AHİ sayılarında istatistiksel anlamlı azalma saptandı (Tablo 7).

Tablo 7: PSG bulguları 2

	PSG	BPAP ile Titrasyon	P
Sat. %90'ın altında geçen süre	191(121-299)	51(3-139)	<0,001
MİN O ₂ Sat	63(47-74)	81(65-85)	<0,001
Ortalama O ₂ Sat	85(77-89)	92(89-93)	<0,001
t AHİ	39(23-74)	14(8-21)	<0,001
o AHİ	24(3-58)	0(0-4)	<0,001
c AHİ	0(0-0)	0(0-0)	0,72
m AHİ	0(0-0)	0(0-0)	0,046
REM AHİ	23(0-68)	11(5-22)	0,06
Supin AHİ	48(29-79)	13(8-21)	<0,001

NREM AHİ	42(23-78)	15(9-20)	<0,001
Non Supin AHİ	0(0-33)	0(0-14)	0,13

(t AHİ:toplam apne hipopne indeksi)

(o AHİ:obstruktif apne hipopne indeksi)

(c AHİ:santral apne hipopne indeksi)

(m AHİ:mix apne hipopne indeksi)

Hastalardan PSG gecesi çekim başlamadan önce ve sabah çekim bittikten sonra BPAP ile titrasyon gecesi de titrasyon öncesi ve sonrası alınan arteriyel kan gazı değerleri karşılaştırılmalı incelendiğinde, BPAP ile titrasyon yapıldıktan sonra hastaların PaO₂'de anlamlı artış, PaCO₂'de anlamlı düşme saptandı. (Tablo 8 ve 9)

Tablo 8: Kan Gazı Değerleri (1.Gece)

	PSG Öncesi	PSG Sonrası	p
pH	7,39(7,34-7,41)	7,39(7,33-7,42)	0,91
PO ₂	59(51-70)	63(53-77)	0,28
PCO ₂	46(41-51)	49(42-55)	0,85
HCO ₃	26(24-28)	27(25-30)	0,57
O ₂ Sat	90(85-94)	92(87-95)	0,22

Tablo 9: Kan Gazı Değerleri(2. Gece)

	BPAP Öncesi	BPAP Sonrası	p
pH	7,38(7,37-7,41)	7,37(7,35-7,40)	0,057
pO ₂	61(56-73)	76(60-85)	0,022
pCO ₂	47(43-50)	48(46-55)	0,014
HCO ₃	27(25-29)	27(25-33)	0,160
O ₂ Sat	91(88-94)	94(90-96)	0,11

Hastaların hem PSG gecesinde hem de BPAP ile titrasyon gecesinde tüm gece kapnograf ile izlemleri yapıldı. Minimum, ortalama ve maksimum CO₂ değerleri açısından iki gece karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10: Kapnograf Verileri

	PSG	BPAP	P
Ortalama	39(30-44)	37(33-43)	0,82
Minimum	27(19-36)	30(21-36)	0,28

Maksimum	44(43-56)	47(44-55)	0,17
----------	-----------	-----------	------

Hastalarda ortalama 13 mmHg EPAP ve 17 mmHg IPAP basınç değerlerinde titrasyon yapılmıştır. (Tablo 11)

Tablo 11: BPAP ile Titrasyon Sonrası Veriler

BPAP Parametreleri	
Ortalama EPAP	13(8-15)
Ortalama IPAP	17(13-19)
Ortalama TV	9(6-10)
T İnspiryum	33(31-36)
Solunum Sayısı	17(15-20)

(TV: tidal volüm)

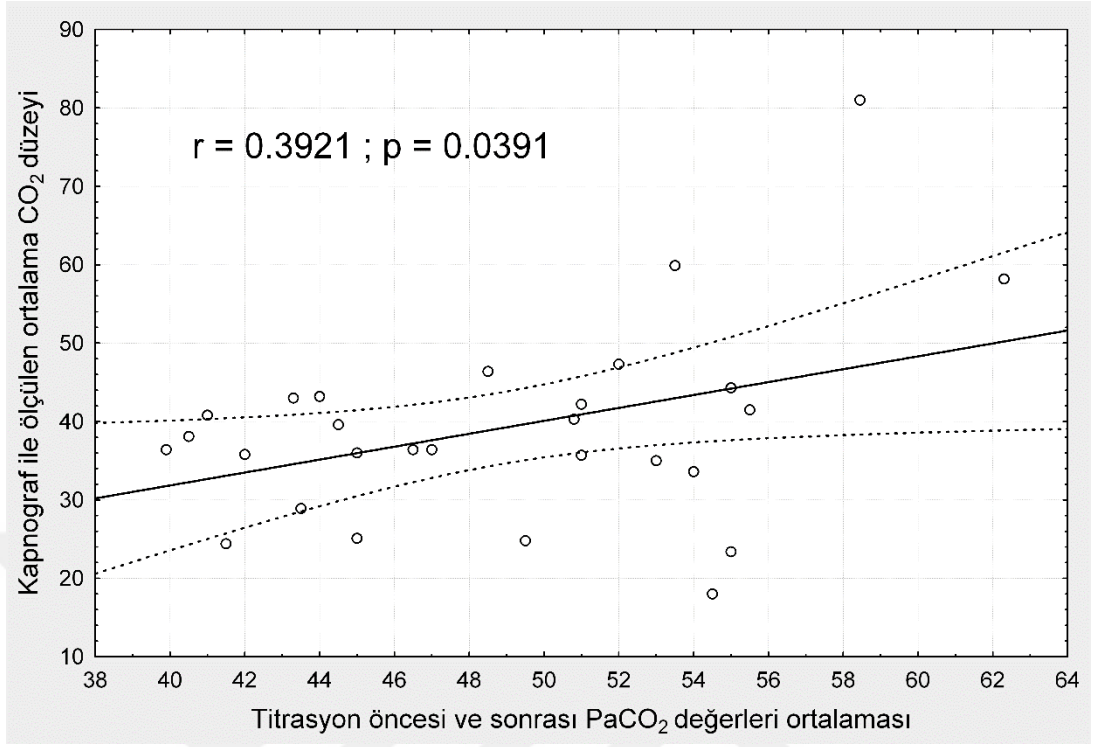
(IPAP: inspiryum pozitive airway pressure; pozitif hava yolu basıncı)

(EPAP: ekspratuvar pozitive airway pressure; pozitif hava yolu basıncı)

(T inspiryum: inspiryum zamanı)

Kapnografla ölçülen ortalama CO₂ (TPCO₂) düzeyleri ile BPAP titrasyonu öncesi ve sonrasında alınan arteriyel kan gazındaki PaCO₂ değerlerinin ortalaması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.(r:0,39;p:0,04) (Tablo 12).

Tablo 12:TPCO₂ ve PaCO₂ korelasyonu



5. TARTIŞMA

Uyku laboratuvarında UHHS hasta gruplarında hipoventilasyon tanısı için arteriyel kanda CO₂ basınç ölçümü veya end tidal CO₂ veya transkutanöz monitörizasyonu önerilmektedir. Şu an için PaCO₂'nin saptanmasında kullanılabilir ölçütlerin tanımı için yeterli kanıt yoktur. Ancak ilgili laboratuvarda geçerliliği gösterilmişse, hem end tidal CO₂ hem de transkutanöz PaCO₂ yerine kullanılabilir. TPCO₂ non invaziv olması ve sürekli ölçüm izni vermesi nedeniyle avantajlı görülmektedir. Bizde OSAS ve UHHS tanılı hasta grubumuzda TPCO₂ monitörizasyonu yapıp bunun PaCO₂ ölçümüyle korele olup olmadığını araştırdık.

Alveolar ventilasyonun yeterliliği arter kanındaki PCO₂ düzeyi ile belirlenir. Halen arteriyel kan gazı örnekleme altın standart olsa da arteriyel kateterizasyon ve son 20 yılda yaygınlığı artmış olan transkutanöz ve end tidal CO₂ ölçümü giderek tercih edilen yöntemler olmuştur (10). Alternatif yöntemlerin yaygınlaşmasının temelinde kan gazı örneklemesinin anlık değeri göstermesi yatar. Yoğun bakım üniteleri ve özellikle uyku laboratuvarında PO₂ ve PCO₂ değerlerinin uzun süreli monitorizasyonu uygulanan tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde daha değerli sonuçlar verecektir.

İntraarteriyel CO₂ monitörizasyonu 1970'lerden beri kullanılmakla birlikte, klinikte kullanımı invaziv ve pahalı olması nedeniyle yaygınlaşmamıştır (11). TPCO₂ ile PaCO₂ değerleri karşılaştırılması ve end tidal CO₂ ile PaCO₂ değerleri karşılaştırılması sonucu; hem end tidal CO₂ hem PaCO₂ değerlendirilmesi invaziv yöntemlerle olmaktadır. TPCO₂ ise non invaziv ve çabuk sonuç veren bir yöntem olduğundan her iki yönetime göre avantajı vardır. Yapılan çalışmalarda çıkan sonuçlara göre TPCO₂ P_{ET}CO₂ 'ye göre daha doğru ve güvenilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir (199). Çünkü akciğer ölü boşluğu artmış ya da yetersiz perfüzyonu olan hastalarda sonuçların korelasyonu zayıftır. Ayrıca entübe olmayan hastalarda kullanımı problemlidir. P_{ET}CO₂ monitorizasyonu sürekli hasta takibinde teknik ve fizyolojik problemler nedeniyle sıkıntılıdır (6).

Biz de çalışmamızda gece PSG ve titrasyon sırasında da hastaya herhangi bir rahatsızlık hissi vermeden ölçümler yapılabilmesi ve özellikle BPAP titrasyonu sırasında end tidal CO₂'ye göre daha doğru ve güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle TPCO₂ izlemine tercih ettik.

TPCO₂ ve PaCO₂ arasındaki korelasyonu araştıran çalışmaların sonuçları tutarlılık göstermemektedir (18, 19, 20). Beş çalışmada TPCO₂ ve PCO₂ arasındaki mükemmel bir korelasyon bulunurken , iki tanesi (19, 200) Pearsons korelasyon katsayısı 0,97 ye eşit olup diğer 3 çalışmada (201, 202, 20) yanlılık bildirilmiş ve standart sapmanın 3,5 mm Hg olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda TPCO₂ ile PaCO₂ değerleri karşılaştırılması sonucu; kapnograf ile ölçülen TPCO₂ değerlerinin BPAP titrasyonu öncesi ve sonrasında alınan simultane arteriyel PCO₂ değerleri ile korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Çıkan sonuçlara göre TPCO₂ ile hastaya herhangi bir rahatsızlık hissi vermeden Ölçümler yapılabilmekte ve PaCO₂ değerleri ile uyumlu sonuçlar vermektedir. (r=0,39, p=0,04).

Yukarıda sayılan tüm avantajlarına karşın benzer yöntemlerle yapılmış bazı çalışmalarda PaCO₂ ile TPCO₂ arasında korelasyon saptanamamıştır (18, 201). Bazı durumlar bu olayın kapnografi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bununla beraber limitasyonu etkileyen diğer faktörler tüm ölçümler öncesi kalibrasyon, membranların sık değişimi TPCO₂ sinyallerinin stabilizasyonunun sağlanma zamanının ve uygun kutanöz perfüzyon ölçümlerinin etkinliğinin sağlanmasında önemlidir. TPCO₂ ölçümlerinin düşük kardiyak output veya vazokonstriktör ajanlardan, hipotermi ve hipovolemi veya kardiyojenik hipotansiyona bağlı kutanöz vasküler rezistans artışlarından olumsuz etkilendiği rapor edilmiştir. Kardiyak indeksin 1,5 L/dk' nın altında olduğu durumlarda TPCO₂ PaCO₂ farkının dramatik olarak arttığı görülmüştür. Bununla beraber Palmisana ve Severingaus vazopressör kullanımının yanlılık ve limitasyona anlamlı etkisi olmadığını bulmuşlardır (202) . Hasta grubumuz akut solunum ve kardiyak solunum yetmezliği vakalarını içermemekteydi. Sonuç olarak çalışmamızda bu çalışmaların aksine TPCO₂ ölçümünün korelasyonunu limitleyen olayların sınırlı olması nedeniyle BPAP monitörizasyonu sırasında da ölçülen TPCO₂ değerlerinin simultane arteriyel PCO₂ değerleri ile korelasyon göstermiş olabiliriz.

Çalışmamızda kullandığımız sensor V-sign tipi yeni geliştirilmiş bir sensor olup kulak memesinden ölçüm yapmaktadır. Kulak memesi cilt kalınlığı ve cilt altı yağ dokusu az bir bölge olduğu için sensor 42°C' ye kadar ısıtılmıştır. Bu yeni bir teknolojidir ve bundan önce yaygın bir kullanım çeşidi olan karın cildine yapıştırılma ve optimal ölçüm için gerekli 43°C' nin yerini alacağını düşünmekteyiz. Zira cilt yanığı yan etkisi göz ardı edilemeyecek bir yan etki olup bu güne kadar kapnograf kullanımını sınırlandırmıştır (203). Çalışmamızda cilt yanığı ile karşılaşmadık. Ayrıca kapnografların 4 saatte bir kalibrasyonu diğer önemli limitasyon faktörüdür. Hem iş yükü hem de hasta rahatsızlığını beraberinde getirir. Ayrıca bizim çalışmamızda olduğu gibi uyku laboratuvarı çalışmaları için uygun değildi. Zira hastanın 4 saatte bir uyanması polisomnografi sonuçlarını etkileyecektir. V-sign tipi proba bu kalibrasyon süresi 8 saate çıkarılmıştır. Bu durum hem yukarıda bahsedilen cilt yanıklarında azalma hem de uyku laboratuvarı için optimal kayıt süresi sağlar (16).

OSAS ve UHHS hasta grubunda BPAP titrasyon sonrası uykunun REM ve NREM 3-4 dönem yüzdelerinin arttığı, oksijen satürasyonunun %90'ın altında geçirilen sürenin azaldığı, minimum ve ortalama oksijen satürasyonu değerlerinin yükseldiği pek çok çalışmada gösterilmiştir (22). Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Farklı hasta gruplarında, değişik amaçlarla TPCO₂ ölçümü uygulanmaktadır. Naughton ve arkadaşları Cheyne -Stoke solunumu tedavisinde kullanılan nazal CPAP' ın ortalama uyku TPCO₂' sini arttırdığını ve apne sayısını azalttığını bulmuşlar ve periyodik solunumun patogenezinde hipokapninin rolünün altını çizmişlerdir (204). Piper ve Sullivan kombine OSAS ve hipoventilasyon da nazal CPAP tedavisinin dereceli olarak ortalama gece TPCO₂' yi azalttığını bulmuşlardır (22). Meecham- Jones ve arkadaşları seçilmiş hastalarında nokturnal KOAH nazal CPAP destek tedavisinin ortalama TPCO₂' yi anlamlı düşürdüğünü ve bunun gündüz PaCO₂ azalmasıyla korele olduğunu bulmuşlardır (205). Literatürde sadece uyku polikliniklerinde TPCO₂ ölçümüyle ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. .

Çalışmamızda tanı PSG gecesi çekim başlamadan önce ve sabah çekim bittikten sonra, BPAP ile titrasyon gecesi de titrasyon öncesi ve sonrası alınan arteriyel kan gazı değerlerinin karşılaştırılmasında BPAP ile titrasyon yapıldıktan sonra hastaların PaO₂ değerlerinde anlamlı artış ve PaCO₂ değerlerinde anlamlı düşme saptandı. Ancak

hastaların hem tanı PSG hem de BPAP ile titrasyon gecesinde kapnograf ile ölçülen minimum, ortalama ve maksimum CO₂ değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Fark saptanmamasının nedeni olarak PCO₂ değerinin düşük (37 mmHg) ve aralığının dar (30-47mmHg) olması ve etkin olan BPAP basınç değerlerine (13 mmHg EPAP ve 17 mmHg IPAP) ulaşılmaya kadar geçen sürede suboptimal basınç uygulanması olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak uyku laboratuvarında yapılan ilk çalışma olmasına rağmen, bulgularımız TPCO₂ monitörizasyonunun, PaCO₂ hesaplamasından daha fazla bilgi vereceğini, BPAP titrasyonu izlemi sırasında TPCO₂ monitörizasyonunun klinik uygulamaya girebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yoğun bakım ünitelerinde ventilatör destek ayarlarının sadece pulse oksimetre ile değil beraberinde TPCO₂ monitörizasyonun eklenmesinin daha etkili olup olmayacağına ilişkin yeni çalışmaların yapılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. West JB (Ed). Respiratory Physiology, Baltimore, Williams-Wilkins, 1974; 32:25-45
2. Clark JS, Votteri B, Ariagno RL, et al. Non-invasive assessment of blood gases. Am Rev Respir Dis 1992; 145:220-32
3. Bernet V. New Non-invasive technique for continuous monitoring of ventilation in newborn infants. J. Pediatr 2005; 31:273–75
4. Tatevossian RG, Wo CC, Velmahos GC, Demetriades D, Shoemaker WC. Transcutaneous oxygen and CO₂ as early warning of tissue hypoxia and hemodynamic shock in critically ill emergency patients. Crit Care Med 2000; 28:2651–2
5. Bendjelid K, Schütz N, Stolz M, Gérard I, Suter PM, Romand JA. Transcutaneous PCO₂ monitoring in critically ill adults clinical evaluation of a new sensor. Crit Care Med 2005; 33:2203–6
6. Berkenbosch JW, Tobias JD. Transcutaneous carbondioxide monitoring during high-frequency oscillatory ventilation in infants and children. Crit Care Med 2002; 30:1024–27
7. Rosner V, Hannhart B, Chabot F, Polu JM. Validity of Transcutaneous oxygen/carbondioxide pressure measurement in the monitoring of mechanical ventilation in stable chronic respiratory failure. Eur Respir J 1999; 13:1044–47
8. Senn O, Clarenbach F, Kaplan V, Maggiorini M, Bloch KE. Monitoring carbondioxide tension and arterial oxygen saturation by a single earlobe sensor in patients with critical illness or sleep apnea. Chest 2005; 128:1291–96
9. Janssens JP, Laszlo A, Uldry Ch, Titelion V, Picaud C, Michel JP. Non-invasive (transcutaneous) monitoring of PCO₂ (tcPco₂) in older adults. Gerontology 2005; 151:174
10. Gürsel G. Mekanik ventilasyon sırasında solunum monitörizasyonu II. Bölüm Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2003; 51:100- 106
11. Clark JS, Votteri B, Ariagno RL, et al. Non-invasive assessment of blood gases. Am Rev Dis 1992; 145:220-42
12. Ebowitz RS, Rippe JM. Arterial line placement and care. Rippe J, Irwin R, Albert J, eds , Intensive Care Medicine 1985; 24:33-42

13. Sanders M, Kern NB, Costantino JP, et al. Accuracy of end-tidal and transcutaneous PCO₂ monitoring during sleep. *Chest* 1994; 105:492-97
14. Stock M. Noninvasive carbon dioxide monitoring. *Crit Care Clin* 1988; 4:511-26
15. Wyka KA. *Foundations of Respiratory Care*. Albany Delmar 2002:361-62
16. Medical electrical equipment-particular requirements for the basic safety and essential performance of pulseoximeter equipment for medical use. Geneva, Switzerland:ISO 2005. *International Standards*, 2nd ed. 2005:03-15
17. Tobin MJ. *Principles and practise mechanical ventilation*. New York; McGraw-Hill Inc, 1994:932-37
18. Sanders M, Kern NB, Costantino JP, et al. Accuracy of end _tidal and transcutaneous PCO₂ monitoring during sleep. *Chest* 1994; 106:472-83
19. Pilsbury D, Hibbert G. An ambulatory system for long - term continuous monitoring of transcutaneous PCO. *Bull Eur Physipathol Respir* 1987; 23:9-13
20. Srindar MK, Carter R, Moran F et al. Use of a combined oxygen and carbon dioxide transcutaneous electrode in the estimation of gas exchange during exercise. *Thorax* 1993; 48:643-47
21. Healey CJ, Fedulla AJ, Swinburn AJ, et al. Comparison of noninvazive measurements of carbondioxide tension during with drawal from mechanical ventilasyon. *Crit Care Med* 1987; 15:764-68
22. Piper AJ, Sullivan CE. Effects of short-term NPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hipercapnia. *Chest* 1994; 105:434-40
23. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları, tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46 (2):187-92
24. Association of Sleep Disorders Centers:diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, prepared by Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. *Sleep* 1979; 2:134-37
25. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manuel*. Rocheser, Minn, American Sleep Disorders association 1990

26. International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III. American Academy of Sleep Medicine, 2005
27. Aksu M, Sevim S, Fırat H, Uçar Z, Uyku Hastalıkları Çalışma Kılavuzu 2008; 9-31
28. Young TJ, Silber MH. Hypersomnias of central origin. Chest 2006; 913-20
29. Zeman A, Britton T, Douglas N, et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. BMJ 2004; 329:724-28
30. Aksu M, Sevim S, Fırat H, Uçar Z, Uyku Hastalıkları Çalışma Kılavuzu 2008; 10-41
31. Sack RL, Auckley D, Auger RR. Circadian rhythm sleep disorders: part II, advanced sleep phase disorder, delayed sleep phase disorder, free-running disorder, and irregular sleep-wake rhythm. An American Academy of Sleep Medicine review. 2007; Nov 30: 1484-501
32. Michael H, Silber, Lois E, Krahn, Timothy I. Morgenthaler. Sleep Medicine in Clinical Practice 2004-Taylor&Francis
33. Conrad Iber, Sonia Ancoli, Andrew L, Chesson Jr, Stuart F, Quan. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Sleep 2007.
34. Güven SF. Uyku ile ilgili genel tanımlar ve uyku bozukluklarının sınıflaması. Uyküder 2. polisomnografi sertifikası programı, Kasım 2008 kurs kitabı
35. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardio-vascular disease. Circulation 1989; 79:733-743
36. Philips B, Kryger, M.H., Roth T, Dement, W. C. Principles And Practice Of Sleep Medicine Fourth Ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1109-1121
37. Young, T Skatrud, J. Peppard, P.E. Risk factors for OSAS in adults. Jama 2004; 291:2013-16
38. Köktürk O. OUAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(2):193-201
39. Özdemir L, Akkurt I, Sümer H ve ark. The prevalence of sleep related disorders in Sivas, Turkey. Tüberküloz ve Toraks. 2005; 53(1):20-27
40. 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; 20:705-06.

41. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996; 154:279-89
42. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46:182-87
43. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978 Jun; 44(6):931-38
44. Hudgel DW, Hendricks C, Hamilton HB. Characteristics of the upper airway pressure-flow relationship during sleep. *J Appl Physiol.* 1988 May; 64(5):1930-35
45. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 4:288-300
46. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2003; 135:187-205
47. Horner, R. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19:827-53
48. Van De Graaff, W. Physiol thoracic influence on airway patency. 1988; 65:2124-31
49. Stanchina, M. Malhotra, A. Fogel, R. Ve ark. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003; 26:851-56
50. Malhotra, A. White, D.P. Philipson, E. McNicholas, W. *Breathing Disorders During Sleep* New York; 2002:44-63
51. Tangel, D. T. Mezzanotte, W.S. White, D.P. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J. Appl. Physiol* 1991; 70:2574-81
52. Fogel, R. Tringer, J. Malhotra, A. Stanchina, M. et al. Within breath control of genioglossal muscle activation in humans effect of sleep. *J Physiol.* 2003; 550:899-910
53. Hudgel, D. W. Devadatta, P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol.* 1984; 57:1319-22
54. Kay, A. Trinder, J. Kim, Y. Progressive changes in airway resistance during sleep. *J. Appl. Physiol* 1996; 81:282-92

55. Van De Graaff, W. B. Thoracic traction on the trachea mechanisms and magnitude. *J. Appl. Physiol* 1991; 70:1328-36
56. Tagaito, Y. Isono, S. Remmers, J. E, Tanaka, Ave Ark. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep disordered breathing. *J. Appl. Physiol* 2007; 103:1379-85
57. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E, et al. Modeling hypersomnolence in sleep-disordered breathing. A novel approach using survival analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1703-09
58. Young T, Blustein J, Finn L, Patla M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20:608-13
59. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* 2007; 102:547-56
60. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1388-95
61. Buxbaum, S. G. Elston, R.C. Tishler, Redline, S. Genetics P.V. Genetic Of The Apnea Hypone Index In Caucasians And African Americans: I. Segregation Analysis. *Genet Epidemiol.* 2002 Mart; 22(3):23-53.
62. Palmer, L.J. Buxbaum, S.G. Larkin, E., Patel, S.R. Elston, R.C. Tishler, P.V. Redline , S.A. Whole-genome scan for obstructive sleep apnea and obesity. *Am J. Hum. Genet.* 2003; 72(2):340-50
63. Peppard, P.E, Young, T. Patla, M. Dempsey, J. Skatrud, J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA* 2000; 20 284(23):3015-21.
64. Lowe, A.A. Özbek, M.M. Miyamoto, K. Pae, E.K. Fleetham, J.A. Cephalometric and demographic characteristics of obstructive sleep apnea an evaluation with partial least squares analysis angle othod. 1997; 67(4):947-50
65. Rice, d.p. C raniofacial anomalies: from development to molecular pathogenesis. *Curr. Mol. Med.* 2005; 5(7):699-722
66. Yanagisawa H. Yanagisawa, M. Kapur, R.P ,Richardson, J.A, Williams, S.C., Clouthier, D.E. De Wit, D., Emoto, N., Hammer, R.E., Dual Genetic 2009; 24:54-60

67. Zhang X, Liu RY, Lei Z, Zhu Y, Huang JA, Jiang X, Liu Z, Liu X, Peng X, Hu H, Zhang HT. Genetic variants in interleukin-6 modified risk of obstructive sleep apnea syndrome. *International Journal of Molecular Medicine* 2009; 23(4):485-93
68. Young, T, Finn, L, Austin, D, Peterson, A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the wisconsin sleepcohort study. *Am J. Respir Crit. Care Med.* 2003 1; 167(9):1181-5
69. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol.* 1985 Jul; 40(4):419–25
70. Dura'n J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea– hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:685–89
71. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol.* 1985 Jul; 40(4):419–25
72. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131:1702–09
73. Walsh RE, Michaelson ED, Harkleroad LE, Zigelboim A, Sackner MA. Upper airway obstruction in obese patients with sleep disturbance and somnolence. *Ann Intern Med.* 1972 Feb; 76(2):185–92
74. Suratt PM, McTier RF, Findley LJ, Pohl SL, Wilhoit SC. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987 Oct; 92(4):631-7
75. Phillips, B, Kryger, M.H, Roth T, Dement, W.C., Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, principles and practice of sleep medicine fourthed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1109-21
76. Ömür, M.İ., Elez, F, Özturan, D., Derman, S.(Eds) Obstrüktif uyku apne sendromu ve horlama, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004:55-60.
77. Zhang, L, Samet, J, Caffo, B, Punjabi, N.M. Cigarette smoking and nocturnal sleep architecture. *Am J. Epidemiol* 2006; 164:529-37
78. Young, T, Finn, L, Kim, H. Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The university Of Wisconsin Sleep And Respiratory Reserch Group. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:757-62
79. Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep.* 1982; 5(4):318–28

80. Guilleminault C, Rosekind M. The arousal threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation and obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopatol Respir* 1981; 17: 341-49
81. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 2004; 129: 247–50
82. Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep, *J Appl Physiol* 1983; 54:733-37
83. Rosenberg E, Elkrinawi S, Goldbatt A, Leibermann A, Tarasiuk A, Ttal A, Obstrüktictive sleep apnea associated with congenital choanal atrezia *J Laryngol Otol* 2005; 8:400-26
84. Li HY, Lee LA, Sleep-disorders breathing in children. *Chang Gung Med J* 2009; 32:247-57
85. Nakata S, Noda A, Misawa H, Yanagi E, Yagi H.Obstrüctive sleep apnea associated with congenital choanal atresia .*Laryngol Otol.* 2005; 119:209-11
86. Kakitsuba N, Sadaoka T, Kanai R, Hayashi İ, Takasshi H,.Sleep apnea and sleep related breathing disorders in patient with craniofacial synostosis. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994; 517:6-10
87. Martinho FL, Tangeri PR, Moura SM. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea *Braz J Med.*2008 ;41:1093-97
88. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR .Effects of orofarengeal exercises on patients with modarate OSAS.*Am J Respir Crit Care* 2009 may 15; 179:962-66
89. Richard W, Kox D, den Herder C.The role of sleep position in obstructive sleep apnea sendrom. *Arch Otolaryngol* 2006; 263:946-50
- 90 .Sagusa H, Suzuki M, Higurashi N. Three-dimensional analyses of positional dependence in patient with OSAS.*Anesthesiology* 2009; 110:885-90
91. Nakata S, Noda A, Yasuma F, Misawa H, Yanagi E, Suguri M. Effect of nasal surgery on sleep quality in obstrüctive sleep apnea with nasal obstrüctive.*Am J Rhionol* 2008; 22:59-63
92. Soga T, Nakata S, Yasuma F, Noda A.Upper airway patients morphology in patient with Obstructive sleep apnea lateral positioning. *Auris Nasus Larynx* 2009; 36:305-9

93. Yıldırım N, Sipahioğlu BM, Gemicioğlu B ve ark. Obstruktif tipte uyku apne-hipopne sendromlu hastalarda postürün yukarı solunum yollarına etkisi. Solunum hastalıkları 1995; 6:201-5
94. Suratt PM, Mctier RF. Collapsibility of the nasopharyngeal airway in obstructive sleep apnea. Am Rev Resp. 1985; 132:967-71
95. Stauferr JL, Zwiilic CW, Cadieux RJ, Pharyngeal size and resistance in obstructive sleep apnea. Am Rev Resp 1987; 136:623-7
97. Papilla İ, Aticioğlu E, Obstruktif uyku apne sendromu gelişim 2005; 18:42-50
98. Çuhadaroğlu Ç, Tıkayıcı uyku apne sendromu TTDO mesleki gelişim kursu 2007
99. Richard W, Kox D, den Herder C. The role of sleep position in obstructive sleep apnea sendrom. Arch Otolaryngol 2006; 263:946-50
100. Kurtulmuş H, Çöttert S, User A, Bilgen C. Horlama ve obstruktif uyku apnesinde tanı ve tedavi. EÜ. Dişhek. Fak. Derg. 2007; 28:19-23
101. Cufairbanks D, Snoring : IN Fairbanks D.N.F. Fujita S. (Fds). An overview with historical perspectives. Snoring obstructive sleep apnea, Second edition, Edited by D.N.F Fairbanks and Fujita. Raven Press Ltd. 1994; 1: 1-16
102. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest 1998; 19:1-19
103. McNamara S, Strohl KP, Cistulli PA, Sullivan CE. Clinical aspects of sleep apnea. Lung. Biology in Health and Disease 1994; 71: 493-512
104. Elez, F. Uyku Solunum Bozukluklarının Tanımı Ve Teşhisi Sendromu. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2004; 29-41
105. Kezirian, E. Kırışoğlu, C. Riley, R., Chang, E., Powell, N. Energy. Expenditure in sleep disordered breathing. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134 (12):1270-75
106. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:279-89
107. Sin DD, Fitzgerald FS, Parker JD et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Ed 1999; 160:1101-6
108. Cluydts R, De Valck E, Verstraeten E, Theys P. Daytime sleepiness and its evaluation. Sleep Med Rev 2002; 6:83-96

109. İzci. B. Ardiç, S., Firat, H., Şahin, A., Altınörs, M., Karacan, İ., Reabilitiy and validity studies of the Turkish version of epworth sleepiness scale. *Sleep Breath.* 2008; 12 (2):161-8
110. Schellenberg JB, Maislin G, Scwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:740-8
111. Young, T. Peppard, P. Sleep-Disordered Breathing And Cardiovascular Disease: Epidemiologic Evidence For A Raletionship. *Sleep.* 2000; 4:122-26
112. Peppard, P.E. Young, T. Patla, M. Skatrud, J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342(19):1378-84
113. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu ve üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47:250-54
114. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB, Guz A. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J.* 1989; 2:613-22
115. Malow , B.A. Approach to the patient with disordered sleep, impact, presentation and diagnosis. Kryger, M.H. Roth, T. Dement Wc. *Principles And Practice Of Sleep Medicine*, 4. Baskı, Elsevier Saunders, Philadelphia 2005; 589-93
116. Zeman , A. Britton, T. Douglas, N. Et Al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness. *BMJ* 2004 Eylül, 25; 329:724-28
117. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-45
118. Littner M. Polisomnography in the diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: where do we draw the line. *Chest* 2000; 118:286-88
119. American Thoracic Society Consensus Conference on Cardio-Pulmonary Studies. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir . Dis.* 1969; 139:559-68
120. Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, et al. The indications for polisomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20:423-87

121. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology techniques and scanning system for sleep stages of human subjects, National Institutes of Health publication No:204. Washington D.C U.S. Government Printing Office, 1968
122. Flemons W. W. Obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* 2002; 347:498-504
123. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-39
124. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing *Journal of Applied Physiology* 2005; 99(4):1592-99
125. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov; 152:1673-89
126. Harman, E.M, J.W. Wynne and A.J. Block, The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest*, 1982; 82(3): 291-94
127. Sugerman, H.J. et al. Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity. *Am J Clin Nutr*, 1992; 55(2 Suppl) 597-601
128. Strollo PJ, Atwood CW, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine.* 4th ed. Elsevier; 2006:1053-61
129. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154:2219-24
130. Gülbay BE, Acican T. Obstrüktif uyku apne sendromunda medikal tedavi . *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1:120-26
131. Morin, C.M. J.P. Culbert, and S.M. Schwartz, Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*, 1994; 151(8):1172-80

132. Cartwright, R.D. et al, Sleep position training as treatment for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep* 1985; 8(2):87-94
133. Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO. Management of sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1995; Oct;8(10):1751-55
134. Taasvan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynn JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 1981; 71:24-25
135. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, et al: Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988; 12:801-5
136. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 1995; 18(6):511-13
137. Bahammam, A. and M. Kryger, Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. *Clin Chest Med*, 1998; 19(1):87-97
138. Köktürk O, obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1998; 46:288-300
139. Gordon P, Sanders MH. Sleep.7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2005; 60:68-75
140. Montserrat JM, Ballester E, Hernandez L. Overview of management options for snoring and sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10:144-78
141. Collard P, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea. *European Respiratory Monograph* 1998; 10:179-204
142. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, et al. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults 2006; 245:48-55
143. Young, T. et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, 1997; 157(15):1746-52

144. Kribbs, N.B. et al, Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 147(5): 1162-8
145. Naegele, B. et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18(1):43-52
146. Roehrs, T. et al. Sleep-wake complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances. *Am Rev Respir Dis*, 1985; 132(3):520-3
147. Wilcox, I. et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16(6):539-44
148. Engleman, H.M., et al., Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 1997; 52(2): 114-19
149. Redline, S. et al. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 157:858-65
150. Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ. Randomised trial of compliance with flexible (C-Flex) and standard continuous positive airway pressure for severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2008 Nov; 12(4):393-96
151. Resta O, Guido P, Picca V, et al. Prescription of NCPAP and nBPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two center study. *Respir Med* 1998; 92:820-27
152. Strollo, P.J. Jr. M.H. Sanders, and C.W. Atwood, Positive pressure therapy. *Clin Chest Med*, 1998; 19(1):55-68
153. Schafer, H. et al. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respir Med*, 1998, 92(2) 208-15
154. Teschler H, Wassendorf TE, Ferhat AA, et al. Two months autoadjusting versus conventional NCPAP for obstructive sleep apnea syndrome, *Eur Respir J* 2000; 15:990-95

155. Nino-Murcia, G. et al. Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med*, 1989; 150(2): 165-69
156. Campos-Rodriguez, F. et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005; 128(2):624-33
157. Reeves-Hoche, M.K, R. Meck, and C.W. Zwillich, Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149(1):149-54
158. Bardwell, W.A. et al. Neuropsychological effects of one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psychosom Med*, 2001; 63(4):579-84
159. McArdle, N. and N.J. Douglas, Effect of continuous positive airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164(8 Pt 1):1459-63
160. Loreda, J.S, S. Ancoli-Israel, and J.E. Dimsdale, Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1999; 116(6):1545-88
161. Peppard, P.E. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 2000; 342(19):1378-84
162. Nieto, F.J. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA*, 2000; 283(14):1829-36
163. McNicholas, W.T. and M.R. Bonsignore, Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*, 2007;29(1):156-78
164. Medicine, A..S. The international classification of sleep disorders:diagnostic and coding manual. 2nd ed. A.A.o.S. Medicine. 2005; Westchester:165-67

165. Berthon-Jones, M. and C.E. Sullivan, *Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans*. Am Rev Respir Dis 1982; p: 632-39
166. Douglas, N.J, et al., *Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults*. Am Rev Respir Dis, 1982; p. 758-62]
167. Calverley, P.M.A., *Impact of sleep on respiration*. European Respiratory Monograph, 1998; 9-27.]
168. Duron, B. and D. Marlot, *Intercostal and diaphragmatic electrical activity during wakefulness and sleep in normal unrestrained adult cats*. Sleep, 1980; 269-80.]
169. Hudgel, D.W., et al., *Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans*. J Appl Physiol, 1984; (1):133-37
170. Muller, N.L. et al. *Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis, 1980; 463-69
171. Phillipson EA, D.J. *Hypoventilation and hyperventilation syndromes in Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine*, B.V. Mason RJ, Murray JF et al, 2005; 2069-209
172. De Angelis, G., et al., *Predictive indexes of nocturnal desaturation in COPD patients not treated with long term oxygen therapy*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2001; 173-79
173. N.J. et al. *Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema*. Lancet, 1979; 1(8106):1-4
174. Chaouat, A. et al. *A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Eur Respir J, 1999; 1002-8
175. Fletcher, E.C. et al. *A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO₂ above 60 mm Hg*. Am Rev Respir Dis, 1992; 1070-76

176. McNicholas, W.T. and M.X. Fitzgerald, *Nocturnal deaths among patients with chronic bronchitis and emphysema*. Br Med J (Clin Res Ed), 1984; 878-84
177. Phillips, B. and D. Mannino, *Correlates of sleep complaints in adults: the ARIC study*. J Clin Sleep Med, 2005; 277-83
178. Sanders, M.H. et al, *Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2003; 7-14
179. Bradley, T.D. et al. *Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1985; 131(6):835-39
180. Olson, A.L. and C. Zwillich, *The obesity hypoventilation syndrome*. Am J Med, 2005; 118(9):948-56
181. Young, T. et al., *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med, 1993; 328(17):1230-35
182. Lazarus, R. D. Sparrow, and S.T. Weiss, *Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study*. Chest, 1997; 111(4):891-98
182. Tirilapur, V.G. and M.A. Mir, *Effect of low calorie intake on abnormal pulmonary physiology in patients with chronic hypercapnic respiratory failure*. Am J Med, 1984; 77(6):987-94
183. Zwillich, C.W. et al. *Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men*. J Lab Clin Med, 1978; 92(2):154-58
184. Lloyd-Owen, S.J. et al, *Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey*. Eur Respir J, 2005; 25(6):1025-31
185. Domenech-Clar, R. et al. *Home mechanical ventilation for restrictive thoracic diseases: effects on patient quality-of-life and hospitalizations*. Respir Med, 2003; 97(12):1320-27
186. Clini, E. et al. *The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients*. Eur Respir J, 2002; 20(3):529-33

187. Lechtzin, N. et al. *Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS*. *Amyotroph Lateral Scler*, 2007; 8(3):185-88
188. Hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1983; 128(1):24-35
189. Jo-Dee L, Lattimore CHB, David S, et al. State-of-the-Art Paper - Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1429 –37
190. Wright J, Johns R, Watt I, et al. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airway pressure:a systematic review of the research evidence. *British Medical Journal* 1997; 314:851-60
191. Casey KR, Lefor MJ. Management of the hospitalized patient with sleep disordered breathing. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002; 8(6):511-15
192. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic. syndrome:alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:207-17
193. Newman A, Javier Nieto F, Guidry U, Lind B, Redline S, Shahar E, Pickering T, Quan S.Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risc factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154:50-59
194. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, Majima T, Horie T. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002 Sep; 122(3):861-65
195. Köktürk O, Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48:273-89
196. Kim HN, Vorona RD, Winn MP, Doviak M, Johnson DA, Ware JC. Symptoms of gastro-oesophageal reflux disease and the severity of obstructive sleep apnoea syndrome are not related in sleep disorders center patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 May 1; 21(9):1127-33
196. Clouiter MM, Thral RS, The respiratory system. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton Ba(eds.) *Physiology*. Mosby Elsevier. 2004; 443-535
197. Çakar L, Terzioğlu M. The response of the chemosensitive areas of the cat to the breathing of hypercapnic gas mixture. *Bull Europ Physopath Resp* 1976; 12:224-25

198. Rabe F.K, Hurd S, Anzueto A. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Global Initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) Workshop summary 2006; 7-15
199. Nelson DB. A randomized, controlled trial of transcutaneous carbondioxide monitoring during ERCP. *Gastrointestinal Endoscopy* 2000; 51:288-95
200. Hanly P, Zuberi N, Gray R, Pathogenesis of Cheyne- stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO₂. *Chest* 1993; 104:1079-84
201. Lanigan C, Ponte J, Moxham, performance of transcutaneous PO₂ dual electrodes in adults. *Br J Anaesth* 1988; 736_42
202. Palmisano B, Severinghaus J. Transcutaneous PCO₂ and PO₂: a multicenter study of accuracy. *J Clin Monit* 1990; 189-95
203. Marsden D, Chiu MC, Paky F, et al. Transcutaneous oxygen and carbon dioxide monitoring in intensive care. *Arch Dis Child* 1985; 60:1158–1161
204. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, et al. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1598-1604
205. Meecham-Jones D, Paul E, Jones P, et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Care Med* 1995; 152:538-44