



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU'NDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNU BELİRLEMEDE PENTRAXİN-3 VE
HIGH SENSİTİF C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN
TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF KAYA**

**KAYSERİ
HAZİRAN 2012**



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU'NDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONUNU BELİRLEMEDE PENTRAXİN-3 VE
HIGH SENSİTİF C-REAKTİF PROTEİN DÜZEYLERİNİN
TANISAL DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ELİF KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ASİYE KANBAY**

**KAYSERİ
HAZİRAN 2012**

KISALTMALAR

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

AKG: Arter Kan Gazı

ARI: Arousal İndex

ASDA: American Sleep Disorders Association

BKİ: Beden Kitle İndeksi

BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CPAP: Continous Positive Airway Pressure

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EOG: Elektrookülografi

ESS: Epworth Sleepiness Scale

EUS: Epworth Uykululuk Skalası

FMD: Flow Mediated Dilatasyon

GAUH: Gündüz Aşırı Uyku Hali

HPL: Hiperlipidemi

Hs-CRP: High sensitive C-Reaktif Protein

HT: Hipertansiyon

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

MR: Manyetik Rezonans

NREM: Non Rapid Eye Movement

ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi

OSAS: Obstructive Sleep Apne Syndrome (Obstrüktif Uyku Apne Sendromu)

PTX-3: Pentraxin-3

PMLS: Periodic Movements of the Legs during Sleep

PSG: Polisomnografi

REM: Rapid Eye Movement

RERA: Respiratory Effort-Related Arousal

RDİ: Respiratuar Distress İndex

UARS: Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Solunum Yolu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	İ
İÇİNDEKİLER.....	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİ
ÖZET	İX
SUMMARY	Xİ
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.UYKU	3
2.1.1.TANIM.....	3
2.1.2.TARİHÇE.....	4
2.1.3.UYKU FİZYOLOJİSİ.....	5
2.1.3.1.UYKU EVRELERİ VE ÖZELLİKLERİ	5
2.1.3.2. UYKU YAPISI:	7
2.1.4.UYKU BOZUKLUKLARI	8
2.1.4.1. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI.....	9
2.1.4.1.1. TANIM:	9
2.1.4.1.2.GENEL TANIMLAR.....	9
2.1.4.1.3. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI:.....	11
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS):.....	13
2.2.1. TANIM:.....	13
2.2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANI KRİTERLERİ:.....	13
2.2.3. EPİDEMİYOLOJİ:	14
2.2.4. RİSK FAKTÖRLERİ:.....	15
2.2.5. FİZYOPATOLOJİ:	18
2.2.6. TANI:	20
2.2.6.1. KLİNİK BULGULAR VE TANI YÖNTEMLERİ	22
2.2.6.1.1. SEMPTOMLAR:	22
2.2.6.1.2.FİZİK MUAYENE.....	27
2.2.6.1.3.TANI YÖNTEMLERİ.....	27
2.2.6.1.3.1.RADYOLOJİK TANI	27

2.2.6.1.3.2.ENDOSKOPIK TANI:	29
2.2.6.1.3.3.YARDIMCI TANI YÖNTEMLERİ:	29
2.2.6.1.3.4.PULSE OKSİMETRİ	30
2.2.6.1.3.5.TAŞINABİLİR CİHAZLAR	30
2.2.6.1.3.6.POLİSOMNOGRAFİ (PSG)	31
2.2.7.OSAS SINIFLAMASI:	32
2.2.8.OSAS TEDAVİSİ:	32
2.2.8.1.GENEL ÖNLEMLER	33
2.2.8.2.MEDİKAL TEDAVİ:.....	34
2.2.8.3.POZİTİF HAVAYOLU BASINÇ TEDAVİSİ.....	34
2.2.9. UYKU APNE SONUÇLARI	38
2.2.9.1.OBSTRÜKTİF APNE SIRASINDA OLUŞAN AKUT HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER	39
2.3. ENDOTEL FİZYOLOJİSİ VE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ (FMD ÖLÇÜMÜ).....	42
2.3.1.ENDOTELİN FİZYOLOJİK ANATOMİSİ	42
2.3.2.ENDOTEL FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	42
2.4. PENTRAKSİNLER	45
2.4.1. PENTRAKSİN-3	46
2.4.2. C-REAKTİF PROTEİN	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI.....	50
3.2.KULLANILAN GEREÇLER.....	51
3.2.1.ÇALIŞMA FORMU.....	51
3.2.2.POLİSOMNOGRAFİ.....	51
3.2.3.SERUM HS-CRP VE PTX-3 TAYİNİ	51
3.2.4.FMD ÖLÇÜMÜ.....	52
3.3.UYGULANAN YÖNTEMLER	52
3.4.SONUÇLARIN ANALİZİ	53
4. BULGULAR	54
4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRME.....	54
4.2.AHI VE ARI AÇISINDAN DEĞERLENDİRME	55

4.3.OLGULARI HS-CRP VE PTX-3 DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME	55
4.4.OLGULARI FMD ÖLÇÜMLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME	57
4.5.OKSİJEN SATURASYONLARI, DESATURASYON İNDEKSLERİ VE HS-CRP, PTX-3 DÜZEYLERİ VE FMD AÇISINDAN DEĞERLENDİRME	58
4.6. TÜM OLGULARIN FMD ÖLÇÜMLERİ İLE AHİ, YAŞ, BKİ, HS-CRP VE PTX-3 ARASINDAKİ İLİŞKİ	59
4.7. HS-CRP VE PTX-3 DÜZEYLERİ İLE AHİ, BKİ, YAŞ VE FMD ARASINDAKİ İLİŞKİ	60
5.TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ	69
7. KAYNAKLAR	71
ONAY	HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 2.1:	ICSD-2 Uyku Bozuklukları Sınıflaması	13
Tablo 2.2:	OSAS’da Risk Faktörleri.....	19
Tablo 2.3:	OSAS ile İlişkili Hastalıklar.....	21
Tablo 2.4:	OSAS Semptomları Açısından Değerlendirilmesi Gereken, Yüksek Riskli Hastalar.....	25
Tablo 2.5:	Rutin Genel Sağlık Değerlendirmesinde OSAS Taraması için Sorulması Gerekenler.....	25
Tablo 2.6:	OSAS semptomları	27
Tablo 2.7:	Gündüz Aşırı Uyku Halinin Saptanmasında Kullanılan Testler	29
Tablo 2.8:	Epworth Uykululuk Skalası.....	30
Tablo 2.9:	OSAS'da yardımcı tanı yöntemleri	33
Tablo 2.10:	Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler	35
Tablo 2.11:	PAP tedavisi yan etkileri	40
Tablo 2.12:	OSAS Sonuçları.....	42
Tablo 4.1:	Tüm olguların demografik özellikleri.	59
Tablo 4.2:	Olguların AHİ ve ARI değerleri	59
Tablo 4.3:	Olguların Hs-CRP ve Pentraxin-3 düzeyleri	60
Tablo 4.4:	Olguların FMD ölçümleri.....	61
Tablo 4.5:	OSAS ve kontrol grubunun oksijen saturasyonları ve desaturasyon indeksi	62
Tablo 4.6:	Tüm olguların Hs-CRP, PTX-3 düzeyleri ve FMD ile oksijen saturasyonları ve desaturasyon indeksi arasındaki korelasyon analizi	63
Tablo 4.7:	Tüm olguların FMD ölçümleri ile AHİ, Yaş, BKİ, Hs-CRP, PTX-3 arasındaki korelasyon analizi	63

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1:	Obstrüktif Apne	14
Şekil 2.2:	Santral Apne	14
Şekil 2.2:	Miks Apne	14
Şekil 2.4:	Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonunun fizyopatolojik mekanizması	24
Şekil 2.5:	OSAS'ta tedavi şekilleri.....	37
Şekil 2.6:	OSAS tedavi algoritması.....	41
Şekil 2.7:	Obstrüktif apne sırasında akut kardiyovasküler değişiklikler	44
Şekil 2.8:	Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi.....	45
Şekil 2.9:	Pentraksin Ailesi	50
Şekil 4.1:	Hafif, orta-ağır OSAS ve kontrol grubunda PTX-3 düzeyleri.....	60
Şekil 4.2:	Hafif, orta-ağır OSAS ve kontrol grubunda FMD ölçümleri	61
Şekil 4.3:	FMD ve Pentraksin ilişkisi.....	64

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr Ramazan Demir’e, öğretim üyeleri Prof. Dr İnci Gülmez’e, Doç. Dr Sema Oymak’a ve Yrd. Doç Dr Hakan Büyükoğlu’na, tezimin hazırlanmasında titizlik ve özveriyle yardımlarını esirgemeyen tez hocam Doç. Dr Asiye Kanbay’a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı’nda görev yapan tüm Araştırma Görevlisi Dr arkadaşlarıma, hemşire, sekreter, teknisyen ve tüm çalışanlara teşekkür ederim.

Elif KAYA

Haziran 2012

ÖZET

OSAS(obstrüktif sleep apne sendromu), toplumda sık görülen, birçok sistemik etkisi bulunan önemli bir uyku bozukluğudur. Hipertansiyondan uykuda ani ölümlere kadar en önemli komplikasyonları kardiyovasküler sistemde görülmektedir. Bu nedenle OSAS'lı hastalara erken tanı koymak ve tedavi etmek, mortalite ve morbiditeyi de azaltacaktır. Aynı zamanda, kalp hastalığı olmayan OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini gösterebilecek bir parametre bulunabilirse, bu hastaları erken dönemde OSAS'ın kardiyovasküler mortalite ve morbiditesinden korumak mümkün olabilir. Bu nedenle OSAS'ın kardiyovasküler sisteme etkileri ve bunları erken dönemde saptayabilecek laboratuvar yöntemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Sunulan çalışmada OSAS'lı hastalarda endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD'yi(Flow Mediated Dilatasyon) belirlemede HsCRP (High sensitif C-Reaktif Protein) ve Pentraksin-3'ün tanısal değerine bakılması hedeflenmiştir. Çalışmaya 83 olgu alınmıştır. Tüm olgulara PSG(polisomnografi) yapılmıştır. PSG sonucuna göre 50'si orta-ağır, 14'ü hafif OSAS ve 19'u kontrol grubuna alınmıştır. Tüm olguların CRP ve PTX3 düzeyleri ölçülmüştür. PSG sabahı, erken vasküler hasarın belirteci olan FMD ölçümleri yapılmıştır.

Sonuçta OSAS'ın şiddeti ile PTX3,CRP ve endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. PTX3 ve CRP düzeyleri arttıkça endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD'de anlamlı olarak düşme gözlenmiştir.

Bu sonuçlarla; PTX3, CRP ve FMD herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan OSAS'lı olgularda kardiyovasküler disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilirler ve

böylece bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın kliniği, mortalitesi ve morbiditesi ortaya çıkmadan risk yönetimi gerçekleştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: OSAS, PTX3,HsCRP,FMD,endotelyal disfonksiyon

SUMMARY

OSAS(Obstructive Sleep Apne Syndrome) is an important sleep disorder with many systemic effects, which is frequently seen in society. The most significant complications occur in the cardiovascular system, varying from hypertension to sudden death in sleep. Thus, getting an early diagnosis in patients with OSAS, and treatment will abate the mortality and morbidity. It will also be possible to protect these patients from the cardiovascular mortality and morbidity of OSAS at early stages if any parameters that show the risk of cardiovascular disease can be found. Therefore, a great deal of research has been conducted on the effects of OSAS on cardiovascular system, and on the laboratory methods that will determine those effects.

In the present study, we aimed to determining the diagnostic value of HsCRP and PTX3 levels to show FMD, as a sign of endothelial dysfunction . PSG was applied to all the patients. Based on the PSG results, 50 cases were diagnosed as moderate to severe OSAS, 14 cases were diagnosed as mild OSAS and 19 cases, which are not diagnosed as OSAS, were included in the control group. CRP and PTX3 levels of all the cases were measured. In the morning of PSG application FMD, as an early sign of vascular damage, was examined.

In addition, the severity of OSAS was significantly related with PTX3, CRP levels and endothelial dysfunction. PTX3 and CRP levels were correlated negatively with FMD that used to show endothelial dysfunction.

Based on these results; PTX3, CRP and FMD can be used as early indicator of cardiovascular dysfunction in OSAS cases without any heart disease so that the risk management could be handled before the clinic, mortality and morbidity of cardiovascular disease arises in these patients.

Key Words: OSAS, PTX3, Hs CRP, FMD, Endothelial dysfunction.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) toplumda % 1-5 oranında görülen bir hastalıktır. Daha çok orta yaş grubunda ve erkeklerde görülür (1). Tanısı uykuda yapılan polisomnografi (PSG) kaydı ile obstrüktif tipte apne veya hipopnelerin hesaplanması (apne-hipopne indeksi-AHI) ile konulur (2). Tedavisi ise günümüzde pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulayan cihazlarla yapılmaktadır (3).

OSAS uyku sırasında tekrarlayan, en az 10 saniye süre ile tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalmanın eşlik ettiği, artmış solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Obstrüksiyonlar sonucunda oluşan hipoksemi ve bu sırada gelişen sempatik sistem aktivasyonu ile olgularda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (4).

OSAS'lılarda tekrarlayan apnelerin yol açtığı hipoksemi, apneyi sonlandıran arousal yanıtının sebep olduğu sempatik aktivasyon, hipokseminin arttırdığı oksijen radikalleri, inflamasyon kaskadını aktive ederek vasküler hasara ve böylece endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (5). Yapılan çalışmalarda OSAS'lı olgularda

kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan sitokinlerin IL-6, CRP, TNF- α arttığı görülmüştür (6). CRP, pentraxin ailesinden olup inflamasyon esnasında sistemik mediatörlere yanıt olarak karaciğer ve makrofajlardan salınan akut faz proteinidir (7). Pentraxin-3 (PTX-3); pentraxin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. İnflamasyon sonucu karaciğerden, endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları belirlemede CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8,9). Flow mediated dilatasyon (FMD), brakial arterden ultrasound ile ölçülen ve endotelial disfonksiyonun göstergesi olan bir parametredir (10).

Bu çalışmanın birincil amacı OSAS'lı olgularda gelişen kardiyovasküler komplikasyonlardan biri olan endotelial disfonksiyon ve OSAS ilişkisini ortaya koymaktır. Bununla birlikte, OSAS'lı olgularda serum CRP ve PTX3'ün endotelial disfonksiyonu belirlemede kullanılan FMD ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.UYKU

2.1.1.Tanım

Uyku, kişinin uygun duyuşal ya da başka uyarılarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanı sıra, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir.

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyarılarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Yüzyıllardır insanlar için ilgi odağı olan ancak son yüzyıla kadar bir sır olmaya devam eden uyku, kimilerince “ölümün kardeşi” olarak tanımlanmış, Hamlet'te ise, Shakespeare tarafından “hayatın geçici bir tatili” olarak yorumlanmıştır (11).

2.1.2.Tarihçe

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik bir bölümünü harcadığımız uykunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyunca çaba harcamıştır. Pozitif bilimlerin henüz gelişmediği dönemlerde mitolojik olaylarla uyku anlaşılmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır (12).

Tarihte milattan önce 3. yüzyılda Büyük İskender döneminde Pontus devletinde yaşayan Dionizos isimli kralın ileri derecede obez olduğu, gündüz aşırı uyku hali ve horlamalarının olduğu, solunum durmalarının boğulur gibi olduğu ve uyandırmak için derisine iğne batırıldığı bildirilmiştir. Birçok büyük düşünür, Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır (12).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834'de yayınlanmıştır (13).

Uyku apne sendromunun yine farkında olmadan bir başka tanımı ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yapılmıştır. Charles Dickens, seri yayın olan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığını, horladığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliğinin olduğunu bildirmiştir (11).

Hans Berger 1928 yılında insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve uyanıklıkla uyku sırasında oluşan elektriksel aktivite farklarını göstermiştir (12).

Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunu EEG'de göstermişlerdir. Dement ve Kleitman 1956'da uykunun sıklık değişimlerini göstermişlerdir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956 da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır (12,14).

1965'te ise Gastaut ilk kez polisomnografiyi kullanmıştır (11,15). Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (16).

1975'te ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (12).

1981'de ise Collin Sullivan tarafından OSAS tedavisinde CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ilk olarak uygulanmıştır (11). 1991'de ASDA tarafından uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması "The International Classification of Sleep Disorders" yayınlanmış ve uyku bozuklukları, her birine ayrı bir kod verilerek sınıflandırılmıştır (17).

2.1.3.Uyku Fizyolojisi

Uyku, beynin farklı bölgelerinden kontrol edilen ve farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren evrelerden oluşmuştur ve homojen bir süreç değildir. Uykuda periyodik olarak birbirini izleyen iki uyku dönemi tanımlanmıştır. Bunlar, REM (Rapid Eye Movements) ve Non-REM (NREM) dönemleridir. NREM uyku da yine EEG özelliklerine göre üç alt evreye ayrılmıştır (18).

2.1.3.1.Uyku Evreleri ve Özellikleri

Non-REM Uykusu (NREM): 3 evreden oluşur. 1. ve 2. evrelere yüzeysel uyku, 3.evreye ise derin uyku da denmektedir (19).

✓ NREM evre-1: Tüm gece uykusunun % 1- 5'i

- ✓ NREM evre-2: Tüm gece uykusunun % 40-50'si
- ✓ NREM evre-3: Tüm gece uykusunun % 20-25'i

REM Uykusu: Paradoksal uyku da denilmektedir. Tüm gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur (19).

Uyku evrelerinin dağılımı yaşla değişkenlik gösterir. REM süresinde yaşla değişiklik olmazken, çocuklar erişkinlere kıyasla daha fazla, yaşlılar ise daha az yavaş dalga uykusu (NREM evre 3) uyurlar (19).

REM uykusunda, REM döneminde kişinin uyandırılması kolaydır. REM döneminin en önemli işlevi nöronlarda membran stabilizasyonudur. Hafıza ve öğrenme sürecinde rol oynamaktadır. Rüyaer en çok bu dönemde görülür. Bu dönemden yoksun olanlarda ruhsal bozukluklar daha sık görölmektedir (19).

Polisomnografik incelemede, EEG'de karışık frekanslı hızlı aktivite, EMG'de belirgin kas atonisi görülür. Termoregülasyon büyük oranda kaybolur. Hızlı göz hareketleri, otonom sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncında, kardiyak ve respiratuar sistemde düzensizlikler ile kas seğirmeleri görülür. Beyin sapı yolakları, spinal motor nöronları inhibe eder ve postural motor tonüs kaybolur. “Aktif uyku” olarak da isimlendirilen REM döneminde beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklık halindeki benzemesi ancak kişinin uyur durumda olup dış uyanlara yanıtız olması hali nedeniyle “Paradoksal uyku” olarak da adlandırılmaktadır (18).

Bu dönemden yoksun bırakılanlarda psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesi nedeniyle ruhsal dinlenmemizi sağlayan bir dönem olduğu sanılmaktadır (19) .

NREM uykuda EEG senkronudur ve uyku iğcikleri, K-kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar ayırt edici özellikleridir. NREM evreleri (evre 1, 2, ve 3) giderek derinleşen uykuyu ifade eder (18).

Uykunun yarısını oluşturan NREM evre-1 ve 2'nin işlevleri halen bilinmemektedir. NREM evre 3 uykusu ise fiziksel dinlenmeyi sağlar. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle derin uyku döneminde salgınır. Erişkinlerde ise hücre yenilenmesini ve organizmanın onarımını hızlandırır. Uyku sırasında vücut ısısında düşme özellikle NREM uykusunda oluşur. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir (19).

2.1.3.2. Uyku Yapısı:

Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimine uyku yapısı adı verilir. Bu, uyku histogramı ya da hipnogram olarak gösterilir. Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme “bir uyku siklusu” denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (19). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (20).

Sağlıklı bir genç erişkin, uykuya NREM Evre 1 uykusu ile girer. Evre 1 uykusu genellikle sadece birkaç dakika sürer ve bir geçiş uykusu özelliği gösterir. Evre 1 uykusu kolaylıkla bölünebilir, uyanma eşiği düşüktür. Evre 1 uykuyu evre 2 uykusu takip eder. Evre 2 uykunun tipik özellikleri EEG'de uyku iğciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesidir. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. Evre 2 uykuda uyanıklık oluşturmak için daha şiddetli bir

uyaran gereklidir. Evre 3 uykusu, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika civarında sürer, çoğu zaman "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" ya da "derin uyku" olarak da adlandırılır. İlk REM periyoduna geçmeden önce derin uyku tekrar yüzeyelleşir. 5-10 dakika süren ve vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan bir evre 2 uykudan sonra ilk REM periyoduna girilir. Bu dönem sıklıkla 1-5 dakika sürer, ilk REM uykusu dönemi ise yaklaşık 80 dakika sonra görülür. Daha sonra NREM ve REM uykusu yaklaşık 90 dakikalık döngülerle gece süresince devam eder (18).

2.1.4.Uyku Bozuklukları

Uyku bozuklukları, uykunun miktarı ve kalitesiyle ilgili sorunlar (Aşırı uyku, uykusuzluk gibi) ya da uyku sırasında yaşanan anormal olayları (horlama, uykuda diş gıcırdatma, uykuda nefes durması, uyurgezerlik gibi) içermektedir (12). Uykuda yaşanan olayları değerlendirmek için altın standart yöntem, gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasına verilen adıyla polisomnografidir (PSG) (19).

1991’de ASDA (American Sleep Disorders Association-Yeni adıyla American Academy of Sleep Medicine) tarafından uyku bozukluklarının, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması “The International Classification of Sleep Disorders” (ICSD) ile 4 ana grupta 84 uyku bozukluğu içerir şekilde değerlendirilmesi sonrasında, 2005 yılında bu sınıflama güncellenmiştir. AASM (American Academy of Sleep Medicine) tarafından güncellenerek yayınlanan ve tüm dünyada kullanılmaya başlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması -2 (International Classification of Sleep Disorders Version 2–ICSD-2) , 85 uyku bozukluğunu kapsamakta ve 8 ana gruptan oluşmaktadır (21)(Tablo 2.1).

Tablo 2.1. ICSD-2 Uyku Bozuklukları Sınıflaması(21):
1. İnsomnialar 2. Uykuda solunum bozuklukları 3. Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler 4. Sirkadyen ritim uyku bozuklukları 5. Parasomniler 6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları 7. İzole semptomlar, normal varyantları 8. Diğer uyku bozuklukları

2.1.4.1. Uykuda Solunum Bozuklukları

2.1.4.1.1. Tanım:

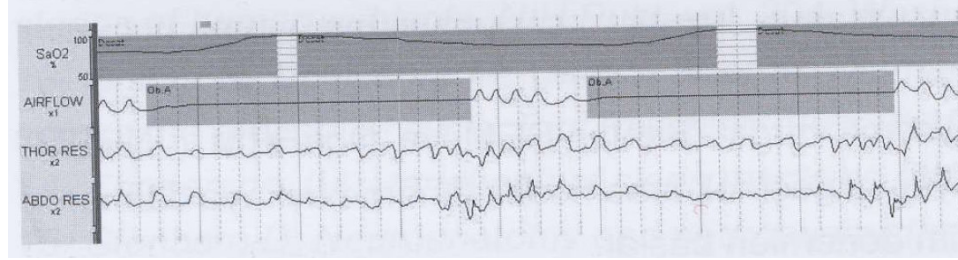
Uyku sırasında solunum paterninde, patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin arttıran klinik tablolar, uykuda solunum bozuklukları olarak tanımlanır (11).

2.1.4.1.2.Genel Tanımlar

Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye süre kesilmesi ile karakterize bir durumdur. Obstrüktif, miks ve santral apne olarak değerlendirilir (22).

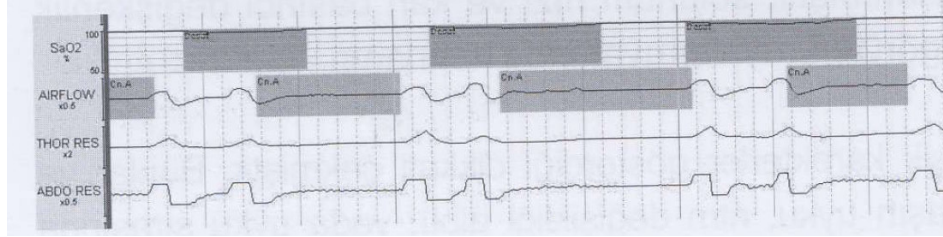
Hipopne: En az 10 saniye süreyle uyku sırasında solunum amplitüdünün bazal seviyeye göre net bir şekilde, en az %50 oranında azalması ve solunum amplitüdünde belirgin düşmeyle beraber oksijen satürasyonunda en az %3'lük azalma veya arousal olmasıdır (23,24).

Obstrüktif Apne ve Hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının devam etmesi yada artması ile karakterizedir(24) (Şekil 2.1).



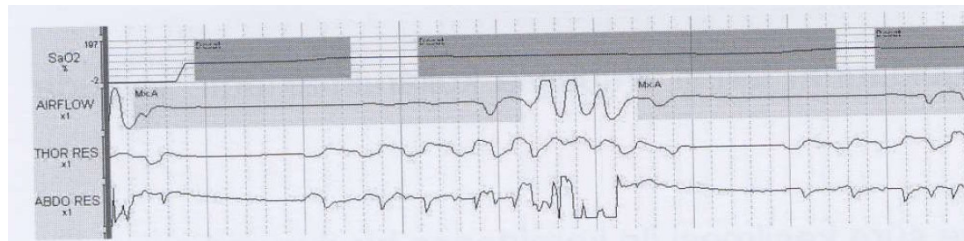
Şekil 2.1: Obstrüktif Apne

Santral Apne ve Hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının olmamasıdır(24) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Santral Apne

Miks Apne ve Hipopneler: Santral apne ya da hipopne gibi başlayıp, obstrüktif apne ya da hipopne gibi sonlanan durumlardır. Olayın başlangıcında solunum çabası yok iken solunum çabası başlaması ile karakterizedir (22) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Miks Apne

Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır (24).

Apne- Hipopne İndeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (24).

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır (24).

RERA (Respiratory Effort-Related Arousal): Apne ya da hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousalla sonlanan bir durumdur (24).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index = RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların her saat başına düşen sayısıdır (24).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır(24).

Arousal İndeksi (ARI): Uyku sırasında arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır. Bu indeks 10'a kadar normal kabul edilir (25).

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

Total Uyku Süresi (Total sleep time = TST): Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

2.1.4.1.3. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması:

ICSD-2'ye göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 5 ana başlıkta incelenir:

1- Santral uyku apne sendromu:

- Primer santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Yüksek irtifada görülen santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- İlaçlara bağlı santral uyku apnesi
- Çocukluk çağı primer santral uyku apnesi

2-Obstrüktif uyku apne sendromu:

- Erişkin
- Pediatrik

3-Uykuya bağlı hipoksemi/hipoventilasyon sendromları:

- Uyku ilişkili nonobstrüktif alveoler hipoventilasyon, idiyopatik
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

4-Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları

- Pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromu
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromu
- Nöromüsküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemi sendromu

5-Diğer

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS):

2.2.1. Tanım:

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (17).

2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri:

ICSD-2 tanı kriterlerine göre OSAS tanısı için A, B ve D veya C ve D olmalıdır (21).

A: Aşağıdakilerden en az biri:

- 1) Gündüz aşırı uyku hali, hipersomnolans, yorgunluk, sabahları dinlenmeden uyanma, insomnia
- 2) Uykuda tıkanıklık, boğulma hissi, nefes alamama ile birlikte arousallar
- 3) Yatak partnerinin tanık olduğu horlama, apne veya her ikisi

B: Polisomnografik bulgular:

- 1) Uykuda saat başına en az 5 adet solunumsal olayın gerçekleşmesi (Apne, hipopne, RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı veya bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

C: Polisomnografik bulgular:

- 1) Uykuda saat başına en az 15 solunumsal olayın gerçekleşmesi (apne, hipopne veya RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı veya bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

D: Yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik hastalık ya da madde ve ilaç kullanımı ile açıklanamaması

2.2.3. Epidemiyoloji:

ABD’de uyku bozuklukları ile ilgili araştırmalar yapan ulusal bir komisyonun yayınladığı rapora göre bugün 40 milyon Amerikalı vatandaşın uyku bozukluklarından yakındığı ve önemli bir kısmının da uykuda solunum bozuklunun olduğu, yaklaşık 12 milyon erişkin bireyin OSAS tanısı olduğu düşünülmektedir (26).

1991-1994 yılları arasında yapılan uyku çalışmalarında her yıl uykuda solunum bozukluğu olan olgu sayısında %30 artış görülmektedir (27). Uykuda solunum bozukluklarının sık görülen bir şekli olan obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), her iki cinsten, tüm ırk, etnik grup, yaş, tüm sosyoekonomik düzeylerde görülebilen bir uyku bozukluğudur. Erişkin popülasyonun en azından %2-4’ünü etkileyen sık rastlanan bir hastalıktır (28, 29).

OSAS prevalansı %1-5 arasında değişmektedir (26). Türkiye’de OSAS prevalansı Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %0,9-1,9 olarak bulunmuştur (30) . Erişkin yaş grubunda erkeklerde %4, kadınlarda %2 olmak üzere, OSAS erkeklerde 2 kat daha fazla görülür (31). Tüm yaş gruplarındaki prevalans çalışmalarında kadın : erkek oranının 1:3 olduğu belirtilmiştir (26).

Stradling’in 1995 yılında yayınladığı çalışmasında 80’li yıllardan beri literatürde yayınlanan prevalans çalışmaları toplanmış ve apne hipopne indeksine göre (AHI), OSAS prevalansı AHI>5 olanlarda %1,5-5; AHI>10 olanlarda %0,8-3; AHI>20 olanlarda %0,3-0,7 olarak belirlenmiştir (32). Bu değerlere göre OSAS, diabetes

mellitus prevalansına yakın değerlere sahiptir ve astmadan daha sık görülen bir hastalıktır (11, 26).

2.2.4. Risk Faktörleri:

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS eğilimini artırmakta olup, OSAS'ın en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir (Tablo 2.2) (26).

Tablo 2.2: OSAS'da Risk Faktörleri:
Yaş
Cinsiyet
Obezite
İrk
Boyun çevresi
Sigara, alkol, sedatif ilaç kullanımı
Genetik faktörler
Eşlik eden hastalıklar

OSAS ile ilgili risk faktörleri Tablo 2.2'de görülmektedir. OSAS'da en yüksek prevalansın orta yaş erkek cinsiyete daha fazla olduğu bilinmektedir. Vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi değişmekte, üst solunum yolu kas tonüsü azalmaktadır. Yaşla beraber vücut ağırlığında artma, kas tonusunda azalma ve komorbiditelerin artması ile üst solunum yolunun kollabe olmasına eğilimin arttığı düşünülmektedir (26, 33)

Üst solunum yolunda farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı, erkeklerde kadınlardan daha fazladır ve obstrüktif uyku apne gelişme riski kadınlara göre daha fazladır. Erkeklerde bu rezistans artışının nedeni, vücut yapısının androjenik yağ dağılımına bağlı olarak santral tipte olması veya androjenik hormonların stimüle edici etkisi ya da kadınlık hormonlarının koruyucu etkisine bağlı olabilir. Erkeklerde üst

solunum yolu rezistansı yaşla beraber artmakta olup, bu durum kilo alımı ile açıklanmaktadır (33).

Bilindiği üzere obezite ve apne arasında belirgin anlamlı bir ilişki vardır ve kilo verme ile OSAS kliniğinde düzelmeler saptanmaktadır (33). Özellikle santral obezite üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığını ve direncini etkileyerek, karın çevresinde yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS eğilimini artırmaktadır. Dolayısıyla boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir risk faktörü olduğu da açıktır. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm üstü; kadınlarda ise 38 cm üstü OSAS için anlamlı kabul edilmektedir (26, 33).

İrk ve etnik grup farklarının, OSAS ile ilişkisine yönelik veri sayısı azdır. Siyah ırkta daha fazla görüldüğü (31); Afrika kökenli Amerikalı çocuklarda ve Pasifik adalarında yaşayan bir toplumda OSAS prevalansının daha fazla olduğu saptanmıştır (26).

Aktif ve pasif sigara içiciliği ile özellikle nikotin etkileri ile horlama eğiliminin arttığı, hava yolu inflamasyonunda artış olduğu görülmüştür. Sigaranın üst solunum yollarında inflamasyona neden olarak farengeal alanda daralmaya yol açtığı saptanmıştır. Sigara içenlerde içmeyenlere göre OSAS prevalansının daha fazla olduğu, AHİ değerlerinin daha yüksek bulunduğu ve noktürnal hipoksinin daha sık görüldüğü belirlenmiştir (34).

Alkol ve sedatif kullanımı ile üst solunum yolunda kas tonüsünün azalarak kollapsa eğilimin arttığı ve OSAS için risk faktörü oldukları bilinmektedir. Etanol hem apne sıklığını artırır hem de apne süresinin uzatır. (33).

OSAS patogenezinde genetik faktörler de rol oynamaktadır. Ailesel geçişlerin olduğunu belirten vaka sunumları literatüre sunulmuştur. Ailesel geçiş Cleveland, Ohio; İskoçya, İzlanda, İsrail'de yapılan çalışmalarda bazı topluluklarda gösterilmiştir (35). Bu

çalışmalarda birinci derece akrabasında OSAS semptomları olan bireylerde OSAS gelişme riskinin 1,5-2 kat arttığı gösterilmiştir. Ailesel geçiş etkenlerinden biri de obezitedir. Obezite genetik geçişe sahiptir. Yapılan genetik çalışmalarda ise odak noktası Apolipoprotein-E olmuştur. Özellikle ge olgularda APOE4 allelinin OSAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

Risk faktörleri arasında diğer bir önemli grubu eşlik eden hastalıklar oluşturur. Bu hastalıkların bazılarında OSAS primer patolojiyken bazılarında ilişkili olduğu hastalığın sadece bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. OSAS ile ilişkili hastalıklar Tablo 2.3’de gösterilmiştir (26).

Tablo 2.3: OSAS ile İlişkili Hastalıklar:
Üst Solunum Yolu Patolojileri Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, alerjik rinit, septum deviasyonu, makroglossi, mikrognati, makrognati, nasal polip, larenks hastalıkları
Pulmoner Hastalıklar KOAİ, astım, restriktif akciğer hastalıkları
Kardiyovasküler Hastalıklar Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon
Endokrinolojik Hastalıklar Obezite, diabetes mellitus (DM), hipotroidi, akromegali
Gastroenterolojik Hastalıklar Gastroözefageal reflü
Nörolojik Hastalıklar Myastenia gravis, nöropatiler, kas hastalıkları
Kollajen Doku Hastalıkları Lupus, romatoid artrit
Psikiyatrik Bozukluklar Depresyon, psikoz
Diğer Uyku Patolojileri Narkolepsi, insomnia

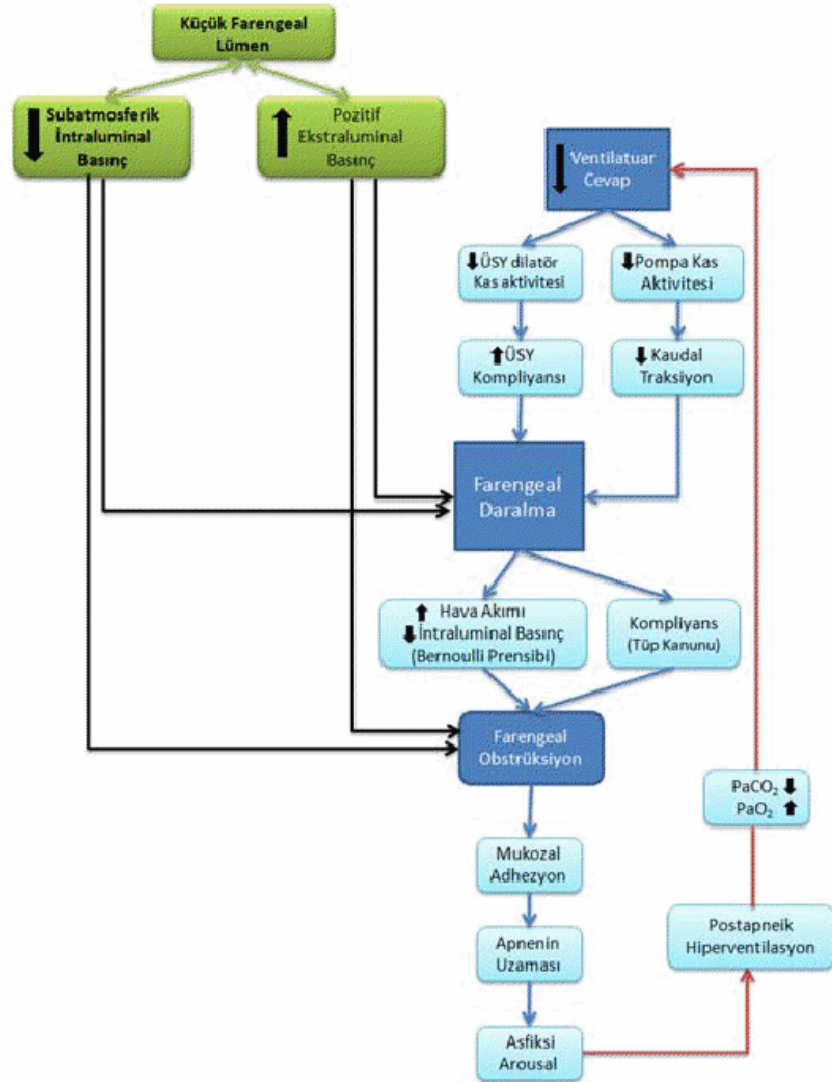
2.2.5. Fizyopatoloji:

Üst solunum yolu, burun deliklerinden trakeaya uzanan bir yapıdır. Birçok fonksiyonu olan bu yapının OSAS gelişimi açısından en önemli bölümü farenkstir. OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu aynı anda farklı bölgelerde meydana gelebilmektedir. En sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenmektedir (33).

OSAS açısından diğer önemli yapılar ise üst solunum yolu dilatör kasları, farengeal duvarlar ve lateral farengeal yağ yastıklarıdır. Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler ve santral olmak üzere birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle karmaşık bir hale gelmektedir. Patogenezde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören mekanizmalar “subatmosferik intralüminal basınç”, “ekspiratuar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output” ve “starling rezistansı”dır. Bu konudaki tüm bilgiler birleştirilerek “Birleşik teori” oluşturulmuştur. Bu teoriye göre OSAS fizyopatolojisinde rol oynayan faktörlerden vazgeçilmez olanı, kollabe olmaya eğilimli farenkse sahip olmaktır. Farenksin kollabe olmaya eğilim nedeni ya lümeninin küçük olması ya da ekstralüminal basıncın artmış olmasıdır. Patolojinin başlangıç noktası üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör output'un azalmasıdır. Bu azalma sonucunda torasik pompa kasları da etkilenmektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma sonucunda üst solunum yolu dilatör kaslarının nöral uyarımında ve farengeal kas tonüsünde azalma meydana gelir. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstralüminal ve negatif

intralüminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (33,36). Farengeal havayolunda daralma, farengeal kompliyansa ve hava akımında artmaya neden olur. Lümen içindeki basınçta azalma daralmayı daha da artırır (Bernoulli kanunu) ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyonun oluşunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye neden olur. Obstrüksiyonun düzelebilmesi için arousal gereklidir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay tekrar başlar. Tüm bu mekanizmalar, döngünün başlangıç noktasını açıklayamamaktadır. Teoride azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibisyona neden olan yutma işlemi gibi basit bir nedenle tetiklenebilir ya da sekresyonlara sekonder gelişen geçici hipoksi veya mikroatektaziler siklusu tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne veya hipopneye neden olabilir (33).

Özet olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu, multipl anatomik ve fizyolojik bozuklukların bir araya gelmesi ve etkileşimi sonucunda meydana gelir. Ancak değişmeyen temel özellikler farengeal lümenin dar olması ve transmural basınçtır. Subatmosferik intralüminal basınç, transmural basıncın artmasına katkıda bulunmaktaysa da uykuda üst solunum yolu obstrüksiyonunun tek olası mekanizması değildir. Olayın üst solunum yolunda gerçekleşiyor olması bir neden değil sonuç olup, tetiği çeken faktörün santral mekanizmalar kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (33) . (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonunun fizyopatolojik mekanizması

2.2.6. Tanı:

OSAS'ın belirlenmesine, uyku anamnezi değerlendirilerek başlanır. Öncelikle genel sağlık değerlendirmesi yapılır, ikinci olarak OSAS semptomları değerlendirilir ve üçüncü olarak OSAS için yüksek risk taşıyan ve ileri kapsamlı tetkik yapılacak hastalar belirlenir (Tablo 2.4, 2.5) (28).

Tablo 2.4. OSAS Semptomları Açısından Değerlendirilmesi Gereken Yüksek Riskli Hastalar

Obez (BKİ>30) hastalar
Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar
Atriyal fibrilasyon tanısı olanlar
Tedaviye refrakter hipertansiyonu olan hastalar
Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olanlar
Noktürnal aritmileri olan hastalar
Geçirilmiş serebrovasküler olay hikayesi olanlar
Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar
Trafikte riskli araba kullanımı olanlar
Bariatrik cerrahi öncesi preoperatif değerlendirmedeki hastalar

Tablo 2.5. Rutin Genel Sağlık Değerlendirmesinde OSAS Taraması için Sorulması Gerekenler:

Hasta obez mi?
Hasta retrognatik mi?
Hasta gündüz aşırı uyku halinden ve horlamadan şikayet ediyor mu?
Hastanın hipertansiyon tanısı var mı?

OSAS tanı yöntemleri beş ana başlıkta incelenebilir;

1. Klinik tanı
2. Radyolojik tanı
3. Endoskopik tanı
4. Polisomnografi
5. Yardımcı tanı yöntemleri

2.2.6.1. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

2.2.6.1.1. Semptomlar:

OSAS'ın klasik bulgu ve semptomları, uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyon bulguları ile ilişkilidir. Üç majör semptom tanımlanmaktadır. Bunlar: Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Bu ana semptomların yanında çok çeşitli semptomlar rapor edilmiştir (Tablo 2.6) . Bu semptomlar genel olarak seneler içinde gelişir ve artan kilo, yaş veya kadınlarda menopoza geçiş ile artar. Kadınların %98'inin erkeklerin de %90'ının tanı almadan yaşadığı ve mortalite ile morbiditesinin fazla olduğu düşünülürse, OSAS yönünden riskli hastalar bilinmelidir. Detaylı bir uyku anamnezi, fizik muayene ve uyku testleri ile tespit edilen bulgular, OSAS için riskli hastaları belirlemede temeldir (28).

Obezite, horlama ve tanıklı apne semptomları her zaman OSAS'ın belirleyicisi olmayabilir ve atipik hastalarda tanı atlanabilir. Bu yüzden özellikle hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği gibi OSAS ile birlikteliği sık olan hastalıklara sahip hastalarda anamnez sırasında uyku bozukluklarını içeren tarama soruları da sorulmalıdır (37).

Tablo 2.6: OSAS semptomları (39)	
Majör Semptomlar ✓ Horlama ✓ Tanıklı apne ✓ Gündüz aşırı uyku hali	Kardiyopulmoner Semptomlar ✓ Uykuda boğulma hissi ✓ Atipik göğüs ağrısı ✓ Noktömal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar ✓ Uyanınca baş ağrısı ✓ Yetersiz ve bölünmüş uyku ✓ İnsomni ✓ Karar verme yeteneğinde azalma ✓ Hafıza zayıflaması, unutkanlık ✓ Karakter ve kişilik değişiklikleri ✓ Çevreye uyum güçlüğü ✓ Depresyon, anksiyete, psikoz ✓ Uykuda anormal motor aktivite	Diğer Semptomlar ✓ Ağız kuruluğu ✓ Gece terlemesi ✓ Noktömal öksürük ✓ Noktüri. enürezis ✓ Libido azalması, empotans ✓ İşitme kaybı ✓ Gastro-özofageal reflü

Horlama: Tüm toplumlarda genel popülasyonda sıkça görülmesi nedeniyle horlayan her olguda OSAS düşünülmemelidir. Basit horlaması olan hastaların ayırımı için horlamanın niteliği ve sıklığını sorgulamak gereklidir. OSAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (39). 200 olguluk bir seride OSAS'lılarda horlamanın 20'li yaşlardan beri olduğu ve bu hastalarda sıklıkla gürültü şiddetinin 65 dB üzerinde olduğu bildirilmiştir (39).

Tanıklı apne: OSAS'lı hastalar, uyku sırasında gelişen apnelerinin farkında olmamaları nedeniyle, bu semptomu tanık olan eşleri veya yakınları sorgulanmalıdır. Hastaların eşleri veya yakınları, hastanın gürültülü ve düzensiz horlamalarının kesilerek ağız ve burunda solunumun durduğunu bu sırada göğüs ve karında solunum çabasının devam ettiğini belirtebilirler. Apnelerin %80'inden fazlası obstrüktif tiptedir. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup nadiren de olsa 2 dakikaya dek uzayabilir. Hastalar bu sırada uyanırlarsa nefes alamama veya boğulma hissi tarifleyebilirler (39).

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH): Aşırı uyku hali, OSAS dışında birçok hastalık tablosunda görülebilmesi nedeniyle OSAS için düşük spesifiteye sahip olmakla birlikte, ağır dereceli OSAS hastaları için önemli bir belirleyicidir. Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucunda uyku bölünmelerinin olmasıyla hastalar, gün içinde aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Kadın hastalarda gündüz aşırı uyku hali erkek hastalara göre daha az görülen bir semptomdur (39). Artmış gündüz uykuluğu hastaların sosyal ve iş hayatlarını özellikle de dikkat gerektiren performanslarını önemli derecede etkiler. Gündüz uykuluğun direkt etkileri yanında hipoksemi de bilişsel fonksiyonları etkiler. Uykululuk hali ve bilişsel fonksiyon bozuklukları hastaları en fazla trafikte araç kullanımı gibi dikkat gerektiren durumlarda etkilemektedir (40).

Gündüz aşırı uyku halini (GAUH) belirlemede kullanılan subjektif ve objektif testler vardır (Tablo 2.7). GAUH belirlemede en çok kullanılan yöntem, uykuya dalma olasılığının belirlendiği subjektif bir değerlendirilme olan "Epworth Uykululuk Skalası (EUS)"dır (Tablo 2.8). EUS basit bir anket formu şeklinde ilk kez 1991 yılında Johns tarafından oluşturulmuş, OSAS'ı olan hastalarda EUS skorunun normal kişilerden daha yüksek olduğu belirtilmiştir (41).

EUS'da hastalara tanımlanan durumlarda uykuya dalma olasılığı sorulur, puanlamada 0 ile 24 arasında değişen toplam puandan, 10 ya da daha fazlası pozitif olarak kabul edilir ve hastanın OSAS yönünden ileri tetkiki gerekir (22). EUS skoru, çeşitli çalışmalarda normal kişilerde ortalama 4,4-7 arasında (42, 43); basit horlaması olan hastalarda 5,8-10,3; obstrüktif uyku apne tanısı olanlarda ise 11,7-15,1 arasında bulunmuştur (44). Ortalama EUS skorları, toplumların ankette sorgulanan sekiz günlük aktiviteyi yapma olasılıklarına bağlı olarak farklılık gösterebilir. Okuma yazma oranları, sosyal aktivitelere katılma oranları toplumlara ve sosyoekonomik duruma göre değişmektedir. Bu nedenle hasta sorgulanırken sosyokültürel düzeyine göre soruların modifiye edilmesi, her toplum için aynı kriterlerin uygulanmaması daha uygun bir yaklaşım olacaktır.

Tablo 2.7: Gündüz Aşırı Uyku Halinin Saptanmasında Kullanılan Testler
Subjektif testler Stanford uykululuk skalası Karolinska uykululuk skalası Epworth uykululuk skalası Objektif testler Multipl uyku latansı testi (MSLT) Uyanıklığın korunması testi (MWT) Pupillometri

Tablo 2.8: Epworth Uykululuk Skalası:

Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir? (Bunlardan herhangi birini yakın zamanda yapmamış olsanız bile, yaptığınızda ne olurdu diye düşünerek yanıt veriniz.)

PUAN: 0 ---- Kesinlikle yoktur
1 ---- Az olasılık vardır
2 ---- Orta olasılık vardır
3 ---- Yüksek olasılık vardır

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklar mısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
7	Alkol alınmamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3

TOPLAM PUAN:

2.2.6.1.2.Fizik Muayene

Fizik muayenede esas amaç, sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. OSAS' lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir (24).

Obezite (Beden Kitle İndeksi>29kg/m²), özellikle üst vücut yarısında, OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Buna rağmen OSAS %50 oranında obez olmayanlarda da görülebilir (31).

Üst vücut yarısının şişmanlık derecesini gösteren boyun çevresinin erkelerde 43 cm, bayanlarda 38 cm'nin üzerinde olması OSAS için iyi bir belirleyicidir (24).

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış, ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar, küçük bir orofarengeal orifistir.

Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır (24).

2.2.6.1.3.Tanı yöntemleri

2.2.6.1.3.1.Radyolojik tanı

ÜSY'nun görüntülenmesi, OSAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir. Ancak OSAS tanısından çok uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve

uygulanan tedavinin değeriendirilmesinde kullanılırlar (45). İdeal üst hava yolları görüntüleme modalitesi ucuz, radyasyon içermeyen ve non-invaziv olanıdır (46).

a. Sefalometri: Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standartlaşmış lateral grafisidir. Bu teknik kolay uygulanabilen, BT ve MR'a göre daha ucuz ve her yerde yapılabilecek bir yöntemdir. Obstrüktif uyku apne problemlerine öncülük eden kraniofasiyal defektlerin tespitinde yararlıdır (47). Maksillomandibüler cerrahi düşünülen veya ağız içi araç kullanılacak olan hastalarda uygulanması gereken bir yöntemdir (48).

b. Bilgisayarlı Tomografi: BT nazofarenksten larenkse kadar hava yolu, yumuşak doku ve kemik yapıların görüntülenmesinde idealdir. Supin pozisyonda çekilir ve yeterli hacimsel bilgi alınabilir. Üst solunum yollarının dinamik olarak görüntülenmesi de yapılabilmektedir (47). Radyasyon içermesi dezavantajıdır. Rutinde kullanılmamaktadır.

c. MR: MR görüntüleme de üst hava yolları ve yumuşak doku hakkında yeterli bilgi vermektedir. Birçok değişik planda çekim yapılabilmekte ve hacimsel bilgi elde edilebilmektedir. Uyku sırasında uygulanabilmekte ve radyasyon içermemektedir. Tarayıcının yüksek sesi ve kapalı ortam klostrofobisi olan hastalar için sorun oluşturmaktadır. Rutinde kullanılmamaktadır (48).

d. Akustik refleksiyon: ÜSY'na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, bu nedenle aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir. Önemli bir diğer avantajı, ÜSY'nun dinamik görüntülenmesine imkan sağlamasıdır. Ancak ÜSY'nın anatomik yapısı hakkında bilgi veremez (46).

e. Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Lateral floroskopi ve polisomnografi'nin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi ismi verilir. İnceleme sırasında dil ve farengeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. AP görüntülerde alınmadıkça yalnızca iki boyutlu görüntü sağlar. Radyasyon maruziyetinin de olması rutin kullanımını sınırlamaktadır (46).

2.2.6.1.3.2.Endoskopik Tanı:

OSAS' lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. İşlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (46).

2.2.6.1.3.3.Yardımcı tanı yöntemleri:

OSAS' lı olgularda kesin tanı koydurmasalar da, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle, kan ve idrar tetkiklerinden EKG ve kan gazlarına kadar birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo 2.9) (45).

Tablo 2.9. OSAS'da yardımcı tanı yöntemleri (45)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Kan tetkikleri2. İdrar tetkikleri3. Akciğer grafisi4. Solunum fonksiyon testleri5. Arteriyel kan gazları6. Arteriyel kan basıncı7. EKG8. EKO9. Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi<ul style="list-style-type: none">✓Multipl uyku latansı testi (MSLT)✓Uyanıklığın korunması testi (MWT) |
|--|

2.2.6.1.3.4.Pulse Oksimetri

Transkutanöz nokturnal pulse oksimetri OSAS'ın başlangıç taramasında artan bir şekilde kullanılmaktadır (49). Oksijen desatürasyonu obstrüktif apneyle birlikte sıklıkla fakat hipopne ve artmış üst solunum yolu rezistansında görülmeyebilir. Aynı zamanda diğer kardiyovasküler ve solunumsal patolojilerde de görülerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. OSAS tanısında nokturnal pulse oksimetrenin sensitivitesi %31 ile %98, spesifitesi %41 ile %100 arasındadır (50,51).

2.2.6.1.3.5.Taşınabilir Cihazlar

Tanıya ulaşılabilir olma olasılığını arttırmak ve maliyeti düşürmek amacıyla polisomnografik kaydın tamamının ya da bir kısmının taşınabilir ve ideal olarak teknisyen yardımına gereksinim duyulmaksızın yapılabilir olduğu sistemler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Taşınabilir cihazlar genellikle hastanın evinde gözetimsiz kayıt yapmak amacıyla tasarlanırlar. Gözetimsiz ev çalışmalarıyla ilgili yeterli desteği sunabilecek kanıtlar olmamakla birlikte uygun düzenleme ve hasta seçimi, dikkatli izlem ve PSG'nin imkân dâhilinde olması durumunda ev çalışmaları uygun bir yöntem gibi görünmektedir (52). Yüksek test öncesi olasılık, beden kitle indeksi, horlama, cinsiyet, boyun çevresi gibi kanıtlanmış ölçütlerin kullanılması, negatif ya da tanısal olmayan ev çalışması durumunda PSG'nin imkân dâhilinde olması, tedavi için PSG ile CPAP titrasyonu olanaklarının bulunması, hem klinik bulguları hem de kayıt cihazından elde edilen verileri değerlendirebilecek yeterlilikte uyku hekiminin bulunması durumlarında bu cihazlardan yararlanılabilir. Taşınabilir cihazlarla yapılan ve pozitif sonuçlanan çalışma hastanın kliniğiyle uyumlu ise yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir (52). Negatif ya da tanısal olmayan çalışma durumunda mutlaka laboratuarda izlemlerle PSG yapılmalıdır.

2.2.6.1.3.6.Polisomnografi (PSG)

OSAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. PSG, uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi vermektedir. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2.10'da görülmektedir (2).

Tablo 2.10. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler (2).

- 1. Elektroensefalografi (EEG)**
- 2. Elektrookülografi (EOG)**
- 3. Elektromiyografi (EMG-çene)**
- 4. Oronazal hava akımı**
- 5. Torakoabdominal hareketler**
- 6. Oksijen satürasyonu**
- 7. Elektrokardiyografi (EKG)**
- 8. Elektromiyografi (EMG-Anterior tibial kas)**
- 9. Vücut pozisyonu**

Veriler elde edildikten sonra polisomnografinin skorlanması ve yorumu Rechtschaffen ve Kales kriterlerine uygun olarak yapılır (53).

OSAS' da karakteristik PSG bulguları ise;

→Yüzeyel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.

→Sık tekrarlayan apneler (Genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousal' lar saptanır.

- Klinik önemi olan olgularda AHI > 15' dir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (24,54,55).

2.2.7.OSAS Sınıflaması:

AHI'ye göre OSAS derecelendirmesi yapılabilir (54,55).

Hafif: AHI: 5-15/saat ve hafif dikkat gereken aktivitelerde uykululuk

Orta: AHI: 15-30/saat ve bir miktar dikkat gereken aktivitelerde uykululuk

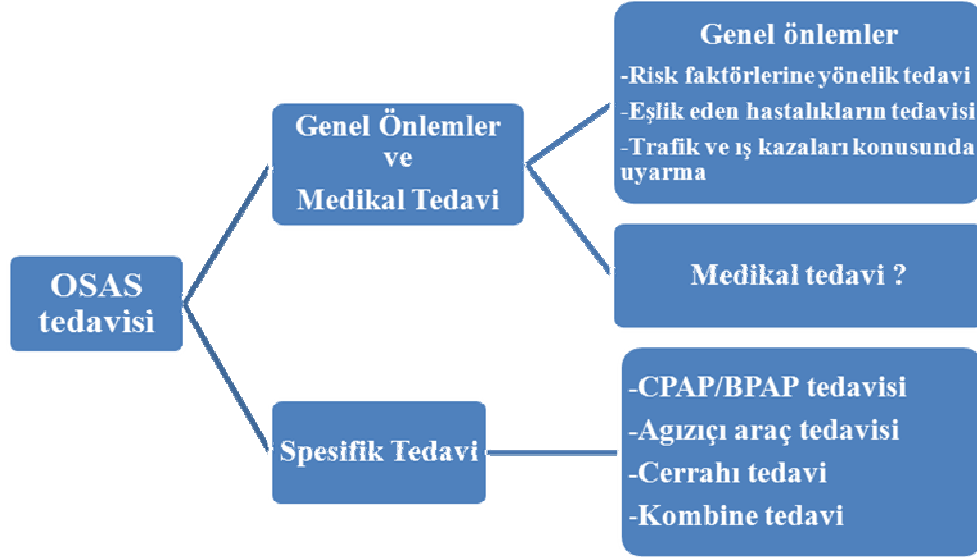
Ağır: AHI> 30/saat ve aktif dikkat gerektiren aktivitelerde uykululuk

2.2.8.OSAS Tedavisi:

OSAS' nun tedavisinde amaç;

- 1) Semptomları azalmak,
- 2)Medikal komplikasyonları (Hipertansiyon, MI, stroke, erken ölüm, vs) önlemek,
- 3) Kaza yapma riskini azaltmak,
- 4) Yaşam kalitesini artırmaktır (56).

OSAS 'ta uygulanabilecek tedavi şekilleri Şekil 2.5'te gösterilmiştir (57).



Şekil 2.5: OSAS'ta tedavi şekilleri

2.2.8.1.Genel Önlemler

1. Kilo Verme: Medikal ya da cerrahi olarak kilo vermenin hastalık üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Young ve arkadaşları vücut ağırlığının yaklaşık olarak %10'unu veren uyku apneli hastaların apne-hipopne indekslerinde %26'lık bir azalma olduğunu göstermişlerdir (58).

2. Sigaranın Bıraktırılması

3. Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma

4. Yatış Pozisyonu: Uyku apne ve horlamada en eski tedavi yöntemlerinden biri lateral yatış postürünün sağlanmasıdır. Çoğu hastada uykuda sırt üstü yatış pozisyonu sırasında uyku ile ilişkili solunum olayları artmaktadır. Eğer hastanın yan yatış pozisyonu ile OSAS'ın kontrolünün efektif bir şekilde sağlanmasının yanı sıra REM ve non-REM uykusu sırasında gece oksijenizasyonu ve uyku

devamlılığı etkin bir şekilde sürdürülebiliyorsa pozisyonel tedavi yaklaşımı önerilebilir. Bu amaçla, hastanın gece kıyafetinin sırtına bir cep içine tenis topu yerleştirilmesi ile elde edilen "uyku topu" gece boyu lateral yatış postürünün devamının sağlanması için kullanılabilir. Bu tarz önlemler ile hasta lateral yatış pozisyonunda uyumaya alışacak ve zamanla fiziksel bir hatırlatmaya ihtiyaç duymayacaktır (59).

5. Eşlik eden hastalıkların tedavisi

2.2.8.2. Medikal Tedavi:

Farengial dilatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (57).

2.2.8.3. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir Pozitif havayolu basıncı (Positive airway pressure=PAP) tedavisi orta ve ağır dereceli OSAS'da seçilebilecek tedavi seçeneğidir (60). Sürekli pozitif havayolu basınç tedavisi (continuous positive airway pressure, CPAP) Sullivan ve arkadaşları tarafından 1983 yılında dünyaya tanıtılmıştır (61). Günümüzde orta ve ağır dereceli OSAS'da en temel tedavi yöntemi PAP tedavisidir.

PAP'ın etki mekanizması: PAP cihazı basınçlı hava üreten bir cihazdır. Amaç üst solunum yolunda lümen içindeki basıncı atmosfer basıncına göre daha yüksek basınçlı hale getirmektir. Böylece hava akımının normal olmasını sağlar (62).

PAP Tedavisi Endikasyonları

AASM'nin hazırladığı rapora göre;

1. Orta ve ağır dereceli ($AHI > 15$) OSAS'lılarda,
2. Hafif dereceli ($AHI > 5-15$) OSAS'lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında PAP endikasyonu doğmaktadır (62).

PAP Tedavisinin Yararları:

PAP tedavisinin çok sayıda etkisi bildirilmiştir (63):

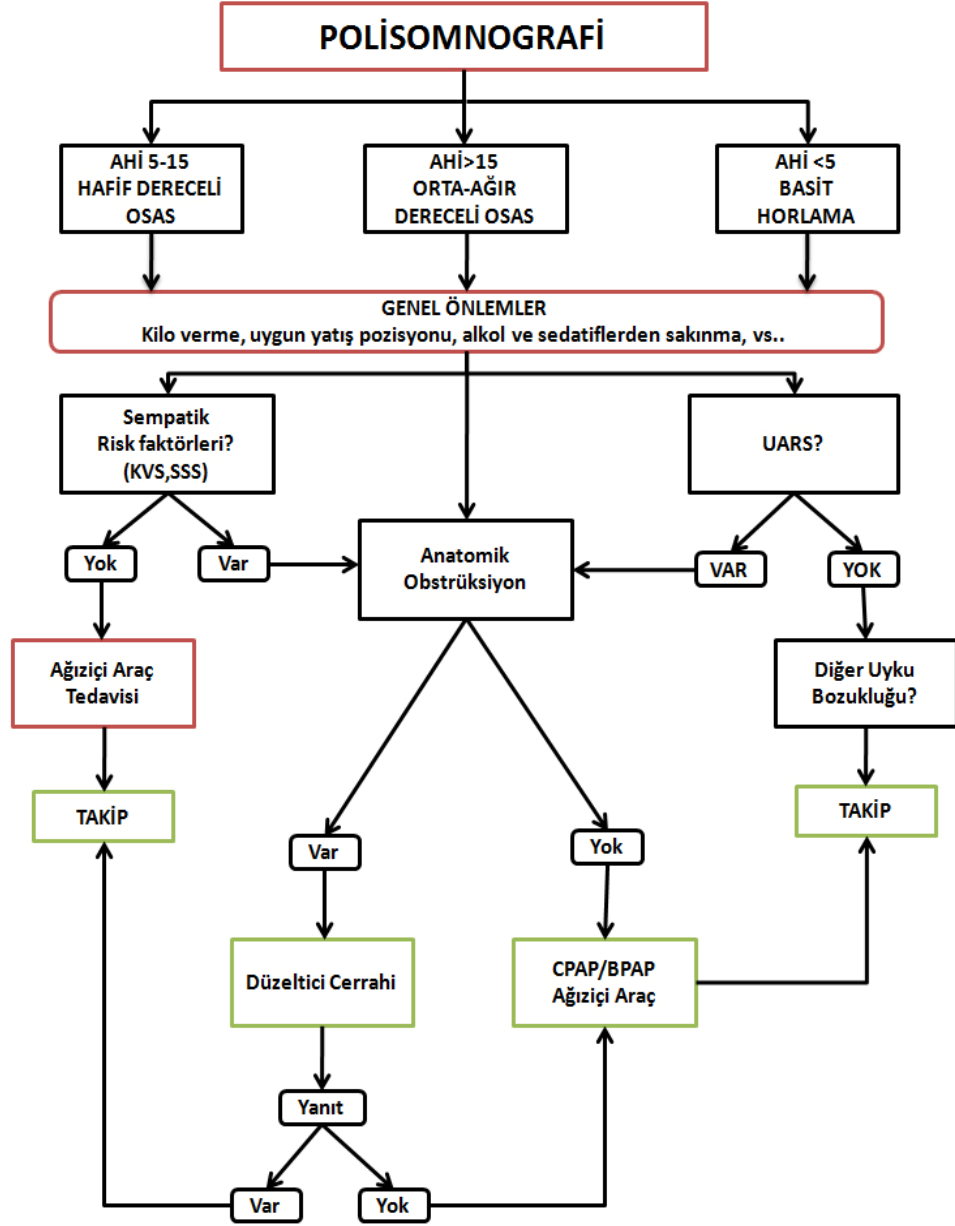
1. Gündüz aşırı uyku halini düzeltir,
2. Kardiyovasküler hastalık, nörokognitif dejenerasyon ve uyku apnesi nedeniyle artmış ölüm oranlarını azaltır.
3. Yaşam kalitesini artırır
4. Gece uyku kalitesini artırır
5. Zihinsel fonksiyonları artırır
6. Gece ve gündüz kan basıncını düşürür
7. Pulmoner arter basıncını düşürür
8. Kardiyovasküler olay riskini azaltır
9. Motorlu taşıt kazası riskini azaltır
10. Gece idrara çıkma sayısını azaltır (64,65)
11. İnflamatuvar mediatör ve koagülasyonu azaltır
12. Gece esnasında hemokonsantrasyonu azaltır (66)
13. Sabah fibrinojen seviyesini azaltır

14. Vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltır
15. Trombosit aktivasyonunu azaltır
16. CRP ve IL6 seviyesini azaltır
17. Kardiyoversiyon sonrası atrial fibrilasyon gelişimini azaltır
18. KKY'si olan OSAS hastalarında ejeksiyon fraksiyonunu artırır

PAP Tedavisinin yan etkileri: PAP tedavisi ile ilişkili olarak çok çeşitli yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 2.11) (63).

Tablo 2.11: PAP tedavisi yan etkileri

- 1. Maske ile ilişkili**
 - **Hava kaçağı**
 - ✓ **Konjuktivit**
 - ✓ **Rahatsızlık hissi**
 - ✓ **Gürültü**
- 2. Ciltte travma (Maskeyi sıkı takmak ile ilgili)**
- 3. Ağız kaçağı**
- 4. Ağız kuruluğu**
- 5. Klostrofobi**
- 6. Nazal semptomlar**
 - **Konjesyon, tıkanıklık**
 - **Epistaksis**
 - **Rinit**
- 7. Basınç intoleransı**
- 8. Hava yutma**



Şekil 2.6: OSAS tedavi algoritması (67)

2.2.9. Uyku Apne Sonuçları

OSAS varlığında uykuda yaşanan solunumsal bozuklukların yanında diğer sistemlere özellikle kardiyovasküler sisteme ait ciddi komplikasyonlar yaşanmaktadır (Tablo 2.12). OSAS hastalarında görülen komplikasyonların temelinde iki önemli olay vardır (68).

1- Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır ki bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

2-Sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle otonom sinir sistemi aktivasyonudur (68).

Tablo 2.12: OSAS Sonuçları (68)	
Kardiyovasküler Sonuçları ✓ Sistemik hipertansiyon ✓ İskemik kalp hastalığı ✓ Sol kalp yetmezliği ✓ Pulmoner hipertansiyon ✓ Sağ kalp yetmezliği ✓ Kardiyak aritmiler ✓ Ani ölüm	Nörolojik Sonuçlar ✓ Serebrovasküler hastalık ✓ Gündüz aşırı uyku hali ✓ Sabah baş ağrısı ✓ Nokturnal epilepsi ✓ Huzursuz ve yetersiz uyku
Pulmoner Sonuçları ✓ Overlap sendromu ✓ Bronşial hiperreaktivite	Endokrin Sonuçları ✓ Libido azalması, ✓ Empotans
Nefrolojik Sonuçları ✓ Noktüri ✓ Proteinüri ✓ Nokturnal enürezis	Psikiyatrik Sonuçları ✓ Bilişsel bozukluk ✓ Anksiyete ✓ Depresyon
Gastrointestinal Sonuçları ✓ Gastro-özofageal reflü	Hematolojik Sonuçlar ✓ Sekonder polistemi
Sosyoekonomik Sonuçları ✓ Trafik ve iş kazaları ✓ Ekonomik kayıplar ✓ İş kaybı ✓ Evlilik sorunları ✓ Yaşam kalitesinin azalması	Diğer ✓ İşitme kaybı ✓ Glokom
Mortalite	

2.2.9.1.Obstrüktif Apne Sırasında Oluşan Akut Hemodinamik Değişiklikler

Apne-solunum siklusu herbirinin kendine özgü hemodinamik özellikleri olan 3 faza ayrılmıştır:

Faz 1- Apnenin erken dönemi: Normoksi veya hafif hipoksi ve stabil kalp hızı ile karakterizedir. İnspiratuar efordaki hafif artışın yol açtığı pleural basınç dalgalanmaları pulsus paradoksa neden olur.

Faz 2- Apnenin geç dönemi: Progresif hipoksi, pleural basınç dalgalanmalarında artış, kalp hızında artış, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında giderek yükselme ile karakterizedir. Bu fazda kardiyak outputun da düştüğü ileri sürülmektedir.

Faz 3- Apnenin sonlanması: Arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması ile oksijen saturasyonu yükselmeye başlar. Plevral basınç dalgalanmaları azalmaya başlar, ancak solunuma kıyasla hala yüksektir. Kalp hızı daha da artar. Apnenin hemen ardından kan basıncı da yükselir. Bu değişiklikler REM döneminde daha da belirgindir (69,70) (Şekil 2.7).

REM uykusunda gelişen apnelere bağlı ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler NREM uykusundaki değişikliklerden daha fazladır.

Tedavi edilmemiş orta-ağır OSAS'lıların kısa süreli takip edildikleri çalışmalarda, hastalarda artmış oranda kardiyovasküler olay olduğu saptanmıştır. Ancak, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörleri nedeni ile OSAS'ın kardiyovasküler morbidite üzerindeki bağımsız rolünü değerlendirme ile ilgili veriler sınırlı olmuştur (68).

Değişiklik	Faz I	Faz II	Faz III
Kan basıncı	→	↗	↑
Kalp hızı	→	↓↑	↑
Kardiyak output	→	↘	↑
Periferik vasküler direnç	→	↑	↓
Muskuler sempatik sinir aktivitesi	↗	↑	↓
Hava akımı	Yok	Yok	↑
Göğüs hareketi	↑	↑	↗↘
SaO ₂	↘	↘	↘↗

Şekil 2.7: Obstrüktif apne sırasında akut kardiyovasküler değişiklikler(69)

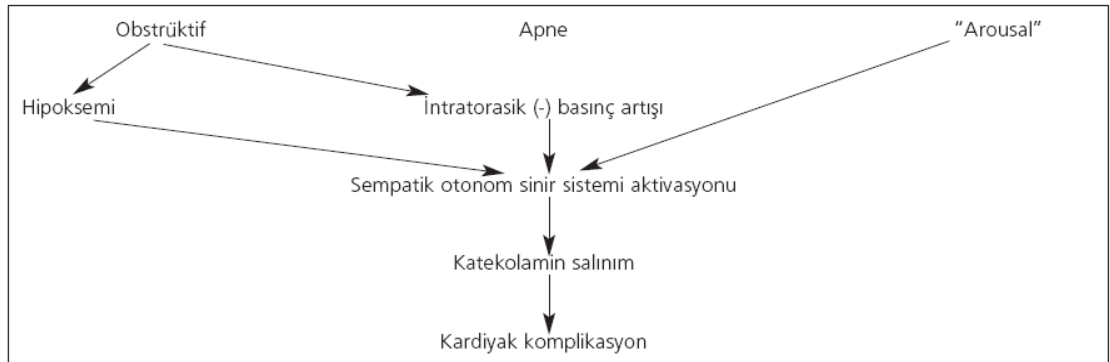
Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan üç temel mekanizma vardır:

- İntratorasik negatif basınç artışı:** Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda muhtemelen üst solunum yolu dilatör kas aktivitesini sağlayan motor nöronların santral yolla uyarılmasındaki azalma sonucu, küçük ve kollabe olmaya meyilli farenkslerinin daralması ile apneler ortaya çıkmaktadır. Obstrüktif apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Apneler sırasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H₂O'nun altına düşebileceği bildirilmiştir (71).

Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

2) Hipoksemi: Hipoksemi karotid kemoreseptörlerini uyararak, yaygın vazokonstriksiyon ve katekolamin salınımında artışa neden olurlar. Apneler sırasında oksijen saturasyonu %65'in altına düştüğünde, hipoksiye bağlı sistemik vazokonstriksiyonun daha belirgin olduğu bildirilmiştir (72). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; alveolar hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyon da oluşabilmektedir. Uyku boyunca tekrarlayan hipoksi atakları pulmoner arter basıncında akut yükselmelere neden olabilmektedir (73).

3) Katekolamin salınımı: Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran "arousal" yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon, katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; kan ve idrarda katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu ve başarılı bir Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (SPHB) tedavisi sonrası kontrollerde katekolamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (74). Şekil 2.8' de OSAS'da kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi özetlenmiştir (75).



Şekil 2.8: Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi (75)

2.3. ENDOTEL FİZYOLOJİSİ ve FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ (FMD ölçümü)

2.3.1.Endotelin Fizyolojik Anatomisi

Endotel, 10-15 µm genişliğinde, 20-25 µm uzunluğunda olup arter duvarı ile dolaşan kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturan fonksiyonel ve oldukça seçici geçirgen bir bariyer, trombojenik olmayan bir yüzey, pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu metabolik olarak aktif bir dokudur (76). Endotelin sağlıklı insanlarda normal fizyolojinin sürdürülmesinde 3 ana rolü vardır (77).

- Vasküler vazomotor regülasyonun idamesi.
- Lökosit adhezyonu ve inflamasyonun kontrolü ve denetimi.
- Trombozis ve fibrinolizis arasındaki dengenin idamesi.

Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombüs oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogeneğinde endotel fonksiyon bozukluğunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir.

2.3.2.Endotel Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Ultrasonografik akım aracılı dilatasyon ölçümü(FMD)

Endotel, kompleks hücre membran reseptörleri, sinyal ileti mekanizmaları, vazoaaktif maddeler, tromboregülatuar maddeler ve büyüme faktörleri salgılayarak iç ve dış uyaranlara cevap verir. Kendi tonusunu düzenleyerek, kan akımını ve dağılımını ortam değişikliklerine göre ayarlar. Çoğu damar, akım artışına yani gerilme stresine genişleme yanıtı verir. Bu olaya akım aracılı dilatasyon (FMD) adı verilir.

Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ilk öncü ateroskleroz patolojik bulgusudur ve endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ve/veya kayıp ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, asetil koline koroner arterlerin reaktif cevabı gibi invaziv yöntemlerle değerlendirilebileceği gibi, brakial arter B-mode ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir (78,79).

Endotele bağımlı vazomotor fonksiyonun tespitinde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992’ de Celermajer ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve noninvaziv bir yöntem olarak kabul edilmiştir (80).

Endotel hücre membranı ‘‘kalsiyumla aktive olan potasyum kanalları’’ gibi özelleşmiş iyon kanalları içerir. Gerilme stresi ile karşılaşınca hiperpolarize olan endoteldeki bu kanallar açılır (80,81,82). Akım aracılı dilatasyonunun ana mediyatörü endotel kaynaklı NO’ tir (83). Endotelin ortadan kaldırılması veya NOS inhibitörleri ile NO sentezinin engellenmesi bazı damarlarda FMD’ yi ortadan kaldırır (82). Akım aracılı dilatasyon basit anlamda uyaran sonrası çaptaki değişimin bazal çapa oranı olarak ifade edilmektedir (84).

FMD= % (Hiperemik akım sonrası ortalama çap - Bazal çap)/Bazal çap

Kardiyak kateterizasyon endikasyonu olmayan asemptomatik populasyonun değerlendirilmesinde ümit verici bir yöntemdir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda FMD’ nin normal değerleri % 7-10 bulunmuş olup, birçok hastalık sürecinde bu değer % 0-5’ e inmektedir (84,85). Sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar.

Akım aracılı dilatasyonun için radyal, aksiller veya yüzeyel femoral arterler de kullanılabilir; fakat çapı 2,5 mm' den küçük arterlerde ölçüm işlemi zorlaşmakta, çapı 6mm' den büyük arterlerde ise hiperemi ve vazodilatasyon daha az belirgin olmaktadır (85,87,88).

Ultrasonografik görüntüleme yüksek frekanslı (en az 7 MHz) transduser ile yapılmazdır. Mutlaka EKG monitörizasyonu uygulanmalıdır. Ölçüm öncesi on dakikalık istirahat sonrası hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçülmelidir. Akım aracılı dilatasyonun değerlendirilmesi için öncelikle brakiyal arterde bir akım uyarını meydana getirilmelidir. Bunun için, tansiyon aletinin manşonu sol antekübital fossanın üst kısmına yerleştirilir. Brakiyal arter, antekübital fossanın hemen yukarısında lineer planda görüntülenir. Damarın hem anterior hem de posterior duvarlarının net olarak görüntülenmesi gereklidir (87,89).

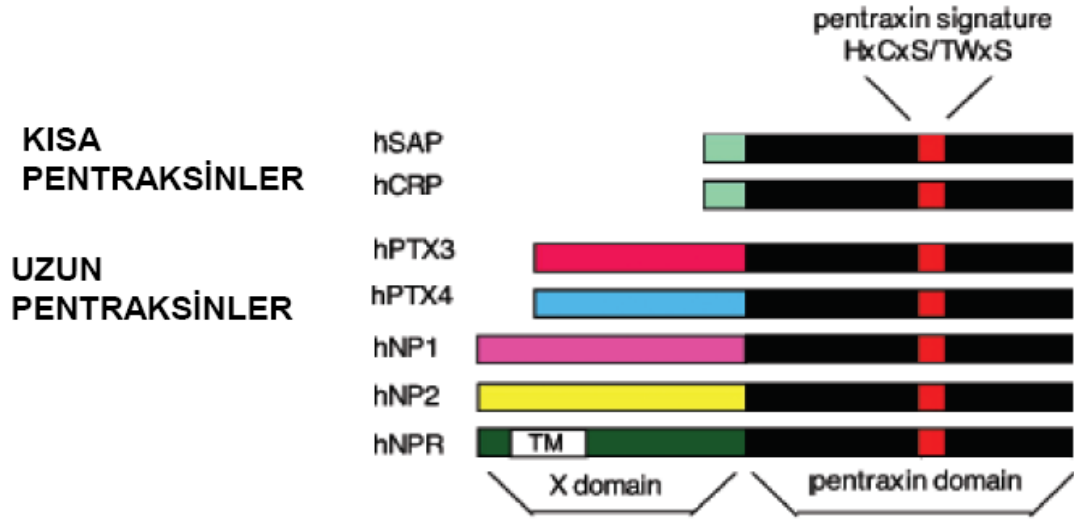
Bazal ölçümler kaydedildikten sonra manşon basıncı, sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerinde çıkartılır böylece antegrad kan akım kesilir ve iskemi oluşturulmuş olur. Şişirildikten sonra beş dakika bu pozisyonda tutulur. Azami hiperemi beş dakikada elde edilmektedir; beş dakikadan daha fazla şişirmelerde anlamlı fark olmamaktadır.

Manşonun şişirilme sonucu akımın kesildiği yerin distalindeki rezistans arterlerde vazodilatasyon meydana gelir. Manşon indirildiğinde kan ani olarak dilate olmuş olan rezistans damarlardan geçeceği için, brakiyal arterde reaktif hiperemi oluşur (88,90,91). Manşon indirildikten sonra, brakiyal arterin longitudinal planda 60 saniye sonrasına kadar 2D görüntüleri alınır ve brakiyal arter lümen çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiye yanıt olarak oluşan FMD yüzde olarak değerlendirilir (80,81,82,83). Akım aracılı dilatasyonu, endotel bağımlı bir işlem olup; orta büyüklükteki muskuler arterlerin gerilme stresine maruz kalması sonucu meydana gelen hiperemiyi

ölçmektedir. Birçok çalışmada azami hiperemi ve relaksasyonun manşon indirildikten sonraki 45-60 saniyeler arası olduğu gösterilmiştir. Gelişen hiperemi bir NOS inhibitörü olan NG-monomethyl-L-arginine ile önlenabilir. Bu da FMD' nin NO bağımlı bir mekanizma ile meydana geldiğini göstermektedir. Yöntemin kişi bağımlı olması, biyolojik sirkadiyan ritim nedeniyle farklı günlerde %25 değişkenlik göstermesi, arter çapına göre kötü sinyal-görüntü oranına sahip olması yöntemin zorluklarıdır (92,93,94).

2.4. PENTRAKSİNLER

Pentraksinler, multimerik yapıdan oluşan akut faz proteinleridir. Yapılarına göre uzun ve kısa pentraksinler olarak sınıflandırılırlar. CRP ve serum amiloid P (SAP) klasik kısa pentraksinlerdir. Pentraksin-3 uzun pentraksinlerin prototipidir.



SAP: Serum amiloid P
CRP: C reaktif protein
PTX: Pentraksin
NP: Nöronal pentraksin
NPR: Nöronal pentraksin reseptörü

PENTRAKSİN AİLESİ

Şekil 2.9: Pentraksin Ailesi

2.4.1. PENTRAKSİN-3

Pentraxin-3 (PTX3); pentraxin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. İnflamasyon sonucu karaciğerden, endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir (95). Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmeye başlar ve ortalama 7,5 saat sonra en yüksek değerine ulaşır ve ortalama 3-5 gün içinde normale döner. Normal plazma konsantrasyonu 3-0,25ng/ml'dir (96).

CRP karaciğerden salınıp ve lokal inflamasyona sistemik yanıtı gösterirken PTX3 direk hasarlı doku tarafından salınıp vasküler yapının inflamatuvar durumunu direk yansıtır.

Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları belirlemede CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8,9).

Parlak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif ve normotansif olgularda kan basıncının PTX3 ve CRP ile ilişkisine bakılmış. Yaş ve cinsiyet açısından birbirine denk olan olgulardan oluşan çalışmada CRP ve kolesterol düzeyi ile kan basıncı arasında orta derecede bir ilişki varken, PTX3 ile kan basıncı arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiş. Böylece PTX3 düzeyindeki artışın sistolik ve diastolik kan basıncında artışla ilişkili olduğu ve CRP'den daha duyarlı olduğu saptanmıştır (97).

Kasai ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda yaptıkları çalışmada, OSAS'lı hastalarda plazma PTX3 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulmuşlar. CPAP tedavisi sonrası PTX3 düzeylerinde belirgin düşüş olduğunu saptamışlar ve PTX3 düzeyinin OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisine yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilecek önemli bir parametre olduğunu öne sürmüşlerdir (98).

2.4.2. C-REAKTİF PROTEİN

İlk kez 1930 yılında akut hastalığı olan bireylerin serumlarında *Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarındaki c-polisakkaridine bağlanabilen bir maddenin varlığı saptanmış ve bunun bir protein olduğu gösterilmiş ve C-reaktif protein adı verilmiştir (99). CRP, pentraxin ailesinden olan, beş alt ünitelerden oluşan, inflamasyon esnasında sistemik mediatörlere yanıt olarak karaciğerden salınan akut faz proteinidir (7). Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değeriklik göstermeden bulunur (100).

Ancak akut inflamasyonlar, infeksiyon, doku hasarı gibi durumlarda yükselir. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat

sonra en yüksek değerine ulaşır. Yarılanma mr yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner (101,102).

Serum seviyesi laboratuarlarda nefelometrik yöntemle çabuk, güvenilir ve kolaylıkla ölçülebilir. Dondurularak saklanmış serumda bakılabilmesi, hastanın yaş ve cinsiyetten, eritrosit sayısından ve serum protein düzeylerinden etkilenmemesi, sirkadyan değişiklikler göstermemesi önemli özellikleridir (103). Ntrfil ve makrofaj gibi inflamatuvar hücreler tarafından strese cevap olarak sitokinler salınır. Özellikle interlökin -6, interlökin -1 ve Tümör nekrozis faktör- α hepatositlerden CRP sekresyonunu indükler (104). Çoğu alışmada OSAS'da plazma CRP düzeyinde artış olduğu gösterilmiş. OSAS'da tekrarlayan hipokseminin proinflamatuvar sitokinleri (IL-6 ve TNF α gibi) indükleyerek plazma CRP düzeyini arttırdığı düşünülmektedir. Koroner kalp hastalığı, miyokard infarktüsü, iskemik çok gibi kardiyovasküler hastalıkların zemininde ateroskleroz gelişimini kapsayan, endotelial inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu durumda da CRP'nin yükseldiği gösterilmiştir (105,106,107).

Son yıllarda teknolojinin gelişmesiyle CRP'nin daha düşük serum düzeylerinin duyarlı bir şekilde ölçülmesi sağlanmıştir. Buna yönelik olarak daha hassas CRP lm yöntemleri geliştirilmiştir. Hs-CRP, zel metotlarla ölçülebilen yüksek hassasiyete sahip bir CRP türevidir. Hs-CRP genellikle koroner arter hastalığı veya koroner arter hastalığından şüphelenilen durumlarda kullanılmaktadır. Yüksek Hs-CRP klasik risk faktörlerine ek bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (108). Buna göre kardiyovasküler risk ile CRP arasındaki ilişki <10 mg/L arasındaki değerlerde tanımlanmış olup 1 mg/L zerindeki Hs-CRP değerlerinde kardiyovasküler riskin giderek arttığı ve 3 mg/L zerindeki değerlerde yüksek riskin olduğu belirtilmiş ve >10 mg/L zerindeki değerlerde infeksiyon ve inflamasyonun diğer nedenlerinin (RA, SLE,

endokrdit vs.) araştırılması önerilmiştir. Hs-CRP'nin miyokard infarktüsü, inme, periferel arter hastalıkları ile kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan sağlıklı kişiler arasında kardiyovasküler riski tahmin etme yeteneği yüksek olduğu bildirilmiştir (109,110).

Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan kapsamlı çalışmalarda, Hs-CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir risk belirleyici olduğu vurgulanmıştır (111).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda Mart 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı Kayseri 1 Nolu Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Etik Kurul No : 2010/76)

3.1.ÇALIŞMA GRUPLARI

Bu çalışmaya anabilim dalımız polikliniğine başvuran ve OSAS düşünülen 50 erkek, 33 kadın olmak üzere toplam 83 olgu alındı. Çalışmaya dahil edilen olgular çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve yazılı olarak onayları alındı. Tüm hastalar bir gecelik polisomnografik çalışmaya alındı. Olgulara öncelikle OSAS tanısına yönelik standart bir anket formu uygulandıktan sonra tüm sistem fizik muayeneleri, beden kitle indeksi hesaplamak için boy – kilo ölçümleri PSG öncesi tamamlandı. Hs-CRP ve Pentraxin-3 düzeylerini içeren laboratuvar tetkikleri için PSG öncesi kan örnekleri biyokimya tüpüne alınarak santrifüj edilip serum örnekleri ayrı ependorflara konularak analiz gününe kadar -70°C 'de saklandı. PSG uygulanacağı gün hastalara alkol almamaları, öğleden sonra uyumamaları ve herhangi bir sedatif ilaç kullanmamaları söylendi. Onsekiz yaşından küçük olanlar, PSG ile santral uyku apne sendromu (CSAS), üst hava yolu rezistansı sendromu (UARS) tanısı alan, sigara içme öyküsü olanlar, aktif

enfeksiyon bulgusu olan, herhangi bir sisteme ait malignite tanısı alan, KOAH, astım, DM, HT, koroner arter hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı tanısı olan, sol kalp yetmezliği olan ve endotel fonksiyonu üzerine etkili ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2.KULLANILAN GEREÇLER

3.2.1.Çalışma Formu

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı anket formu tüm olgulara uygulandı. Bu forma kimlik bilgileri, OSAS tanısına yönelik semptom ve bulgular, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca tüm hastaların ek hastalık ve ilaç öyküleri anket formuna kaydedildi.

3.2.2.Polisomnografi

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda bulunan (Sensormedics Somnostar 4100) cihaz ile uyku yeterliliğinin (uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranı) en az % 60 ve daha fazla olmasına dikkat edildi.

Standart ölçüm parametreleri olarak 4 kanal EEG (C4A1, C3A2, O2A1, O1A2) uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi, ayrıca EOG, EKG, EMG (çene ve tibialis anterior), torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, oronazal hava akımı ve pulse oksimetri ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı.

3.2.3.Serum Hs-CRP ve Ptx-3 tayini

Tüm olgulardan PSG öncesi kan örnekleri biyokimya tüpüne alınarak santrifüj edilip serum örnekleri ayrı ependorflara konularak analiz gününe kadar -70°C 'de saklandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında nefelometrik yöntem ile ticari kiti kullanılarak analiz edildi.

3.2.4.FMD Ölçümü

Tüm olgulara PSG sabahında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde brakial arter Doppler ultrasonografi tetkiki uygulandı. Tetkik için General Electric Vivid 7 ultrasonografi cihazı ve 7,5 Mhz linear Doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Brakial arterin antekubital fossada dallarına ayrılmadan hemen öncesi, ön ve arka intimal yüzleri net olarak belirlenebilen segmentten ölçümler alındı. Değerlendirme sırasında Celermajer ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntem uygulandı. Tüm hastalardan brakial arter çap bazal değerleri kaydedildi. Daha sonra tansiyon aleti manşonu ile kolda 250 mmHg basınca (veya sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkartılır) şişirilip brakial arterde kan akımı durdurularak 5 dakika bu durumda beklenildi. Sonra manşon hızla indirilip brakial arterde reaktif bir hiperemi oluşturuldu. Manşon indirildikten 1 dk sonrasına kadar kayıt alındı. Diyameterin en geniş olduğu dönemde ölçümler tekrarlandı. Reaktif hiperemi sonrası ölçülen çap ile bazal çap arasındaki % fark FMD olarak alındı.

$$\text{FMD} = 100 \times (\text{Reaktif hiperemi sonrası çap} - \text{bazal çap}) / \text{bazal çap}$$

3.3.UYGULANAN YÖNTEMLER

Polisomnografik çalışmada apne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımının durması olarak kabul edildi. Torako-abdominal hareketlerin varlığına rağmen apne varsa “obstrüktif”, apne ile birlikte solunum çabası da yoksa “santral”, başlangıçta santral tipte olan apne solunum çabasına rağmen devam ediyorsa “mikst apne” olarak yorumlandı. Hipopne ise; hava akımında 10 saniye ve daha fazla süreyle en az % 50

azalmayla birlikte oksijen satürasyonunda % 3'lük düşme veya arousal gelişmesi şeklinde tanımlandı. Kayıt sonrası manuel skorelama ile uyku, solunum ve kardiyak değerlendirme yapıldı. Böylece uyku evrelemesi, solunum paternindeki değişiklikler (apne, hipopne, arousal vb), kalp hızındaki değişiklikler ve aritmilerin varlığı ve PMLS (Periodic movements of the legs during sleep) skorlaması kaydedildi.

Polisomnografik çalışma sonucu apne-hipopne indeksi (AHI) 5' den küçük olan 19 olgu kontrol grubuna alındı. Semptomlardan bağımsız olarak AHI>15 olan veya (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup AHI≥5 olan 64 olguya OSAS tanısı konuldu. Bunlardan 14'ü AHI<15 olup hafif OSAS ve 50 si AHI≥15 olup orta-ağır OSAS olarak iki gruba ayrıldı. Hem hasta hem kontrol grubunda serum Hs-CRP, Pentraxin-3 düzeyleri ölçüldü. PSG sonrası sabah FMD ölçümleri alındı.

3.4.SONUÇLARIN ANALİZİ

Tüm olgu verileri "SPSS, version 15.0 for Windows; SPSS, Chicago, III., USA " programı aracılığı ile bilgisayara kaydedilmiştir. İkili oluşturulan grupların ölçümle belirlenmiş karakterlerinin ortalamaları açısından aralarında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile, ölçümle belirlenmemiş olanlar chi-square (χ^2) ile karşılaştırılmıştır.

Aritmetik ortalamalar ve standart deviasyon ($\bar{x} \pm SD$) chi-square (χ^2) testi ile saptanmıştır. AHI, PTX3, CRP şeklindeki parametrelerin herbiri Pearson korelasyon testi ile karşılaştırılmıştır. Bütün testlerde $p<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grupları olarak alınan 83 olgunun 64 (%77,1)'ünde horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku haline ek olarak $AHI \geq 5$ bulundu ve OSAS grubuna dahil edildi. OSAS'lı hastalar 14'ü (%16,9) hafif OSAS ve 50'si (%60,2) orta-ağır OSAS olmak üzere iki gruba ayrıldı. PSG'de $AHI < 5$ bulunan 19 (%22,9) olgu kontrol grubu olarak kabul edildi.

4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Üç grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık ($p=0,01$) mevcutken, BKİ açısından sınırda anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,05$).

Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde tüm olguların 50'si (%60,2) erkek, 33'ü (%39,8) kadın idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. ($p=0,93$, Tablo 4.1). OSAS grubunda erkek cinsiyetin fazla olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.1: Tüm olguların demografik özellikleri.				
	HAFİF OSAS (n=14)	ORTA-AĞIR OSAS (n=50)	KONTROL (n=19)	p değeri
YAŞ (X±SD)	51,29±13,14	54,65±11,16	44,47±13,37	0,01
CİNSİYET	K=5 (%35,7) E=9 (%64,3)	K=20 (%40) E=30 (%60)	K=8 (%42,1) E=11 (%57,9)	0,93
BKİ(kg/m²) (X±SD)	33,35±7,5	35,38±5,09	31,6±5,7	0,05

4.2.AHİ VE ARİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Olgular arasında AHİ (apne-hipopne indeksi) ve ARİ (arousal indeksi) açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,001$). Kontrol grubunda AHİ= 2,08±1,53 ARİ= 13,04±6,9 hafif OSAS grubunda AHİ= 10,06±3,8 ARİ= 17,7±8,97 ve orta-ağır OSAS grubunda AHİ= 53,88±25,43 ARİ= 33,94±19,8 bulunmuştur (Tablo 4.2).

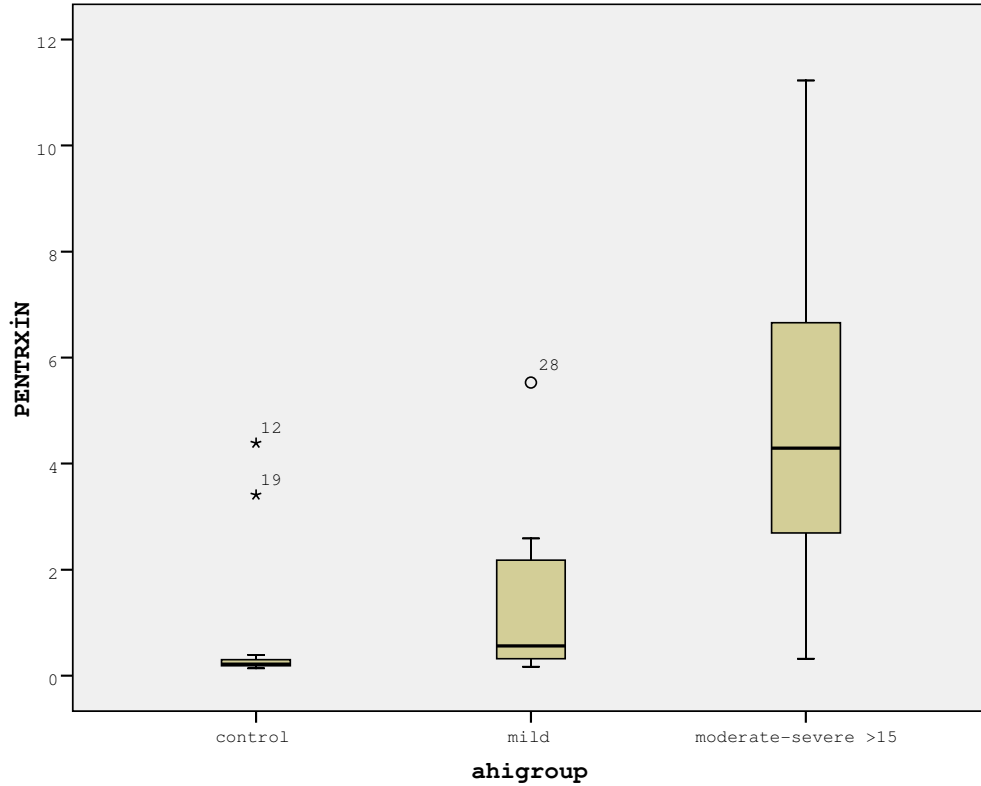
Tablo 4.2: Olguların AHİ ve ARİ değerleri				
	HAFİF OSAS	ORTA-AĞIR OSAS	KONTROL	p değeri
AHİ(/sa) (X±SD)	10,6±3,8	53,88±25,43	2,08±1,3	<0,001
ARİ(/sa) (X±SD)	17,7±8,97	33,94±19,8	13,04±6,9	<0,001

4.3.OLGULARI HS-CRP VE PTX-3 DÜZEYLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Üç grup arasında Hs-CRP ve Ptx-3 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$; $p<0,001$). Ayrıca AHİ değerinin artması ile Ptx-3 ve Hs-CRP düzeylerinde anlamlı yükselmenin olduğu tespit edildi ($p<0,001$, Şekil 4.1). Kontrol grubunda Hs-

CRP=5,05±2,96mg/L Ptx-3=0,62±1,16ng/ml hafif OSAS grubunda Hs-CRP=6,94±5,02mg/L Ptx-3=1,2±1,149ng/ml ve ağır OSAS grubunda Hs-CRP=11,15±6,23mg/L Ptx-3=4,62±2,61ng/ml bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Olguların Hs-CRP ve Pentraxin-3 düzeyleri				
	HAFİF OSAS	ORTA-AĞIR OSAS	KONTROL	p değeri
Hs-CRP, mg/L (X±SD)	6,94±5,02	11,15±6,23	5,05±2,96	<0,001
Ptx-3, ng/ml (X±SD)	1,2±1,49	4,62±2,61	0,62±1,16	<0,001

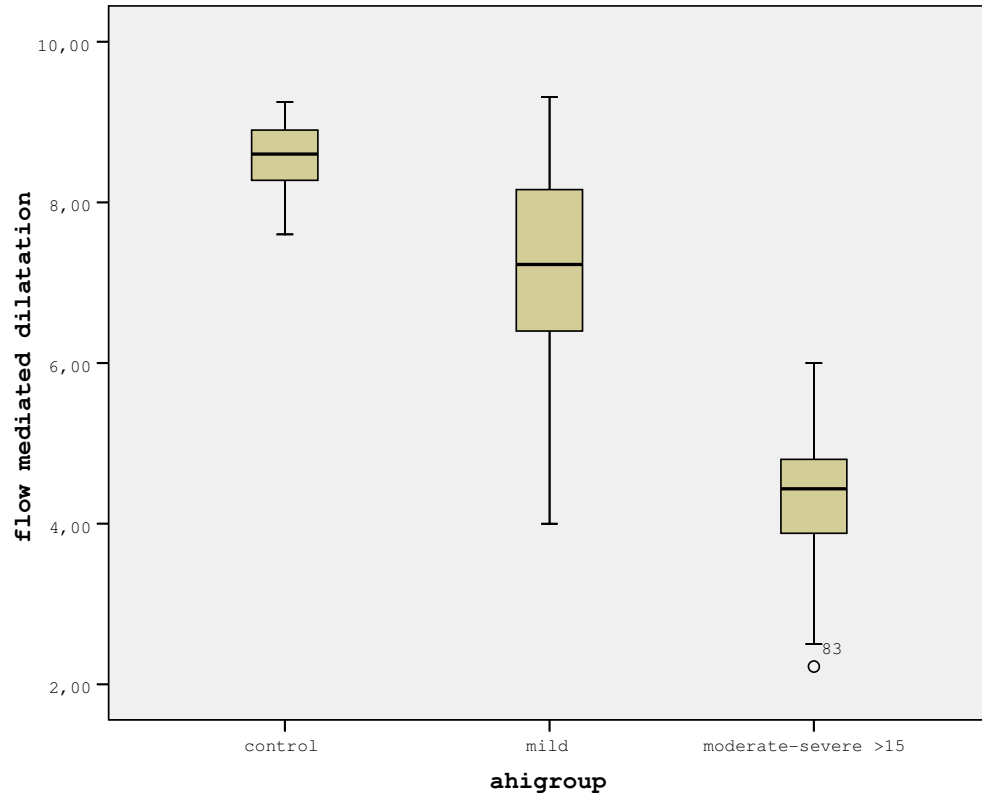


Şekil 4.1: Hafif, orta-ağır OSAS ve kontrol grubunda PTX-3 düzeyleri

4.4.OLGULARI FMD ÖLÇÜMLERİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Gruplar arasında FMD ölçümleri açısından değerlendirme yapıldığında FMD ölçümlerinin AHİ değerinin artmasıyla belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir ($p<0,001$, Tablo 4.4 , Şekil 4.2). Kontrol grubunda $FMD=8,53\pm0,47$ hafif OSAS grubunda $FMD=7,1\pm1,5$ ve orta-ağır OSAS grubunda $FMD=4,31\pm0,73$ olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4) ve gruplar arasında FMD ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Tablo 4.4: Olguların FMD ölçümleri				
	HAFİF OSAS	ORTA-AĞIR OSAS	KONTROL	p değeri
FMD % (X$\pm$SD)	7,1 $\pm$ 1,5	4,31 $\pm$ 0,73	8,53 $\pm$ 0,47	<0,001



Şekil 4.2: Hafif, orta-ağır OSAS ve kontrol grubunda FMD ölçümleri

4.5.OKSİJEN SATURASYONLARI, DESATURASYON İNDEKSLERİ ve Hs-CRP, PTX-3 DÜZEYLERİ ve FMD AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

OSAS ve kontrol grubunun PSG’de bakılan ortalama uyanıklık (ort.uynk Sat O₂), uykuda minumum (min. Sat O₂), ortalama (ort. Sat O₂) oksijen satürasyonları ve uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısı (ODİ) Tablo 4.5’te karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre OSAS grubunda kontrol grubuna göre uykuda belirgin hipoksi oluşmaktadır ve desatürasyonda geçirdikleri süre daha fazladır (p<0,001). OSAS’ın şiddeti arttıkça hipoksinin derinleştiği ve desaturasyon sürelerinin arttığı tespit edilmiştir.

Tablo 4.5: OSAS ve kontrol grubunun oksijen satürasyonları ve desatürasyon indeksi				
	Hafif OSAS	Orta-Ağır OSAS	Kontrol	p değeri
min. Sat O₂(%)	83,4±5,3	69,14±17,64	83,6±18,6	0,001
ort. Sat O₂(%)	92,3±3,05	88,38±5,83	93,4±1,95	<0,001
ort. uynk Sat O₂(%)	93,07±3,12	89,2±7,16	94,1±1,85	0,004
ODİ(/sa)	8,9±26,2	46,3±37,93	1,72±2,89	<0,001

Grupların PSG’de bakılan ortalama uyanıklık (ort. uynk Sat O₂), uykuda minumum (min. Sat O₂), ortalama (ort. Sat O₂) oksijen satürasyonları ve oksijen desaturasyon indeksleri ile Hs-CRP, Ptx-3 düzeyleri ve FMD ile korelasyon analizi yapıldığında uyanıklık, minumum, ortalama oksijen satürasyonları ve desaturasyonda geçirdikleri süre ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (p<0.05, Tablo 4.6).

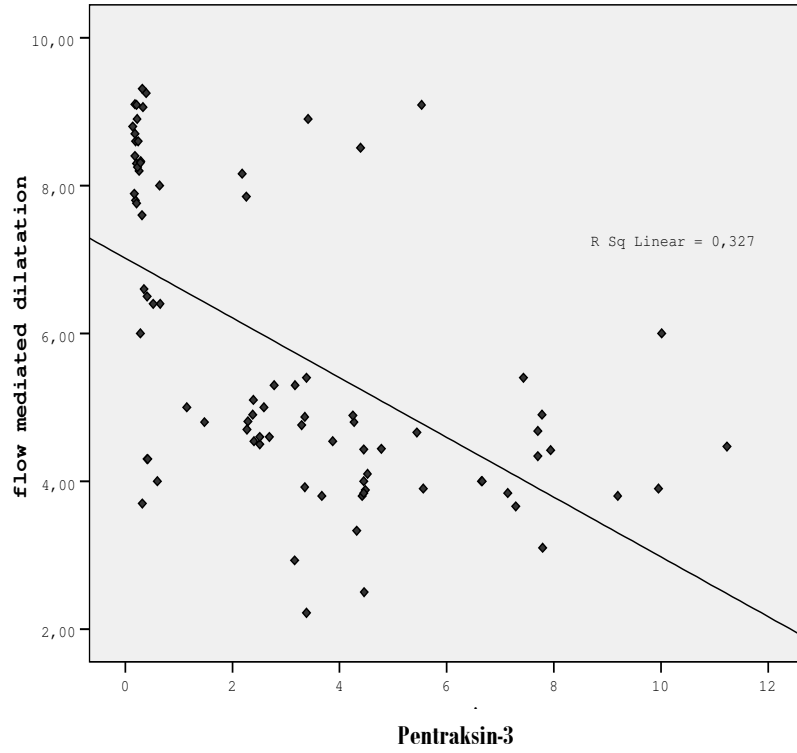
Tablo 4.6: Tüm olguların (n=83) Hs-CRP, Ptx-3 düzeyleri ve FMD ile oksijen satürasyonları ve desatürasyon indeksi arasındaki korelasyon analizi				
	min. Sat O₂	ort. Sat O₂	ort.uynk Sat O₂	Desatürasyon indeksi(ODİ)
Hs-CRP	0,005	<0,001	0,007	<0,001
p(r) değeri	(-0,308)	(-0,384)	(-0,299)	(0,460)
Ptx-3	<0,001	<0,001	0,001	<0,001
p(r) değeri	(-0,410)	(-0,483)	(-0,349)	(0,539)
FMD	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
p(r) değeri	(0,375)	(0,421)	(0,342)	(-0,559)

4.6. TÜM OLGULARIN FMD ÖLÇÜMLERİ İLE AHİ, YAŞ, BKİ, Hs-CRP ve PTX-3 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Olguların FMD ile AHİ ($p<0,001$), yaş ($p=0,015$), BKİ ($p=0,018$), Hs-CRP ($p<0,001$) ve Ptx-3 ($p<0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo4.7).

Tablo 4.7: Tüm olguların (n=83) FMD ölçümleri ile AHİ, Yaş, BKİ, Hs-CRP, Ptx-3 arasındaki korelasyon analizi					
	AHİ	Yaş	BKİ	Hs-CRP	Ptx-3
FMD	<0,001	0,015	0,018	<0,001	<0,001
p(r) değeri	(-0,745)	(-0,269)	(-0,262)	(-0,410)	(-0,571)

Ayrıca inflamasyon belirteci olan Ptx-3 ile FMD arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 4.7, Şekil 4.3).



Şekil 4.3: FMD ve PENTRAKSİN İlişkisi

4.7. Hs-CRP ve PTX-3 DÜZEYLERİ İLE AHİ, BKİ, YAŞ ve FMD ARASINDAKİ İLİŞKİ

Olguların Hs-CRP düzeyleri ile AHİ ($p<0,001$), yaş ($p=0,005$), BKİ ($p=0,001$) ve FMD ($p<0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Benzer olarak olguların Ptx-3 düzeyleri ile AHİ ($p<0,001$), yaş ($p=0,019$) ve FMD ($p<0,001$) arasında anlamlı ilişki saptanmışken, Ptx-3 ve BKİ ($p=0,185$) arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada endotel disfonksiyonunun noninvaziv göstergesi olan FMD ‘nin AHİ ile negatif ilişkili olduğu saptanmıştır. OSAS’ın ağırlığı ile endotel disfonksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($r=-,745$ $p<0,001$). Gruplar bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan olgulardan oluşmuştur. Sonuçta FMD’nin OSAS’lılarda erken endotelyal disfonksiyonu tahmin etmede fonksiyonel bir parametre olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca plazma PTX3 ve CRP düzeylerinin orta-ağır OSAS grubunda, hafif OSAS ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, PTX3 ve CRP ile AHİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu izlenmiştir ($p<0,001$). PTX3 ve CRP düzeyleri arttıkça endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD’de anlamlı olarak düşme saptanmıştır($p<0,001$). Sonuçta OSAS’lı hastalarda PTX3 ve CRP düzeylerindeki artışın, endotel disfonksiyonundaki artışla ilişkili olduğu, OSAS’lı hastalarda erken vasküler hasarı göstermede duyarlı belirteçler olabileceği gösterilmiştir.

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OSAS, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirgin olarak artış gösterdiği, sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, genel popülasyonda yaygın olarak görülen bir hastalıktır (68). OSAS orta yaş grubunda erkeklerin %4'ünü, kadınların %2'sini etkiler (31). Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki potansiyeli nedeni ile OSAS, en önemli uyku bozukluğudur. Bu nedenle hastalığın tanısı ve uygun tedavisi sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını azaltmakla kalmayıp, uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerinde de olumlu etkilere neden olacaktır (68).

Polisomnografik çalışma sonucu OSAS'ın gerek tanısı ve gerekse ağırlığının belirlenmesinde en çok kullanılan kriter apne hipopne indeksidir. Semptomlardan bağımsız olarak $AHI > 15$ olanlar, (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup $AHI > 5$ olan olgular OSAS kabul edilmektedir. Çalışmamızda vakalar bu verilere göre değerlendirilmiş, buna göre ağır OSAS grubunun AHI ortalaması 53,88/sa hafif OSAS grubunun AHI ortalaması 10,68/sa ve kontrol grubunun AHI ortalaması 2,08/sa olarak bulunmuştur.

Arousal, uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler sonucu oluşan EEG değişiklikleridir. Uyku esnasında apne ve hipopne gibi solunumsal olaylar sonrasında gelişen arousallar semptik sistem aktivasyonunun nedenlerindendir. Arousal İndeksi (ARI), uyku sırasında arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır. Çalışmamızda ARI açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p < 0,001$). AHI ve ARI arasında pozitif korelasyon vardır ($r = 0,651$; $p < 0,001$).

Erkek cinsiyet OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Androjenik yağ dağılımının, boyun bölgesinin içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir (33). Son yapılan çalışmalarda her yaş grubu için K/E oranı 1/3 olarak bildirilmektedir (112). Çalışmamızda OSAS'lı olgularda erkek cinsiyet oranı %60,93 kadın cinsiyet oranı %39,06 olarak bulunmuştur ve bu daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir.

Normal uyku sırasında solunum kontrol sisteminin bir çok özelliği baskılanmakta, yetişkinlerde hipoksi ve hiperkapniye olan ventilatuar yanıt azalmaktadır. OSAS'ta ise tekrarlayan apne ve arousallar sonucunda daha fazla hipoksemi ve desatürasyon dalgalanmaları olmaktadır (113). Çalışmamızda tüm hastaların ortalama uyanıklık satürasyonları, uykudaki minimum ve ortalama oksijen satürasyonları ve uykuda desatürasyon indeksleri değerlendirilmiştir. Sonuçta OSAS'lı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu bilgilere uygun olarak uykudaki minimum ve ortalama oksijen satürasyonlarının düşük olduğu, desatürasyon indekslerinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,01$; $p<0,001$; $p<0,001$). Ayrıca OSAS'ın şiddeti arttıkça hipoksinin derinleştiği ve desaturasyon sürelerinin arttığı tespit edilmiştir.

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Tıkanmalar sonucunda oluşan hipoksemi sırasında sempatik sistem aktivasyonu ile olgularda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır(4). Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran “arousal” yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon, katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır. Tekrarlayan apneler sonucu gelişen hipokseminin periferik kemoreseptörleri stimüle ederek sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artışa yol

açması, apneyi sonlandıran “arousal” yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonu OSAS’da meydana gelen hemodinamik değişikliklerin altında yatan patofizyolojik mekanizmalardır. Kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olurken kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ilk öncü ateroskleroz patolojik bulgusudur ve endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ve/veya kayıp ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, asetil koline koroner arterlerin reaktif cevabı gibi invaziv yöntemlerle değerlendirilebileceği gibi, brakial arter B-mode ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir (95,96). Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında OSAS’lı hastalarda önkol damarlarında endotel fonksiyonunun bozulduğu (asetil kolin uyarısına vazodilatör yanıtın azalmış olduğu) gösterilmiştir (114,115). Ayrıca OSAS’ın şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu da saptanmıştır (116).

Peker ve arkadaşlarının OSAS’lı orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu bir kohortun yedi yıllık takip çalışmasında, koroner arter hastalığı sıklığı %36,7 olarak bulunmuş ve etkin CPAP tedavisi alanlarda bu sıklığın %6,7 olduğu ve OSAS’ı olmayan grupla benzerlik (%6,6) gösterdiği saptanmıştır (117).

IP ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, orta-ağır OSAS’lı erkek hastalarda endotel disfonksiyonunun olduğu ve düzenli CPAP tedavisiyle bu fonksiyon bozukluğunun düzelebileceği gösterilmiştir (118).

Kraicz ve arkadaşları tarafından, apne sıklığıyla, endotel disfonksiyonunun ilişkili olduğu ve tekrarlayan apnelerin, hipoksemi ve sol ventrikül diastolik disfonksiyona sebep olarak endotel disfonksiyonu yaptığı gösterilmiştir (116).

Tryfon ve arkadaşlarının çalışmalarında hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan OSAS'lılarda endotel fonksiyonlarının, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayanlara göre belirgin olarak daha fazla azaldığı gösterilmiştir (119). Endotel disfonksiyonunun, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olduğu belirtilmiştir.

Oflaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, hipertansiyonu olmayan yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, lipid düzeyi ve sigara öyküsü bakımından birbirine benzer olgulardan oluşan OSAS ve kontrol grubunda, FMD ölçümlerine bakılmış. FMD'nin OSAS'lı grupta anlamlı olarak daha düşük olduğu, FMD'nin diurnal varyasyon gösterdiği, sabah saatlerinde yapılan FMD ölçümlerinin daha düşük çıktığı ve bunun da gece boyunca tekrarlayan apneler sonucu gelişen hipoksemiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (120).

Bizim çalışmamızda, endotel disfonksiyonunun noninvaziv göstergesi olan FMD 'nin AHİ ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiş ve OSAS'ın ağırlığı ile endotel disfonksiyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,745$ $p<0,001$). Gruplar bilinen kardiyovasküler hastalığı ve başka ek hastalığı olmayan olgulardan oluşmuştur. Sonuçta FMD'nin OSAS'lılarda erken endotelial disfonksiyonu tahmin etmede fonksiyonel bir parametre olabileceği gösterilmiştir.

OSAS'lı hastalarda vasküler hasarın patofizyolojisinde tekrarlayan hipokseminin neden olduğu artmış reaktif oksijen radikalleri suçlanmıştır (121,122). Oksijen radikalleri

inflamasyon kaskadını aktive edip endotel hasarına yol açarak endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisiyle enflamatuvar markerlarda belirgin düzelme olduğunu gösteren birçok çalışma yapılmıştır (123-128).

OSAS sonucu gelişen hipoksi, inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda OSAS'lı olgularda kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan sitokinlerin IL-6, CRP, TNF- alfa arttığı görülmüştür (6). Bu durum OSAS'lı hastalarda akut faz cevabının aktive olduğunu gösterir. CRP, pentraxin ailesinden olup inflamasyon esnasında sistemik mediatörlere yanıt olarak karaciğer ve makrofajlardan salınan akut faz proteinidir (7). Pentraxin-3 (PTX-3); pentraxin ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir. İnflamasyon sonucu karaciğerden, endotelial hücrelerden, aterosklerotik lezyonlardan, makrofaj ve nötrofillerden salınan akut faz proteinidir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıkları belirlemede CRP'den daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (8,9).

Parlak ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hipertansif ve normotansif olgularda kan basıncının PTX3 ve CRP ile ilişkisine bakılmış. Yaş ve cinsiyet açısından birbirine denk olan olgulardan oluşan çalışmada CRP ve kolesterol düzeyi ile kan basıncı arasında orta derecede bir ilişki varken, PTX3 ile kan basıncı arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmiş. Böylece PTX3 düzeyindeki artışın sistolik ve diastolik kan basıncında artışla ilişkili olduğu ve CRP'den daha duyarlı olduğu saptanmıştır (97).

Kasai ve arkadaşlarının yaptıkları 25 kontrol ve 50 OSAS'lı erkek hastadan oluşan çalışmalarında OSAS'ta inflamasyon ve vasküler hasarın kardiyovasküler hastalık gelişimine etkisine bakılmış. Gruplar yaş ve BKİ bakımından denk seçilmiş. Vasküler hasarı değerlendirmek için CAVI(cardio-ankle vascular index) , inflamasyon ölçütü

olarak pentraksin3 bakılmış. Sonuçta OSAS grubunda pentraksin3 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve hastalığın ağırlığıyla korele olarak artış tespit edilmiştir. Pentraksin3 düzeyi vasküler hasarın göstergesi olan CAVI ile anlamlı olarak ilişkili izlenmiş ve 1 aylık CPAP tedavisi sonrası pentraksin3 ve CAVI düzeylerinde anlamlı olarak düşüş tespit edilmiştir (98).

Drager ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, OSAS'lı hastalarda artmış olan arterial stiffness ve inflamatuvar markerların, 4 aylık CPAP tedavisi sonrası gerilediği gösterilmiştir (128).

Shamsuzzaman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada yaş, beden kitle indeksi, sigara öyküsü ve lipit düzeyleri bakımından birbirine denk olan, OSAS dışında ek hastalığı olmayan 22 orta-ağır OSAS'lı hasta ile 20 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmış. Plazma CRP düzeyi OSAS'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca hastalığın ağırlığıyla orantılı olarak CRP düzeyinde artış tespit edilmiştir (129).

Yokoe ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada OSAS'lı hastalar, OSAS'ı olmayan obez kişilerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CRP ve IL-6 düzeyinin OSAS'lı grupta daha yüksek bulunduğu ve CPAP tedavisiyle bu değerlerde belirgin düşme olduğu saptanmıştır (123).

Bizim çalışmamızda plazma PTX3 ve CRP düzeylerinin orta-ağır OSAS grubunda, hafif OSAS ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, PTX3 ve CRP ile AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu ($p<0,001$), OSAS'ın ağırlığıyla ilişkili olarak serum düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. PTX3 ve CRP düzeyleri arttıkça endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD'de anlamlı olarak düşüş olduğu tespit

edilmiştir ($r=-0,571$ $p<0,001$; $r=-0,410$ $p<0,001$). Sonuçta OSAS'lı hastalarda PTX3 ve CRP düzeylerindeki artışın, endotel disfonksiyonunda artışla ilişkili olduğu, OSAS'lı hastalarda erken vasküler hasarı göstermede duyarlı belirteçler olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamız OSAS'lı olgularda FMD, Hs-CRP ve PTX-3'ün karşılaştırıldığı ilk çalışma olması ve olguların normotansif, nondiyabetik olması, bilinen kardiyovasküler ve diğer ek hastalıklarının olmaması bakımından önemlidir. Bu durum çalışmamızın avantajları arasında sayılabilir. Çalışmamızda olgularımızın lipit düzeylerinin çalışılmamış olması, olguların yaş ve beden kitle indeksi açısından denk olmayışı çalışmamızın kısıtlamaları arasında sayılabilir.

6. SONUÇ

OSAS’lılarda tekrarlayan apnelerin yol açtığı hipoksemi, apneyi sonlandıran arousal yanıtının sebep olduğu sempatik aktivasyon, hipokseminin arttırdığı oksijen radikalleri, inflamasyon kaskadını aktive ederek vasküler hasara ve böylece endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.

Bu çalışmada OSAS’ın şiddeti ile endotel disfonksiyonunun noninvaziv göstergesi olan FMD arasında anlamlı bir ilişki olup, negatif bir korelasyon saptanmıştır. PTX3 ve CRP ile OSAS’ın ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösterilmiştir. PTX3 ve CRP düzeyleri arttıkça endotel disfonksiyonunun göstergesi olan FMD’de anlamlı olarak düşme gözlenmiştir.

Sonuçta;

1-)FMD’nin OSAS’lılarda erken endotelyal disfonksiyonu tahmin etmede fonksiyonel bir parametre olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

2-) OSAS'lı hastalarda PTX3 ve CRP düzeylerindeki artışın, endotel disfonksiyonunda artışla ilişkili olduğu, OSAS'lı hastalarda erken vasküler hasarı göstermede duyarlı birer belirteç olabilecekleri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonuçları ışığında; PTX3, CRP ve FMD herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan OSAS'lı olgularda kardiyovasküler disfonksiyonun erken bir belirteci olarak ve böylece bu hastalarda kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacı ile kardiyovasküler hastalık risk yönetimi için öncül birer belirteç olarak kullanılabilirler.

7. KAYNAKLAR

1. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. Thorax 1995;50:683-689.
2. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks. 47: 499-511,1999.
3. Ursavaş A. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Tedavi: Cpap/bipap Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(23):76-80.
4. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164: 2147– 2165.
5. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, et al. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. Sleep. 2004;27: 1113–1120.
6. Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Int Heart J. 2005 Sep;46(5):801-809.
7. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. Immunol Today. 1994; 15(2):74-80.

8. Introna M, Alles VV, Castellano M, et al. Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood*. 1996; 87(5):1862-1872.
9. Peri G, Introna M, Corradi D, et al. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102(6):636-641.
10. Chung S, Young IY, Shin YK, et al. Endothelial Dysfunction and C- Reactive Protein in relation with the severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 2007; 30(8):997-1001.
11. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998, 46(2):187-192.
12. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de Uykunun Tarihçesi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):1-4.
13. Dement, W.C. History of Sleep Physiology and Medicine. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders; 1994.
14. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1957;9:673-690.
15. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome--an overview. *Respiration*. 1997;64 Suppl 1:11-14.
16. Jack AI. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med*. 1994;39:517-567.
17. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2*, Lawrence, KS: Allen Pres Inc, 1997.

18. Öztürk L. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):5-10
19. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu uykunun izlenmesi (1) normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47(3): 372-380.
20. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13-23.
21. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
22. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New york: McGraw Hill Book Company 1998: 1617-1637.
23. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. Sleep. 2001 Jun 15;24(4):469-470.
24. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):40-45.
25. Akpınar Ş, Aydın H, Kütükçü Y. Huzursuz Bacaklar Sendromu, vijilanstaki değişmelerde EEG alfa aktivitesinden deltaya veya yüksek alfaya geçişe zorlayan sapmaların yol açtığı diensefalospinal dopamin sisteminin talamik fokal akatizisi sonucudur. Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2007; 10(1-2): 7-19.

26. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 193-201.
27. Redline S. Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clinical Chest Medicine* 1998; 19(1): 1-19.
28. Epstein LJ. Clinical guideline for the evaluation, management and long term obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009; 5(3): 263-276.
29. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1995; 50: 998-1004.
30. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, et al. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1997; 45: 7-11.
31. Young T, Patla M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine* 1993 Apr 29; 328(17): 1230-1235.
32. Tsara V, Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep Related Breathing Disorders in Adults and Children. Definition and classification of sleep breathing disorders in adults. Different types and indications for sleep studies (Part 1). *Hippokratia* 2009; 13: 187-191.
33. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizioopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
34. Conway SG. Effect of smoking habits on sleep. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2008; 41: 722-727.
35. Allan I. Pack. Advances in Sleep-disordered Breathing. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2006; 173: 7-1.

36. Berry RB, Sleep-related breathing disorders. In: George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA (eds). Chest Medicine. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1990; 125-140.
37. Kushida CA, Litner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters fort the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 2005; 28: 499-521.
38. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. Archive of Internal Medicine 2002; 162: 893-900.
39. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 47(1): 117-126.
40. Lindberg E, Carter N, Gislason T. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2001; 164: 2031-2035.
41. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14: 540-545.
42. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of Epworth sleepiness scale. Respiration 1999; 66(5): 440-447.
43. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. Sleep 1992; 15(4): 376-381
44. Mani R, Politini L, Ratti MT, et al. Sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome and simple snoring evaluated by the Epworth sleepiness scale. Journal of Sleep Research 1999; 8(4): 319-320.
45. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48 (1) : 125-132.

46. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku apne sendromu tanı yöntemleri. *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):50-57.
47. Yucel A, Unlu M, Haktanir A, et al. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(10):2624-2629.
48. Papila İ, Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim* 2005; 18 (1):42-50. 2005.
49. Bennett JA, Kinnear WJ. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999;54:958-959.
50. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.* 2004;59(4):347-352.
51. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, et al. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest.* 2001 Aug;120(2):625-633.
52. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest.* 2003 Oct;124(4):1543-1579. Review.
53. Rechtschaffen A, Kales A (eds): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.

54. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evolution of obstructive Sleep apnea-hipopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3 rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:869-878.
55. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2002, 50: 527-535.
56. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In Handbook of Sleep Medicine. Blackwell Science, UK. 2000; 194 – 218.
57. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50(1): 119-124.
58. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000 Dec 20;284(23):3015–3021.
59. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Medikal Tedavi. türkiye klinikleri j pulm med-special topics 2008,1(1):120-126.
60. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep. 2006 Mar 1;29(3):375-380.
61. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1:862-865.
62. Karasulu AL. Obstrüktif uyku apne sendromunda Pozitif Havayolu basıncı tedavisi. türkiye klinikleri j pulm med-special topics 2008,1(1):90-101.

63. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 317-334.
64. Kriger J, Laks L, Wilcox I, et al. Atrial natriüretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnea before and during treatment with nasal CPAP. *Clin Sci* 1989; 77: 407-411.
65. Linn CC, Tsan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1993; 16: 37-39.
66. Collard PH, Rodenstein DO. CPAP therapy. *Eur Respir Mon* 1998;10:179-204.
67. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu ağız içi araç tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 307-316.
68. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz Toraks*. 2000, 48: 273-289.
69. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-265.
70. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-376.
71. Shiomi T,Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
72. ShepardJW.Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1250-1259.
73. Laks L, Lehrhaft B, Grustein LL, et al. Pulmonary artery response to hypoxia in sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med*. 1997; 155: 193-198.
74. Fletcher EC. Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64(Suppl 1): 22-28.

75. Ursavaş A, Ege E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Anakarder*, 2003;3: 150-155.
76. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *NEJM*, 1999; 340: 115 -126.
77. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J am Coll Cardiol*. 1999; 34; 631- 638.
78. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-1051.
79. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilatation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80: 458-65.
80. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* , 1992; 340: 1111 -1115.
81. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*, 1995; 91: 1314 -1319.
82. Sun D, Huang A, Smith CJ, et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res*, 1999; 85: 288 -293.
83. Coretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 257 -265.

84. Hashimoto M, Akishita M, Eto M. Modulation of endothelium-dependent flow mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation* 1995; 92: 3431-3435.
85. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br. Heart J*, 1995; 74: 247 -253.
86. Widlansky EM, Gokce N, Keaney JF. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42: 1149 -1160.
87. Stadler RW, Karl WC, Lees RS, et al. New methods for arterial diameter measurement from B-mode images. *Ultrasound Med. Biol* 1996; 22: 25 -34.
88. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA, et al. Technical aspects of evaluating brachial artery vasodilation using high-frequency ultrasound. *Am J Physiol*, 1995; 268: 1397 -1404.
89. Stadler RW, Taylor JA, Lees RS, et al. Comparison of B-mode, M-mode and echo-tracking methods for measurement of the arterial distention wave form. *Ultrasound Med Biol*, 1997; 23: 879 -887.
90. Mannion TC, Vita JA, Keaney JF, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med*, 1998; 3: 263 -267.
91. Lesson P, Thome S, Donald A, et al. Non-invasive measurement of endothelial function: effect on brachial artery dilatation of graded endothelial dependent and independent stimuli. *Heart* 1997; 78: 22-27.
92. Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ, et al. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*, 2003; 108: 2054 -2059.

93. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.
94. Ganz P, Vita JA. Testing endothelial vasomotor function. Nitric oxide, a Multipotent Molecule. *Circulation*, 2003; 108: 2049 -1053.
95. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B. Pentraxin 3, a non-redundant soluble pattern recognition receptor involved in innate immunity. *Vaccine*, vol.21, supplement 2, pp.S43-47, 2003.
96. Mauri T, Coppadoro G, Bellani et al. Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: an early marker of severity. *Critical Care Medicine*, vol.36, no.8, pp.2302-2308, 2008.
97. Parlak A, Aydoğan U, İyisoy A, et al. Elevated pentraxin-3 levels are related to blood pressure levels in hypertensive patients: an observational study. *Anatolian Journal of Cardiology* 2012 Mar 30.
98. Kasai T, Inoue K, Kumagai T, et al. Plasma Pentraxin3 and Arterial Stiffness in Men With Obstructive Sleep Apnea . *American Journal of Hypertension*. April 2011: 401-407.
99. Sacks D. Karbonhidrat. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz fundamentals of Clinical chemistry*, Sacks D. fifth edition. 2005. p.427-462.
100. Roberts WL; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: laboratory tests available to assess inflammation--performance and standardization: a background paper. *Circulation* 2004;110(25):572-576.
101. Hamm CW, Nef HM, Rolf A, et al. Calcium and C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:465-467.

102. Cermak J, Key NS, Bach RR, et al. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993;82:513.
103. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2(12):580–586.
104. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001; 38:189.
105. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation and cardiovascular risk: From concept to clinical practice to clinical benefit. *Am Heart J* 2004;(148):19-26.
106. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;100(1):96-102.
107. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001;47(3):426-430.
108. Jones SA, Novick D, Horiuchi S, et al. C-reactive protein: a physiological activator of interleukin 6 receptor shedding. *J Exp Med* 1999; 189:599.
109. Verma S, Szmitko PE, Yeh ET. C-reactive protein: structure affects function. *Circulation* 2004;109(16):1914-1917.
110. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29(8):439-493.
111. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107(3):363-369.

112. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000; 283:1829-1836.
113. Gülbay BE, Acıcan T. Uykuda Dolaşım ve Solunum Fizyolojisi . Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):11-19.
114. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endot-helium dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. J Hypertens 1996; 14: 577-584.
115. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impair-ment of endothelium-dependent vasodilation of resistan-ce vessels in patients with obstructive sleep apnea. Cir-culation 2000; 102: 2607-2610.
116. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. Chest 2001; 119: 1085-1091.
117. Peker Y,Hedner J,Norum J, et al.İncreased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. Am J Respir Crit Care Med2002; 166:159-165.
118. IP MSM, Tse HF, Lam B, et al. Endotelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:348-353.
119. Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, et al. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. Respiration 2004;71:499-504.
120. Oflaz H,Cuhadaroglu C,Pamukcu B, et al. Endotelial function in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome but without Hypertansion. Respiration 2006;73:751-756
121. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003; 7:35–51.

122. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112:2660–2667.
123. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107:1129–1134.
124. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 126: 1473–1479.
125. Kuramoto E, Kinami S, Ishida Y, et al. Continuous positive nasal airway pressure decreases levels of serum amyloid A and improves autonomic function in obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Cardiol* 2009; 135:338–345.
126. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009; 64:631–636.
127. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613–618.
128. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:706–712.
129. A.S.Shamsuzzaman, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 105, 2462-2464 (2002)

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

.....'a ait “.....” adlı
uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Anabilim Dalında Tıpta
uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :/...../2012

İmza

Başkan :

Ramazan Demir

Üye :

Üye :

Üye :

Üye :

İnci Gülmen