

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU TANISI OLAN
HASTALARDA ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİNİN HASTALIK
RİSKİ, ŞİDDETİ VE TEDAVİYE YANITI BELİRLEMEDEKİ YERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BİLİM KEHYA AKCAN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MÜNİRE ÇAKIR

ISPARTA - 2019

ÖNSÖZ

Tez danışmanlığı süresince bilimin kıymetini bana hep hatırlatan, bilgiyi yoğurma ve uygulama şekline hayran olduğum değerli hocam Prof. Dr. Münire Çakır'a,

Sağlam ve hayat kurtarıcı bilgileriyle hekim adaylarına ışık tutan değerli Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma ve SDÜ'deki diğer hocalarıma,

Sağlık emekçiliğinin giderek zorlaştığı günümüzde zorluklara birlikte kol kanat gerdiğim hekim arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize,

Sevgilerini her zaman hissettiğim, her türlü nazımı sabırla çeken canımın içi annem ve babama,

Yaşama sevincim olan ve içlerinin güzelliği yüzlerine yansıyan canım ablam Özgün ve kardeşim Bilgin'e,

Kalbimin sesini dinleyerek geldiğim Isparta'da karşılaştığım, kocaman yüreğini bana açan sevgili eşim Erhan'a,

Teşekkür ederim.

Dr. Bilim Kehya Akcan

İÇİNDEKİLER

i.	SİMGELER ve KISALTMALAR.....	5
ii.	ŞEKİLLER DİZİNİ.....	7
iii.	TABLolar DİZİNİ.....	8
1.	GİRİŞ.....	9
2.	GENEL BİLGİLER.....	11
2.1.	OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS).....	11
2.1.1.	Epidemiyoloji.....	11
2.1.2.	Fizyopatoloji.....	12
2.1.3.	OUAS Semptomları.....	16
2.1.4.	OUAS Komplikasyonları.....	17
2.1.4.1.	OUAS ve Kardiyovasküler Etkileri.....	17
2.1.4.2.	OUAS ve Hipertansiyon.....	19
2.1.4.3.	OUAS ve Kalp Yetmezliği.....	19
2.1.4.5.	OUAS ve Aritmi.....	20
2.1.4.6.	OUAS ve İnme.....	20
2.1.4.7.	OUAS ve Nörokognitif Sekel.....	20
2.1.4.8.	OUAS ve Metabolik Sendrom.....	21
2.1.5.	OUAS Tanısı.....	22
2.1.5.1	Genel Bilgiler.....	22
2.1.5.2	Fizik Muayene.....	23
2.1.5.3.	OUAS Tanı ve Takibinde Kullanılan Anketler.....	24
Berlin Anketi.....		24
Epworth Uykuluk Ölçeği.....		24
STOP-BANG Anketi.....		27
2.1.5.4	Tanıda Polisomnografi.....	28
2.1.5.4.1	Giriş.....	28
2.1.5.4.2.	Endikasyonlar.....	28
2.1.5.4.3.	Hazırlık Aşaması.....	29
2.1.5.4.4.	Polisomnografi Protokolleri.....	30
Genel Özellikler.....		30
Split–Gece Protokolü.....		32
Gündüz Çalışmaları.....		33

2.1.5.4.5. Polisomnografi Kontrendikasyonları.....	34
2.1.5.4.6. Polisomnografi Komplikasyonları.....	35
2.1.5.4.7. Polisomnografi ile Ölçülen Değişkenler.....	35
Uyku Evreleri.....	35
Respiratuar Efor.....	35
Hava Akımı.....	35
Horlama Tespiti.....	36
End-Tidal Karbondioksit Ölçümü.....	36
Transkutanöz PCO ₂ Monitorizasyonu.....	36
Oksijen Satürasyonu Takibi.....	36
Elektrokardiyografi.....	36
Vücut Pozisyonu Takibi.....	37
Bacak Hareketleri Takibi.....	37
2.1.6. OUAS Tedavisi.....	37
2.1.6.1. OUAS Tedavisi Genel Bilgiler.....	37
2.1.6.2. OUAS Tedavisinde Pozitif Hava Akımı Basıncı Modları.....	39
OUAS Tedavisinde Mod Seçimi.....	40
Sürekli Pozitif Hava Akımı Basıncı (CPAP).....	40
Sabit CPAP.....	40
Oto Titrasyonlu CPAP.....	40
Bilevel Pozitif Hava akımı Basıncı (BPAP).....	42
Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Miktarının Belirlenmesi.....	43
Hasta Uyumunu Etkileyen Faktörler.....	45
2.2 ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ.....	46
2.2.1. Testin Uygulama Şekli.....	46
2.2.2. Testin Güvenilirliği.....	47
2.2.3. Test ile Ölçülen Parametreler.....	47
2.2.4. Altı DYT'nin Anlamlılığı.....	48
2.2.5. Testi Etkileyen Faktörler.....	48
2.2.6. Uygulama koşulları.....	49
2.2.7. Test Protokolü.....	52
2.3. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ ve OUAS.....	53
2.4. EGZERSİZ KAPASİTESİNİ DEĞERLENDİREN DİĞER TESTLER.....	54

2.4.1. Mekik Yürüme Testleri.....	54
2.4.1.1. Yürüme hızının giderek arttığı mekik yürüme testi (IMYT).....	54
2.4.1.2. Dayanıklılık Mekik Yürüme Testi (DYMT).....	54
2.4.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi.....	55
3. MATERYAL ve METOD.....	55
3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü.....	55
3.2. Kullanılan Yöntemler.....	57
3.2.1. Polisomnografi.....	57
3.2.2. Altı Dakika Yürüme Testi.....	58
3.3. Verilerin Analizi.....	59
3.4. İstatistik.....	60
4. BULGULAR.....	61
4.1 Tanımlayıcı Özellikler Açısından Değerlendirme.....	61
4.2 OUAS Olgularında Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları.....	63
4.3 OUAS Olgularında Riski Belirlemek Üzere Yapılan Anketlerin Sonuçları.....	63
4.4 OUAS'lı Olguların PSG Sonuçları.....	65
4.5 OUAS Olgularında Hastalığın Şiddeti ile 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki İlişki.....	66
4.6 OUAS Olguları ve Kontrol Grubunda 6 Dakika Yürüme Testi Sonuçları.....	66
4.7 Ağır OUAS olgularında ve Kontrol Grubunda 6 Dakika Yürüme Testi Sonuçları.....	69
4.8 Altı DYM Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi.....	72
4.9 Altı Dakika Yürüme Mesafesinin CPAP Tedavisi Öncesinde ve Sonrasında Ölçülen Değerleri.....	75
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	76
ÖZET.....	84
SUMMARY.....	85
6. KAYNAKLAR.....	86
7. EKLER.....	103
EK 1. 6 Dakika Yürüme Testi Formu.....	103
EK 2. Borg Dispne ve Yorgunluk Skalası.....	104

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine

Altı DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

Altı DYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi

Aİ: Apne İndeksi

AHİ: Apne-Hipopne İndeksi

BDS: Borg Dispne Skalası

BYS: Borg Yorgunluk Skalası

BPAP: Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı

CO₂: Karbon Dioksit

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

CRP: C-Reaktif Protein

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

EPAP: Ekspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı

EUS: Epworth Uykululuk Ölçeği

HSAT: Ev Uyku Apne Testi

HT: Hipertansiyon

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İPAP: İnspiratuar Pozitif Havayolu Basıncı

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KPET: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

KY: Kalp Yetmezliği

MR: Manyetik Rezonans

MSLT: Multiple Uyku Latans Testi

MWT: Uyanıklığın Sürdürülmesi Testi

O₂: Oksijen

ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAP: Pozitif Havayolu Basıncı

PHT: Pulmoner Hipertansiyon

PS: Basınç Desteği

RDI: Solunum Bozulması İndeksi

REM: Rapid Eye Movements

RERA: Respiratory Effort Related Arousal

RIP: Respiratuar İndüklenen Pletismografi

S-T: Spontan – Zamanlı

SDÜ: Süleyman Demirel Üniversitesi

VKI: Vücut Kitle İndeksi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PSG Elektrotlarının Yerleştirilmesi.

Şekil 2. OUAS Olgularındaki Berlin Anketi ile 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

Şekil 3. OUAS Olgularındaki STOP-BANG Anketi ile 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

Şekil 4. OUAS Olgularındaki Sistolik Kan Basıncı ile 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

Şekil 5. OUAS Olgularında Nabız Değişimi ile 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. OUAS'ın Yol Açtığı Klasik Semptom ve Bulgular.

Tablo 2. Berlin Anketi Soruları ve Değerlendirmesi.

Tablo 3. Epworth Uykululuk Ölçeği.

Tablo 4. Altı DYT İçin Kontrendikasyon Oluşturan Durumlar.

Tablo 5. Altı DYT Esnasında Kullanılan Standart Talimatlar.

Tablo 6. Altı DYT İçin Standart Teşvik Cümleleri.

Tablo 7. OUAS ve Kontrol Grubundaki Olguların Tanımlayıcı Özellikleri.

Tablo 8. OUAS Olgularının PSG Bulguları.

Tablo 9. OUAS Olgularında ve Kontrol Grubunda 6 DYT Sonuçları.

Tablo 10. Ağır OUAS ve Kontrol Grubunda 6 DYT Sonuçları.

1. GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) uyku sırasında ortaya çıkan tekrarlayan faringeal kollapsın yol açtığı sık görülen bir bozukluktur (1). OUAS'a bağlı olarak en sık görülen semptomlar; horlama, uyku apnesi ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

OUAS mortalite ve morbiditeye yol açan metabolik sendrom, hipertansiyon, felç ve iskemik kalp hastalıkları için risk faktörüdür; ayrıca egzersiz intoleransına yol açtığına dair çalışmalar vardır (2, 3, 4).

OUAS'ın yol açtığı nokturnal hipoksemi ile birlikte görülebilen kas disfonksiyonu ve egzersiz intoleransı sonucunda halsizlik, uykusuzluk ve günlük yaşam aktivitesinde azalma gibi semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (5).

OUAS tanısı olan hastalarda ya da ileri yaştaki erkeklerde uyku bozukluğu ile egzersiz kapasitesindeki azalma arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar vardır (6, 7, 8). Egzersiz kapasitesindeki azalma altı dakika yürüme testi (6 DYT), mekik – yürüyüş testi ve kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) kullanılarak gösterilebilir. (9, 10). Altı DYT egzersiz kapasitesini ölçmek için kullanılabilecek kolay uygulanabilir, ucuz bir testtir.

Altı DYT, mortalitenin bir belirteci olup konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), pulmoner hipertansiyon (PHT) ve interstisyel akciğer hastalığının (İAH) ciddiyeti ile korelasyon göstermektedir (10). OUAS ve 6 DYT arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda çalışma vardır (11, 12, 13, 14). Polonya'da yapılmış olan ağır OUAS hastalarını içeren bir çalışmada 6 DYT'ni etkileyen faktörler belirlenmiş ve egzersiz toleransındaki azalmanın OUAS şiddeti ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Tunus'ta yapılan bir başka çalışmada ise ağır OUAS hastaları ile normal popülasyon karşılaştırıldığında ağır OUAS hastalarında altı dakika yürüme mesafesinde (Altı DYM) normal popülasyona göre azalma saptanmıştır (13). Ülkemizde yapılmış olan KOAH ve OUAS hastalarının egzersiz kapasitesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada da, OUAS hastalarında AHİ ile egzersiz kapasitesindeki kısıtlanma arasında ilişki saptanmıştır (14). Her üç çalışmada OUAS ile 6 DYM arasında ilişki saptanmasına karşın; Suudi Arabistan'da yapılan bir çalışmada ilişki saptanmamıştır (11). Çalışmalardan ikisi yalnızca ağır OUAS tanılı hastalara yönelik yapılmış olup; her üç çalışmada da OUAS hastalığının şiddeti ile 6 DYM korelasyonuna yönelik karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızda OUAS'ın hafif, orta ve ağır OUAS olmak üzere, tüm formlarının incelenmesi ve tedaviden sonraki verilere de ulaşmak hedeflenmiştir. Çalışmamızın amacı, OUAS tanısı alan hasta grubunun 6 DYM'sinin kontrol grubuna göre azalmış olup olmadığını belirlemek, OUAS şiddeti ile 6 DYM ilişkisini araştırmaktır.

Günümüzde OUAS potansiyel sosyal sonuçları olan majör bir halk sağlığı problemi olduğundan ağır sonuçlardan kaçınmak için bu sendromun erken tanısı büyük önem arz etmektedir. Tanıda altın standart inceleme yöntemi polisomnografidir. Tanı konulması ve hastalığın şiddetinin belirlenmesinden sonra ortaya çıkacak sonuçları ortadan kaldırmak için uygulanacak en etkin tedavi yöntemi ise CPAP tedavisidir. CPAP, uyku esnasında üst hava yolunun kısmi ya da tamamen kapanmasını fiziksel basınç uygulayarak engeller. Literatürde, CPAP tedavisinden sonra egzersiz kapasitesinde düzelme olup olmadığını araştıran çalışmalar mevcuttur. Hindistan’da yapılan bir çalışmada CPAP tedavisinden sonra 6 DYT ve KPET sonucunda iyileşme gösterilmiştir (15). CPAP sonrası egzersiz kapasitesinde iyileşme KPET ile başka çalışmalarda da gösterilmiştir. (16, 17, 18) Çalışmamızın diğer bir amacı, OUAS’a yönelik CPAP tedavisinden sonra 6 DYM’de tedaviden önceki duruma göre değişim olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku esnasındaki faringeal kollapsa bağlı kısmi ya da tam havayolu obstrüksiyonu nedeniyle oluşan gürültülü horlama ya da boğulma, sık uyanmalar, bozuk uyku ve gündüz aşırı uykulukla giden, sık görülen bir uyku bozukluğudur. Havayolu obstrükte olunca inspiratuar hava akışı azalabilir (hipopne) ya da tamamen kesilebilir (apne).

OUAS saatlik uyku başına 5 ya da daha fazla apne ya da hipopne epizodu ve bunlarla ilişkili semptomlar olması (aşırı gündüz uykululuğu, bitkinlik ya da bozulmuş kognisyon) ya da ilişkili semptomlar olmadan saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne ve hipopne olması olarak tanımlanır (19, 20).

OUAS sıklıkla kardiyovasküler bozukluk, nörokognitif sekel ve duygudurum bozukluğu gibi ciddi durumlar ile ilişkilidir. OUAS ile hipertansiyon (HT), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), aritmi ve inme arasında kuvvetli bir korelasyon bulunduğunu destekleyen kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Dikkati, konsantrasyonu, yönetsel işlevi ve ince motor koordinasyonu etkileyen bilişsel bozukluklar OUAS hastalarında sık görülen yakınmalardır. Son olarak depresyon da hastalığın seyrinde önemli bir problem olarak ortaya çıkabilir.

Uykuda solunum bozukluklarının en önemli risk faktörü olan obezitenin prevalansında artma olması nedeniyle son yıllarda OUAS tanısı alan birey sayısı dramatik şekilde artmıştır ve gelecekte de artmaya devam edecektir (21). Günümüzde OUAS potansiyel sosyal sonuçları olan majör bir halk sağlığı problemi olduğundan ağır sonuçlardan kaçınmak için bu sendromun erken tanısı çok önemlidir.

2.1.1. Epidemiyoloji

Popülasyon tabanlı çalışmalara göre 50 yaş üstü erkeklerin %4'ü ve kadınların %2'si semptomatik OUAS'a sahiptir (22). Ancak OUAS genellikle asemptomatik olduğundan orta yaşlı bireylerde sıklığı %20-30'a kadar çıkabilir (23). OUAS hastaları genellikle erkek, obez ve 65 yaş ve üstündedir.

Obezite genellikle en büyük risk faktörü olup vücut ağırlığındaki %10 artış OUAS riskini 6 kat artırmaktadır (24). Androjenik vücut yağ dağılımı, boyun dahil özellikle gövdedeki yağ depolanması erkeklerde OUAS'a neden olabilir. Ayrıca seks hormonları da üst havayolu dilatör kaslarının nörolojik kontrolünü ve ventilasyonu etkiler (25).

Postmenopozal kadınlar premenopozal kadınlara göre daha yüksek oranda OUAS riskine sahiptir (26). Bu durum hormon replasman tedavisi ile önlenabilir ya da azaltılabilir (27).

OUAS riski yaşla beraber artar; 30-64 yaş arası bireylerdeki prevalansa göre 65 yaş üstü bireylerdeki OUAS prevalansı iki-üç kat fazladır (28). Ancak OUAS adenotonsiller hipertrofisi olan çocuklarda da bildirilmiştir (29). Ayrıca zencilerde OUAS riski beyazlardan yüksektir (30).

2.1.2. Fizyopatoloji

Hem anatomik hem de nöromusküler faktörler OUAS'daki üst hava yolu obstrüksiyonuna katkıda bulunur. İnsan farenksi kollabe olabilen bir tüp olarak değerlendirilebilir. Bu tüp, konuşma, yutma, nefes alma gibi işlevlere sahiptir. Katı bir iskelet desteği olmadığından normal inhalasyon esnasında birçok strese maruz kalır ve kollabe olabilir. Havayolundaki negatif basınçlar, çevredeki yumuşak dokuların ve kemiksi yapıların varlığı, farengeal lümeneye dışarıdan yapılan basıncı arttırarak farenksin kollabe olmasına neden olurken, farenksin dilatör kaslarının tonik ve fazik kasılmaları kollabe olmayı engeller (31). Bu iki kuvvet arasındaki dengesizlik uyku bozukluklarına neden olur.

Anatomik olarak dar olan üst havayolu, geniş olana göre daha kolay kollabe olur. Venturi etkisine göre havayolunda striktür olan yerde hava akım hızı artar, buna bağlı farenks lateral duvarındaki basınç azalır, bu da kollapsı arttırır.

Çeşitli görüntüleme çalışmalarına göre OUAS hastalarının üst hava yollarının kesit alanı normal kontrol grubuna göre daha azdır (32, 33). OUAS, farenks büyüklüğünü azaltan çeşitli üst havayolu anatomisi farklılıklarına bağlı olarak oluşur. Aşırı yağ depolanması ve parafarengeal yağ yastıkçıklarının büyümesi OUAS hastalarında bildirilmiştir. Lateral parafarengeal kaslarda oluşan duvar kalınlaşması da apneik bireylerde hava yolunu daraltan bir faktör olarak gösterilmiştir (32). Obezite boyun çapında artışa, perifarengeal dokularda yağ birikimine neden olabilir. Obezite ayrıca akciğer hacimlerini azaltarak farenksteki kollaps oranını da arttırabilir.

Hastalık tonsiller hipertrofi ve dil hipertrofisi, retrognati ve hyoid kemiğin inferior yerleşimi ile de ilişkilendirilmiştir (34, 35, 36). OUAS'daki diğer bir anatomik predispozan faktör de farenksin uzunluğudur (37). OUAS hastalarında farenks uzunluğunun kontrollere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (38).

Uyku esnasında farengeal dilatör kasın aktivitesindeki bozulma, üst havayollarına olan mekanik etkiler, havayolu kollapsında önemli rol oynamaktadır (39). Sağlıklı bireylerde REM (Rapid Eye Movements) uykusu esnasında dilatör kasların bazılarının

fazik aktivitesinin azaldığı; farenksin kesit alanının da azaldığı gösterilmiştir (40). Esasında uyku esnasında farengeal dilatör kasların aktivitesini kontrol eden kemo ve mekanoreseptörlerin aktivitesinin de azaldığı gösterilmiştir (41, 42). OUAS hastalarında uyanıklık halindeyken farenks anatomisinin bozulmasına karşı savaşmak amacıyla farengeal dilatör kasların aktivitesi artmaktadır (43). Bu kompensatuar mekanizma uyku esnasında kaybolmakta, bu da farenksin kollabe olmasına neden olmaktadır. OUAS hastalarında uykunun başlaması ile beraber farenks dilatör kaslarında kontrollere göre daha fazla aktivite azalması olduğu gösterilmiştir (44). Ventilator kontrol instabilitesinin obstrüktif olayların gelişimine katkıda bulunması da potansiyel bir faktör olarak öne sürülmüştür (45).

Geleneksel olarak; OUAS üst havayolu anatomisi problemi olarak görülmekte olup kraniofasial yapı ya da vücut yağı farengeal havayolu lümenini daraltarak farengeal kollaps sıklığını artırır (46). Uyanıklık halinde havayolu birçok dilatör kas tarafından açık tutulmaktadır ancak uyku başladıktan sonra kas aktivitesi azalmasına bağlı havayolu kollapsa uğrar (46, 47). Her ne kadar bu durum obstrüktif uyku apnesinde oluşsa da diğer birçok faktör de buna katkıda bulunur (48). Bu anatomik olmayan ve nöromusküler olmayan faktörlerin önemi normal üst havayolu anatomisine sahip hastalarda da gösterilmiştir (49).

Önemli değişkenlerden birisi solunum kontrol sisteminin stabilitesidir. Santral solunum uyarıları düşük olunca bunun sonucu olarak üst havayolu dilatör kaslarının aktiviteleri de düşük olmaktadır. Yüksek havayolu direnci ve havayolu kollapsına yatkınlık bu duruma eşlik eder (50, 51). Bu nedenle solunumsal kontrol instabilitesi bazı hastalarda obstrüktif uyku apnesinin nedenidir (49, 52).

Potansiyel olarak diğer önemli bir faktör de uykudan uyanma sıklığıdır (uyanma eşiği) (53). Uyandıktan sonra çoğu kişi kısa süreyle hiperventilasyon yapar ve eğer bu şekilde yeterince hiperventile olabilirlerse, kandaki CO₂ konsantrasyonu kimyasal apne eşiğinin altına düşer ve santral apneye neden olur (54). Hipopne hafifse uyku devam edince solunum uyarısı öpneik düzeyin hemen altına kadar azalır. Üst havayolu dilatör kasları solunumsal input da aldıklarından hipopne üst hava yolu dilatör kaslarının aktivitesini azaltır; bu da havayolunda kollapsa neden olabilir. OUAS'taki solunumsal olayları durduran uyanmalar tipik olarak oldukça büyük hiperventilasyon ile ilişkilidir çünkü solunumsal olay esnasında solunum uyarısı ciddi oranda artmakta bu da en azından bazı hastalarda hipokapniye neden olmaktadır (52). Düşük uyanma eşiğine sahip bireyler de dilatör kaslar hava yolunu tekrar açmadan uyanabilirler (55). Bu yaklaşıma dikkat etmek

gerekir. Çünkü sedatifler bazı hastalarda (uyanma olmadan havayollarını tekrar açamayanlar) solunumsal olayları arttırabilir.

Akciğer hacmi de bir nedensel faktör olabilir (56, 57). Hayvanlarda ve insanlarda akciğer hacimleri artınca (doğal olarak ya da fonksiyonel rezidüel kapasitedeki pasif artışlara bağlı) üst hava yolunun kesit alanı artar. Tersine akciğer hacmi düşük olunca havayolu da daha küçük olur ve daha kolay kollapsa uğrar (58). Bu ilişkinin var olmasının nedeni muhtemelen alt ve üst hava yollarının mekanik olarak ilişkili olmalarıdır (59). Akciğer hacimleri arttığı zaman mediastinal yapılar kaudale çekilir, bu da farengeal havayolunun sertleşmesi ve dilatasyonuna neden olur. Akciğer hacimlerindeki artış muhtemelen O₂ ve CO₂ depolarını arttırarak solunum kontrol sistemini stabilize etmekte, bu da kan gazını ventilasyondaki değişikliklerden korumaktadır (45). Fonksiyonel rezidüel kapasite normal kilolu bireylerde uyku ve uyanıklık arasında değişiklik göstermektedir (60). Bundan dolayı da obstrüktif uyku apnesindeki uyku ile ilişkili kollapsa katkıda bulunmaktadır (57, 61, 62). Buna karşın obezite; uyanıkken bile; özellikle supin pozisyondayken fonksiyonel rezidüel kapasiteyi ve rezidüel volümü azaltmaktadır (63). Bundan dolayı obez hastalarda akciğer hacminin uyku ve uyanıklık arasında daha da çok düşüp düşmediği net değildir.

Üst havayolu anatomisini veya kas işlevini etkileyen herhangi bir faktör – disfonksiyonel üst hava yolu dilatör kasları gibi – obstrüktif uyku apnesine katkıda bulunur (64). En büyük ve üzerinde en çok çalışılan havayolu dilatör kası genioglossus kası olup dilin büyük çoğunluğunu oluşturur. Genioglossus kasının yeteri oranda kasılması uyku halinde üst hava yolunun açık tutulması için yeterli ve gerekli görülmektedir (65). Bitkinlik, nöral hasar ve miyopati obstrüktif uyku apnesi olanlarda genioglossusun işlev görmemesine neden olabilir (66-68). Farengeal duysal bozukluk da üst havayolunda çökmeye katkıda bulunabilir (69, 70).

Sıvı retansiyonu ve geceleri sıvının bacadan boyuna transferi de havayolu mekaniklerini etkileyebilir. Ödem, özellikle kalp yetmezliği, son dönem böbrek yetmezliği ve hipertansiyon gibi ekstrasellüler sıvı fazlalığı durumlarında problem oluşturabilir (71). Diüretikler ve sıvının mekanik metotlarla redistribüsyona uğratılması obstrüktif uyku apnesinde bir miktar iyileşmeye neden olabilir (72, 73). Sıvı toplanması farengeal lümeni daraltabilir ve diüretikler en azından hastaların bazılarında tedavi yöntemi olarak faydalı olabilir.

Erkek ve obez olmak obstrüktif uyku apnesi için majör risk faktörleridir. Obezite çevre dokulara yağ depolanmasına neden olup üst havayolu anatomisini direkt olarak

etkiler bu da havayolu kollapsını arttırır (74). MR çalışmalarına göre yağ dokusu dilde birikerek genioglossus kasının fonksiyonunu etkiler (75). Obezite akciğer volümleri üzerindeki etkisiyle de obstrüktif uyku apne riskini arttırır. Erkek olmanın uyku apnesi riskini nasıl daha çok arttırdığı net değildir (37). Erkekler kadınlara göre daha santral kilo alma eğiliminde olmakta, bu da kadınlara göre erkeklerin üst havayoluna ve abdomene daha çok yağ depolaması ile sonuçlanmaktadır (76). Ancak anatomik çalışmalara göre erkeklerin farengeal havayolu kesit alanları kadınlara göre biraz daha fazla ya da eşit olduğundan yağ depolanması farklarının havayolu anatomisini o kadar da çok etkilemesi kesin değildir. Birçok çalışmaya göre hava yolu kişinin boyundan bağımsız olarak erkeklerde kadınlara göre daha uzundur, bu da erkeklerde neden daha sık hava yolu kollapsı olduğunu açıklayabilir (37). Pasif farengeal havayolu kollapsı basıncı tüm vücut kitle indekslerinde erkeklerde kadınlara göre daha yüksek olup, anatomik faktörlerin daha çok erkeklerde farengeal kollaps oluşmasına etkili olduğunu gösterebilir. Ayrıca kadınların solunum yükü yanıtları erkeklerden daha iyidir (77). Son olarak erkeklerin daha santral olan yağ dağılımları vücut kitle indeksine göre akciğer hacimlerini daha fazla azaltabilir.

Yaş da diğer bir majör risk faktörüdür (78). Daha yaşlı bireylerde akciğerlerin elastik geri çekilmesi (recoili) azaldığından üst hava yolunun çekilmesi bu durumdan kötü etkilenmektedir. Yaşlılardaki kolajen kaybı ve daha kötü olan uyku kalitesine bağlı uyanma eşiği düşüklüğü nedeniyle de hava yolları daha kolay kollabe olabilmektedir (79-81).

Obstrüktif uyku apne gelişimi için diğer risk faktörleri; genetik faktörler ve etnik köken olup bunlar kraniofasial anatomiye etkilerler. Menopoz – yaş ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak – da bir risk faktörüdür. Menopoz; vücut yağını daha santrale çekerek ve kas kitlesini azaltarak ve yağ oranında kasa göre artmaya neden olarak bu duruma neden olabilir. Son olarak sigara içmek de obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkidir. Bu durumun mekanizması net olmamakla beraber üst havayolunun artmış inflamasyonuna, nazal doluluğa, azalmış hava yolu duyusuna, azalmış uyanma eşiğine ve unstabil uykuya bağlı sık uyanmalara bağlı olabilir (26).

2.1.3. OUAS Semptomlar

OUAS'ın tipik kliniği uykuda üst havayolu obstrüksiyonu, uykusuzluk ve diüurnal hipersomnolansdır. Semptomlar genellikle sinsi başlar ve hasta doktor tarafından değerlendirilinceye kadar yıllarca devam ederler (Tablo 1).

Noktürnal obstrüktif semptomlar horlama, burundan soluma, zorla soluma ve boğulmadır. Hastalar intermittan uyanmalar, uykusuzluk, azalmış toplam uyku süresi, fragmente uyku ve erken sabah uyanmaları tarif edebilir (82). OUAS'lı olgular genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde oluşturduğu distorsiyona bağlı uyku esnasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler (83).

Noktüri de sıklıkla tarif edilmekte olup bunun nedeni hipoksemi ve/veya artmış intratorasik değişimlerine bağlı artan idrar çıkışı ve plazma atrial natriüretik faktör düzeyleri olabilir (84).

Noktürnal semptomlar hasta tarafından çok önemsenmediklerinden daha aşık gün içi semptomlar ortaya çıkmadan hasta tanı almaz. Kronik bitkinlik ve aşırı gündüz uykululuğu en sık diüurnal şikayetler olup uyku bölünmelerine sekonder oluşmaktadır.

Hastalığın erken aşamalarında hasta televizyon izlemek gibi sedanter aktiviteler esnasında kolayca uyuyakalır. Bu aşamada hipersomnolans, bitkinlik, letarji genellikle hasta tarafından çok önemsenmez. Semptomların ağırlığı yıllar içerisinde artar; kilo alma, yaşlanma ve menopoza girme ile daha da artabilir. Hastalığın şiddeti arttıkça uykululuk hali tüm günlük hayat aktivitelerine yayılarak yeti kaybına yol açar hatta tehlikeli bir hal alabilir. OUAS motorlu araç kazalarının önemli bir nedeni olup; kaza yapma riskini 2 ila 7 kat artırır (85).

Diğer gündüz semptomları sabah baş ağrısı, uyanınca olan ağız kuruluğu ve boğaz ağrısıdır. Kadınlarda klinik erkeklerden farklı olabilir. Kadınlarda obstrüktif nefes alma ve gündüz uykululuğu daha az bildirilirken uykusuzluk, çarpıntı ve ayak bileği ödemi daha sık bildirilir (86). Kadınlarda kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, irritabl barsak sendromu ve migren baş ağrıları daha sıktır ve daha hafif OUAS formları ile beraber olabilir (87, 88). Her ne kadar bu semptomlar hayat kalitesini azaltsa da OUAS'ın klinik önemi daha çok hipertansiyon, metabolik sendrom, diyabet, koroner arter hastalığı, aritmi, inme, pulmoner hipertansiyon, nörobilişsel ve duygudurum bozukluklarına neden olmasına bağlıdır.

OUAS farklı organ sistemlerini farklı şekilde etkiler. Polisomnografide %4'ten fazla desatürasyon olması hipertansiyonu (HT), %2'den fazla desatürasyon olması açlık hiperglisemisini ve arousalların sıklığı hafıza bozukluğunu belirler (89-92).

Tablo 1. OUAS'ın Yol Açtığı Klasik Semptom ve Bulgular.

Semptomlar	Fizik muayene bulguları
• Horlama • Gün içi aşırı uyku hali • Noktürnal boğulma ve nefes kesilmesi • Gece terlemeleri • Nörobilişsel bozukluk • Pirozis • Sabah baş ağrıları • Süregelen uykusuzluk • Erektile disfonksiyon • Noktüri	• Obezite • Boyun çevresinde artış • Üst hava yolunda darlık • Hipertansiyon • Pulmoner hipertansiyona bağlı S2'de sertleşme • Retrognati/overjet • Nazal obstrüksiyon • Oksijen saturasyonunda azalma • Konjestif kalp yetmezliğine (KKY) bağlı S3 galo • Alt ekstremitelerde ödem (Kalp yetmezliği)

2.1.4 OUAS Komplikasyonları

2.1.4.1. OUAS'ın Kardiyovasküler Etkileri

Giderek artan sayıda kanıta göre OUAS kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır (93). OUAS risk faktörleri olan obezite, erkek cinsiyet kardiyovasküler hastalıklar için de risk faktörüdür. OUAS, hipertansiyon ve glukoz intoleransı gibi ilave kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir. OUAS geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür.

OUAS ve ateroskleroz progresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren klinik ve deneysel kanıtlar mevcuttur. Apolipoprotein E eksikliği olan farelerde (ApoE^{-/-}) intermittan hipoksi ile aterosklerotik plak büyümesi birbiriyle ilişkili bulunmuş olup insanlarda OUAS ağırlığı ve karotis arter intima media kalınlığının birbiriyle istatistiksel olarak anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir (94, 95). Kronik vasküler hasar gelişimine ek olarak obstrüktif olaylar esnasındaki akut hipokseminin akut noktürnal kardiyak olaylara yol açan patofizyolojik yanıtları aktive edebileceği de unutulmamalıdır (96, 97).

OUAS kaynaklı kardiyovasküler komplikasyonların patogenezi henüz tamamıyla anlaşılmış değildir. Ortaya atılan mekanizmalar artmış sempatik aktivite, endotel disfonksiyonu, metabolik disregülasyon, oksidatif stres ve inflamasyondur.

OUAS ayrıca artmış trombosit aktivasyonu, artmış fibrinojen ve artmış diğer potansiyel trombotik risk belirteçleri ile ilişkilidir (98).

İntermittan havayolu obstrüksiyonuna bağlı tekrarlayan hipoksi sempatik aktiviteyi arttırmakta olup bu artan sempatik aktivite normal oksijen satürasyonuna sahip olunan gündüzleri de devam etmektedir (99). İntermittan hipoksiye maruz bırakılan hayvanların HT geliştirdiği ve bu hipertansiyonun sempatektomiyle engellendiği gösterilmiştir (99). Sağlıklı erkek bireylerde intermittan hipoksiye maruziyet sonucunda kan basıncının yükseldiği gösterilmiştir (100).

OUAS'ın istirahat halindeyken ve normo-oksik gündüz uyanıklığı esnasında da daha hızlı kalp atım hızı, daha fazla kan basıncı değişikliği ve daha düşük RR değişkenliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Rekürren hipoksemik stres, endotelin gibi vazokonstriktörlerin salınımını arttırabilir (102). Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon reaktif oksijen türlerinin salınmasına ve oksidatif stresin artmasına neden olabilir (103).

OUAS'ın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (104). Endotel hasarı ve tamiri arasındaki dengesizliğin ateroskleroza neden olduğu hakkında yeni bir teori ortaya atılmıştır. Bir tarafta endotel fragmantasyonu ve artan endotelial mikropartiküller diğer tarafta endotel progenitör hücreler tarafından yapılan endotel tamirinin azalması ateroskleroz gelişimini arttırıyor olabilir (105).

OUAS'lı 16 hastayı ele alan Jelic ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmaya göre; OUAS hastalarında sağlıklı bireylere göre artmış endotelial mikropartiküller ve azalmış endotelial progenitör hücre mobilizasyonu olduğu gösterilmiştir. Buna göre OUAS endotel hasarı ve tamiri arasında bir dengesizliğe neden olabilir (106). Kronik inflamasyon ateroskleroz patogenezinde önemlidir (107). Artmış C-reaktif protein (CRP) düzeyleri artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir (108). Kronik intermittan hipoksi; aktive B hücrelerinin nükleer faktör kappa hafif zincir geliştiricisi (NF-KB) yolağını arttırıp proinflamatuvar mediatör salınımını arttırır (109). OUAS yüksek CRP seviyeleri ile ilişkili olup hastalığın ağırlığı ile CRP düzeyi de ilişkilidir (110). Plazma sitokin, adezyon molekülleri ve serum amiloid A'nın OUAS'da yükseldiği gösterilmiştir (111, 112).

Metabolik disregülasyon da OUAS'daki kardiyovasküler hastalık patogenezinde rol oynuyor olabilir. OUAS hastalarında genel popülasyona göre metabolik sendrom sıklığı artar (2). OUAS hastalarında vücut ağırlığına göre ayarlama yapıldığı zaman insülin direnci ve glukoz intoleransı sıklığı artar (113).

Son olarak OUAS'da görülen kardiyovasküler hastalık gelişiminde tekrarlayıcı intratorasik basınç değişiklikleri rol oynuyor olabilir. Obstrükte üst havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyon esnasında intratorasik basınç ciddi oranda düşer; bu basınç değişimleri de intratorasik kan damarlarında zararlı etkilere yol açabilir. OUAS

hastalarında torasik aorta boyutunun sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (114). Ayrıca, torasik aorta diseksiyonu olanlarda OUAS sıklığının normalden daha yüksek olduğu gösterilmiştir (115).

2.1.4.2. OUAS ve Hipertansiyon

OUAS hastalarının yaklaşık yarısı HT hastasıdır ve uyku ilişkili hastalık ağırlığı ile HT prevalansı arasında doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır (116). Orta yaşlı bireylerde OUAS'ın HT üzerine etkisi daha kuvvetli olup ağırlıklı olarak artmış sistolik kan basıncı ile ilişkilidir (117). Ayrıca OUAS dirençli HT ile en sık ilişkili hastalık olup; dirençli HT hastaları arasında prevalansı %64 bulunmuştur (118).

OUAS ve HT yaş, erkek cinsiyet, alkol alımı ve sigara içimi gibi birçok ortak risk faktörüne sahiptir (119). Kontrol grubuyla orta OUAS hastalarının karşılaştırıldığı Wisconsin Uyku Kohort Çalışmasına göre OUAS hastalarının HT geliştirme riski 2,9 kat fazladır (120). Sadece sistemik HT değil pulmoner dolaşımdaki HT da hastalığın gidişatını komplike hale getirir. Son dönemdeki pulmoner HT rehberlerine göre uykuda solunum bozukluğu sekonder pulmoner HT nedenlerine dahil edilmiştir (121). OUAS hastası olup pulmoner HT'ye sahip olanların oranı %17-42 olup CPAP tedavisinden sonra pulmoner hemodinamiklerde düzelme olduğu gösterilmiştir (122).

2.1.4.3. OUAS ve Kalp Yetmezliği

Uyku Kalp Sağlığı Çalışması'na göre OUAS varlığı diğer faktörlerden bağımsız olarak kalp yetmezliği riskini 2,38 kat arttırmaktadır (3). OUAS sol ventrikül fonksiyonunu muhtemelen kan basıncını arttırarak bozmaktadır. Buna göre HT kardiyak hipertrofi ve kalp yetmezliği için bir risk faktörüdür (123). Sol ventrikül hipertrofisinin kan basıncı ile uyanıklığa göre uykuyla daha çok ilişkili olması özellikle dikkat çekicidir (124). Kalp yetmezliği ve OUAS'ı olan hastaların OUAS'ı olmayanlara göre anlamlı oranda daha yüksek mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir (125). Birçok kesitsel ve longitudinal çalışmaya göre OUAS ve koroner arter hastalığı arasında ilişki mevcuttur (126-128). Uyku Kalp Sağlığı Çalışması'na göre diğer faktörlere göre ayarlanma yapıldıktan sonra OUAS 70 yaş altı erkeklerde koroner olay riskinin belirgin bir prediktörüdür (129). Aynı çalışmada 70 yaş üstü kadın ve erkekler için bu ilişki gösterilememiştir.

2.1.4.5. OUAS ve Aritmi

OUAS hastalarında prematür ventriküler kasılmalardan hayatı tehdit eden aritmilere kadar geniş bir aralıkta iletim defektleri tarif edilmiştir. Diğer faktörlere göre ayarlanma yaptıktan sonra uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda atrial fibrilasyon riski dört kat artmış olarak bulunmuştur (130). Diğer klinik önemi olan aritmilerden ventriküler taşikardi ya da fibrilasyon, kompleks ventriküler ektopi ve supraventriküler taşikardi de bu hastalarda bildirilmiştir (131). Bradikardilerin gelişmesinin altında yatan mekanizma apneik olaylar esnasında artan vagal tonus olabilir (132). OUAS hastalarında uyku apnesi esnasında bradikardi gelişimi sıktır (133). Hastaların %10'a kadar kısmında çeşitli derecelerde kalp blokları özellikle REM uykusu esnasında gösterilmiştir (134). Ciddi ritim bozuklukları genellikle geceleri gözlenmekte olup OUAS ağırlığı ile ritim bozukluğunun ciddiyeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (135). Guilleminault ve arkadaşlarının OUAS'lı 400 hastayı bir gece uykusu boyunca takip ettikleri çalışmada hastaların %48'inde ventriküler taşikardi, sinüs arresti ve ikinci derecede atriyoventriküler kalp bloğunun da dahil olduğu kardiyak aritmiler olduğu gösterilmiştir (136).

2.1.4.6. OUAS ve İnme

OUAS ile serebrovasküler hastalık arasında da ilişki vardır. OUAS inme için bir risk faktörü olarak gözükmektedir. Benzer şekilde inme de uykuda solunum bozukluğu için bir risk faktörüdür (137). OUAS ile HT, hızlanmış ateroskleroz ve atrial fibrilasyon arasındaki ilişki, serebrovasküler hastalık gelişiminde rol oynamaktadır ancak diğer mekanizmalar da bu konuda etkili olabilir. Bazı gözlemlere göre OUAS serebral kan akımını akut olarak bozuyor olabilir. Obstrüktif apneler esnasında kafaiçi basıncının arttığı bildirilmiştir (138). Aynı şekilde orta serebral arter kan akımının %20'ye varan oranda azaldığı da bildirilmiştir (139).

Uyku Kalp Sağlığı Çalışması'ndan gelen kesitsel verilere göre, hafif-orta OUAS'lı erkeklerde inme geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (140). Aynı çalışmanın verilerinden yapılan retrospektif analize göre ağır OUAS sadece erkeklerde inme için bağımsız risk faktörüdür.

2.1.4.7. OUAS ve Nörokognitif Sekel

OUAS nörobilişsel bozukluk ile ilişkilidir; hastalıkta dikkat ve konsantrasyon, visuospatial ve sözel bellek, yönetici işlevler, yapısal yetenekler ve psikomotor işlev dahil bütün bilişsel alanlar etkilenir (141). Manyetik rezonans (MR) görüntülemelerinde OUAS

ağırlığı ile azalmış gri cevher arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (142). Bin doksan iki OUAS hastasının ele alındığı bir meta-analizde Beebe ve ark., OUAS hastalarının sıklıkla uzun süreler boyunca konsantre olmakta ve dikkatlerini sürdürmekte zorlandıklarını göstermiştir (143). Hastalık aynı zamanda yönetici işlevi, problemlere organize yaklaşım geliştirmeyi ve ince motor koordinasyonu etkilemektedir. OUAS bilişsel bozulmayı esasen intermittan hipoksi yoluyla gerçekleştirmektedir (144). Bir kronik epizodik hipoksi hayvan modelinde hipokampus ve kortekste nörodejeneratif değişiklikler olduğu ve bilişsel uzamsal görevlerde performansın azaldığı gösterilmiştir (145). Bazı çalışmalara göre hipokseminin ağırlığı ile nöro-psikososyal bozukluk arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır (146-148). Findley ve arkadaşlarının çalışmasına göre uyku apnesine eşlik eden hipoksemisi olanların olmayanlara göre bilişsel bozulması daha fazladır (149). Uyku fragmentasyonuna bağlı hipersomnolans da nörobilişsel bozulmada rol oynuyor olabilir (150,151).

OUAS ve depresyon arasındaki ilişki tam net değildir. Peppard'ın yaptığı 1408 hastadan oluşan bir kohortun ele alındığı çalışmaya göre hafif uykuda solunum bozukluğu olanların depresyon geçirme riski 2 kat artmaktadır (152). Diğer çalışmalar OUAS ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermemiştir (153,154). McMahon ve arkadaşlarının yaptığı sistematik bir literatür gözden geçirmesinde ise CPAP'ın depresyon üzerinde anlamlı ve pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir (155).

2.1.4.8. OUAS ile Metabolik Sendrom ve Diyabet İlişkisi

OUAS'ın insülin direnci ve tip 2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olduğu geniş popülasyonlu bir çalışma da dahil olmak üzere birçok çalışmada gösterilmiştir (156, 157). Dahası, OUAS'da görülen kronik aralıklı hipoksi pankreatik beta hücrelerinde disfonksiyon ve insülin rezistansı gelişmesinde etkilidir (158). OUAS'da metabolik sendrom gelişmesinde 3 mekanizma ortaya atılmıştır. Bu mekanizmalar; 1) Uykuda azalmanın yol açtığı iştahta bozulmayla birlikte kan şekeri regülasyonunun olumsuz etkilenmesi; 2) Hipoksemi, hiperkarbi ve tekrarlayan arousalların yol açtığı sempatik hiperaktivite sonucunda insülin benzeri büyüme faktörü 1'in hepatik üretiminde azalma; 3) TNF veya interleükin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artması, olarak sıralanabilir (159, 160).

2.1.5. OUAS Tanısı

2.1.5.1. Genel Bilgiler

Öykü ve fizik muayene klinik tanının temel taşlarıdır (Tablo 1). Hastalara noktürnal ve gündüz semptomları sorulmalıdır. Hastanın yanında yattığı kişiyle görüşülmesi uykusu hakkında önemli bilgiler sağlayabilir. OUAS ve kardiyovasküler hastalık arasındaki yakın ilişki göz önünde bulundurulduğunda; sistemik ya da pulmoner hipertansiyonu, metabolik sendromu, kalp yetmezliği veya aritmisi olan bütün bireylerin OUAS açısından sorgulanması gerekir. Hipotiroidizm, akromegali ve Marfan sendromu altta yatan neden olarak her zaman düşünülmelidir.

Gündüz uykululuğunun derecesi anket ve objektif testlerle değerlendirilebilir. Bu konuda en sık kullanılan test Epworth Uykululuk Skalası olup kişinin rutin günlük hayat aktiviteleri esnasında uyuya kalma ihtimalini ölçen bir ankettir (161).

Multiple Uyku Latans Testi (MSLT) ve Uyanıklığın İdamesi Testi uykululuk ve uyanıklığı objektif olarak ölçmede kullanılabilir. İlk test kişinin karanlık bir odada uykuya dalması için kaç dakika gerektiğini ölçer (162). İkinci test kişinin loş bir odada ne kadar süre uyanık kalabildiğini ölçer (163). OUAS şüphesini doğrulamak, ağırlığını belirlemek ve tedaviyi seçmek için objektif uyku çalışmaları gerekir.

Obstrüktif uyku apnesini tanımada kullanılan yöntemlerden birisi uykuda sürekli oksijen satürasyonu ölçümüdür. Bu yöntem ekonomik ve kolay olmasına rağmen yeterince duyarlı veya özgün olmadığından klinik pratikte faydası azdır (164).

Polisomnografi (PSG) tanıda altın standart olarak kalmaya devam etmektedir. Polisomnografi çalışması ile hasta uyurken puls oksimetri, elektroensefalogram, elektrookülogram, nazal ve oral hava akışı, göğüs hareketleri, elektromiyogram ve elektrokardiyogram gibi birçok fizyolojik değişken ölçülebilir. PSG’de ölçülen değişkenler ile solunumsal olaylar aşağıdaki gibi tanımlanmıştır.

Apne: Aşağıdaki her iki koşulun olması apne skorunu karşılar (165).

1. Termal sensör ya da pozitif basınç havayolu basıncı akım sinyalinde $\geq 90\%$ azalma

2. $\geq 90\%$ azalmanın olduğu süre ≥ 10 saniye olması.

Obstrüktif apne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığı (166).

Santral apne: Hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğu (166).

Mikst apne: İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı (166).

Hipopne: Aşağıdaki koşulların hepsinin olması hipopne skorunu karşılar.

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

Obstrüktif hipopne olarak sınıflandırılması için aşağıdaki koşullardan biri yeterlidir (166);

1. Solunumsal olay sırasında horlama
2. Hava akımı kısıtlanmasında giderek artma
3. Solunumsal olay öncesinde var olmayan torakoabdominal paradoks hareket.

Santral hipopne olarak skorlanması için aşağıdakilerden hiçbirinin olmaması gereklidir (166);

1. Solunumsal olay sırasında horlama
2. Nazal akım ve pozitif hava basıncı akım kısıtlamasında giderek artma
3. Solunumsal olay sırasında olan (öncesinde olmayan) torakoabdominal paradoks hareket.

RERA (Respiratory Effort Related Arousal – Solunumsal eforla ilişkili arousal):

Apne ve hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nazal basınç ve PAP akım sinyalinde düzleşme sonrası arousal şeklinde tanımlanmıştır (166).

AHİ (Apne Hipopne İndeksi): EEG ile doğrulanan apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (166).

AHİ'ye göre OUAS hafif (AHİ 5-14), orta (AHİ 15-29) ve ağır (AHİ ≥ 30) olarak sınıflandırılabilir (165, 167).

2.1.5.2. Fizik Muayene

Hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur, asıl amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir.

Fizik muayene; obezite değerlendirmesi, boyun çevresi ölçümü, retrognati, mikrognati, makroglossi ve hyoid kemiğin inferior yerleşimi değerlendirmelerini içermelidir.

OUAS farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalık olduğu için OUAS'lı hastalarda hem hastalığa neden olan faktörlerin tespiti hem de olası tedavi planı açısından farenks muayenesi, Kulak Burun Boğaz (KBB) hekimleri tarafından mutlaka yapılmalıdır (168).

Obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) $>29 \text{ kg/m}^2$), özellikle üst vücut yarısında, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Üst vücut yarısının şişmanlık derecesini gösteren boyun çevresinin erkeklerde 43 cm., kadınlarda 38 cm.'nin üzerinde olması OUAS için iyi bir belirleyicidir. Buna rağmen OUAS %50 oranında obez olmayanlarda da görülebilir (169).

2.1.5.3. OUAS Tanı ve Takibinde Kullanılan Anketler

BERLİN ANKETİ

OUAS toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam üç kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, iki veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin Anketi'ne göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir (Tablo 2) (170).

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ

Epworth Uykululuk Ölçeği gündüz uykululuğunu ya da uyuklamanın yoğunluğunu ölçen, sekiz sorudan oluşan, hastanın kendisinin doldurduğu, subjektif nitelikte bir ankettir (161) (Tablo 3). Her soru hastanın kendisi tarafından sıfır-üç puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder (171).

Tablo 2. Berlin Anketi Soruları ve Değerlendirmesi.

Kategori 1 1. Horlamanız var mı? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum 2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır? a. Nefes alma sesinden biraz fazladır b. Konuşma sesi gibidir c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan) d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan) 3. Horlama sıklığınız nedir? a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman 4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum 5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu? a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman	Kategori 2 6. Uykudan uyandığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz? a. Hemen her sabah (1 puan) b. Haftada 3-4 sabah (1 puan) c. Haftada 1-2 sabah d. Ayda 1-2 sabah e. Hemen hemen hiçbir zaman 7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz? a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman 8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum 9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur? a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman Kategori 3 10. Hipertansiyon veya obezite (beden kitle indeksi >30 kg/m²) a. Evet (1 puan) b. Hayır
Berlin Anketi puanlama yöntemi Anlamalı puan Sonuç Kategori 1 ≥ 3 kategoriden 2 veya Kategori 2 ≥ 2 daha fazlası (+) ise Kategori 3 ≥ 1 yüksek risk Toplam ≥ 2 Yüksek risk ≤ 1 Düşük risk	

Epworth Uykululuk Testi'nin Türkçe Versiyonu:

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuyakalmak anlaşılmalıdır)? Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

Ölçekteki her bir durum için, aşağıdaki ifadelerle karşılık gelen sayılardan, sizin için en uygununu isaretleyiniz.

0- Kesinlikle yoktur

1- Az olasılıkla olur

2- Orta olasılıkla olur

3- Yüksek olasılıkla olur

Tablo 3. Epworth Uykululuk Ölçeği.

Durum	Uyuklama olasılığım			
Oturur durumda ve gazete/kitap okurken	0	1	2	3
Televizyon seyrederken	0	1	2	3
Pasif olarak toplum içinde otururken (Ör: tiyatro veya konferans izlerken)	0	1	2	3
Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğu	0	1	2	3
Öğleden sonralarda uzanınca	0	1	2	3
Birisi ile oturup konuşurken	0	1	2	3
Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken	0	1	2	3
Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken	0	1	2	3
TOPLAM				

Epworth uykululuk testinin Türkçe versiyonu yukarıda gösterilmiştir. 194 sağlıklı kontrol grubu ile uykuya ilişkili solunum bozukluğu olan 150 kişinin karşılaştırıldığı Türkçe validasyon çalışmasında Türkçe versiyonunun gündüz uyku halini göstermede etkin olduğu bildirilmiştir (171).

MSLT ve MWT (Uyanıklığın Sürdürülmesi Testi)'deki gibi bir günlük uykululuğu değil, bir aylık dönemi değerlendirdiği için daha avantajlıdır (172).

STOP -BANG ANKETİ

OUAS tanısında altın standart, polisomnografi (PSG) olmakla birlikte, birçok merkezde bulunmaması, zaman alıcı bir işlem olması ve randevu sürelerinin uzun olması nedeniyle, OUAS şüphesi olan hastaların büyük çoğunluğuna PSG yaptırılmadığı bilinmektedir.

OUAS için geliştirilmiş çeşitli yatakbaşı tarama testleri de bulunmaktadır. Bu testler arasında yer alan STOP-BANG soru formu, sekiz sorudan oluşmakta ve tüm soruları evet-hayır şeklinde yanıtlanmaktadır. Bu tarama testini geliştiren grup önce, dört sorudan oluşan (horlama, gün içinde yorgunluk hali, tanık olunan uyku apnesi ve hipertansiyon) STOP formunu oluşturmuşlardır. Daha sonra, mevcut bu dört soruya dört yeni soru daha eklenerek STOP-BANG formu ortaya çıkarılmıştır. Hem STOP hem de STOP-BANG birer anımsatıcıdır, yani içeriğindeki her bir sorunun önemli sözcüklerinin ilk harflerinin biraraya getirilmesiyle meydana gelirler. STOP testinde kullanılan dört soru, STOP-BANG formundaki ilk dört sorudur.

STOP formunda yer alan dört sorudan en az ikisine “evet” yanıtı verilmesi durumunda OUAS için yüksek risk, daha az soruya “evet” yanıtı verilmesi durumunda OUAS için düşük risk olduğu kabul edilmiştir. STOP-BANG Anketi ise STOP anketine 4 soru daha eklenerek elde edilen ve yine preoperatif değerlendirmede kullanılması önerilen bir ankettir (173).

STOP:

S-Snoring: Yüksek sesle horlamanız var mı?

T-Tired: Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?

O-Observed: Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

P-Pressure: Kan basıncı yüksekliliği nedeni ile ilaç kullandınız mı?

BANG:

B-Body mass index: Beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$

A-Age: Yaş >50

N-Neck circumference: Boyun çevresi $> 40 \text{ cm}$

G-Gender: Erkek cinsiyet

STOP-BANG formundaki sekiz sorudan en az üç tanesi “evet” şeklinde yanıtlandıysa hasta OUAS açısından yüksek riskli (STOP-BANG pozitif), iki ve daha az “evet” yanıtında ise OUAS açısından düşük riskli (STOP-BANG negatif) olarak kabul edilmiştir (173).

Yurtdışında yapılan çalışmalar, OUAS için tarama testi olarak kullanıldığında STOP-BANG testinin, metodolojik geçerliliğe ve doğru sonuç verme özelliğine sahip olduğunu göstermiştir (173). Türk popülasyonuna uyarlanmış bir çalışmada da STOP-BANG’ın özgüllüğünün düşük olmasına karşın duyarlılığının çok yüksek olduğu, OUAS şiddeti arttıkça da duyarlılığının arttığı saptanmıştır (173).

2.1.5.4. POLİSOMNOGRAFİ

2.1.5.4.1. Genel Bilgiler

Polisomnografi (PSG); uykuda solunum bozuklukları için yapılan tanısal bir test olup sadece OUAS değil narkolepsi, uyku ilişkili hareket bozuklukları ve bazı parasomniler için de tanısaldır.

PSG esnasında hastalar değişik monitorizasyon cihazlarına bağlanarak fizyolojik değişkenler kayıt altına alınmaktadır. Fizyolojik anomali paternleri uykuda solunum bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları için tanısal olabilir.

Seçilmiş hastalarda OUAS’ın tanısal değerlendirmesi ev ortamında bir teknisyen katılımı olmadan da yapılabilir. Ev uyku apne testi sadece bazı hastalar için uygun olup diğer uyku bozukluklarından şüphe edilen hastalarda PSG yerine geçmez.

2.1.5.4.2 Endikasyonlar

Erişkinlerde en sık PSG endikasyonu OUAS ve diğer uykuda solunum bozukluklarının tanısının konulması, pozitif havayolu basıncı titrasyonunun yapılması ve halihazırda kullanılan tedavinin yeterli olup olmadığının saptanmasıdır (174). PSG, verilen

tedavinin yeterli olup olmadığını değerlendirmede şüphe varlığında ya da ciddi kilo kaybı ya da artışı olan hastaların tekrar değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Pozitif basınçlı havayolu tedavisi alan hastaların PSG çalışması yapılırken hastalar CPAP maskelerini takarlar. Eğer maske takarken de obstrüktif apne görülürse maskenin basıncı titre edilir. Bu aşamadaki PSG sayesinde hastanın tedavi sonrası başlayan santral uyku apnesi varsa o da tespit edilir. Bu durum özellikle hastanın evindeki CPAP ünitesi santral ve obstrüktif olaylar arasında ayırım yapılamaz ise görülebilir.

Oral aparat kullanan hastalarda aparatı takarken yapılan PSG esnasında obstrüktif apne görülürse hasta uyandırılır ve aparat tekrar ayarlanır.

Cerrahi tedavi uygulanan hastalara da rezidüel obstrüktif apne varlığı ve miktarı açısından operasyondan sonra PSG uygulanır.

PSG ayrıca Cheyne-Stokes solunumu, santral apne, obstrüktif apnesi ve KOAH eşlik eden durumlar ve hipovekilasyon gibi diğer uykuda solunum bozukluklarının tanısında da kullanılır.

PSG'nin diğer bir kullanım endikasyonu seçili hastalarda uykudaki periyodik uzuv hareketi, parasomniler, REM ile ilişkili uyku davranış bozuklukları ve aşırı gündüz uykululuğunun değerlendirilmesidir.

Uyku esnasındaki anormal hareket ya da davranışların ayırıcı tanısına noktürnal epilepsi atakları girdiği durumlarda tipik olarak PSG esnasında süresi uzatılmış elektroensefalogram (EEG) yapılır.

2.1.5.4.3. Hazırlık Aşaması

PSG öncesinde alkol ya da kafein tüketimi altında yatan uyku bozukluğunun doğasını ve ağırlığını değiştirebilir. Mesela alkol OUAS'ın ağırlığını arttırıp uyku yapısını değiştirirken; kafein uykusuzluğa ve uyku fragmentasyonuna neden olur.

Hastaların PSG planlanan gün öğleden sonra ve akşamında kafein almamaları gerekir. Eğer hasta her gece alkol alan bir hasta ise o gün alkolün kesilmesi yanlış negatif bir sonuca yol açabileceği için alkol konusu biraz daha karışıktır. Ancak hastaların o gün de alkol almalarının önerilmesi ne güvenli ne de pratiktir. Eğer hastanın kliniğinde alkolün önemli bir yeri olduğu düşünülüyor ise ev PSG tekniğinden yararlanılabilir.

OUAS'lı olduğundan şüphe edilen hastalar günlük rutin aldıkları ilaçları, uyku ilaçları dahil, almaya devam etmelidirler. Bu ilaçların teknisyen tarafından not alınması sonuçların optimal olarak değerlendirilebilmesi için önemlidir. Eğer hasta benzodiazepin ya da opioid alıyorsa bu ilaçlar da uykuda solunum bozukluğu yaptığından özellikle dikkat edilmeleri gereklidir.

Eğer ciddi uykusuzluğu olan bir hastaya PSG yapılacaksa yeni bir ortamda rahat uyumaları için zolpidem reçete edilmesi önerilmekte olup, ilaç ülkemizde bulunmamaktadır. Zolpidem uyku bütünlüğünü ve kalitesini arttıran bu nedenle PSG kalitesini arttıran ama uyku apnesini de arttırmayan bir ilaçtır (175). Daha önce hiç zolpidem almamış hastalar testten bir gün evvel bu ilacı alıp ilaca karşı kendi yanıtlarını değerlendirmelidirler. Eğer ilacın etkili olduğunu görürlerse PSG yapılacak gece de yanlarında getirmeleri önerilir. İlaç evde iken değil, hasta laboratuvarında iken içilmelidir.

Herhangi bir sedatif alan bir hasta testin tamamlanmasını beklemeden ayrılmak isterse ve test materyalinin üzerinden çıkarılmasını isterse bile sabaha kadar laboratuvarında kalması için özendirilmelidir.

Hastanın gecenin ortasında bir sedatifin etkisi altındayken eve araba sürerek dönmesine izin verilmemelidir. Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) uzatılmış salınlı zolpidem aldıktan sonraki gün de araba sürmekten kaçınmalarını önermektedir.

PSG uykuda solunum bozukluklarında başka bir hastalığın tanısı için kullanılacaksa ilaç protokolü değişmektedir. Narkolepsi açısından PSG sonrasında MSLT ile değerlendirilecek hastaların testten en az bir-iki hafta önce uyarıcıların kesilmesi yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların alınmasını engellemek için gereklidir. Diğer psikoaktif ilaçların da en az iki, mümkünse 4 hafta önce kesilmeleri (eğer hasta için güvenli olacaksa) önerilir. Antidepresanlar REM uykusunu inhibe edebilirler (176).

PSG hakkında endişeli olan bireylerin PSG günü gelmeden evvel laboratuvarında gezmeleri, cihazlar takılırken yanlarında bir aile bireyi ya da arkadaş bulunması, çalışmaya kendi yastıklarını getirmeleri uygun olabilir.

2.1.5.4.4.Polisomnografi Protokolleri

Genel Özellikler

Hastalar PSG sırasında çeşitli izleme cihazlarına bağlanmaktadır (Şekil 1). Uyku odasında olan bir kızılötesi kamera ve ses sistemi sayesinde teknisyen odaya girmeden

hastayı görebilir, duyabilir ve iletişime geçebilir. Ayrıca hastanın kullanabilmesi için bir banyo – tuvalet de bulunmaktadır.

Teknisyen kalp hızı, solunum hızı, oksijen saturasyonu, horlama varlığı/yokluğu/hacmi ve vücut pozisyonunu içeren bilgileri çalışma boyunca kayıt altına alır.

Çalışma CPAP titrasyonunu içerdiğinde teknisyen ilave olarak hangi maskelerin denendiğini ve maskelerin neden değiştirildiğini de kayıt altına alır. Basınç değişiklikleri ve maskeden sızıntılar da gece boyunca kayıt altına alınmalıdır.

Fizyolojik değişkenler dijital olarak bilgisayar sistemine kayıt edilir. Veriler toplandıktan sonra fizyolojik olayları, uyku evrelerini, uyanıklığı tanımlayan teknisyen tarafından manuel olarak skorlama yapılır. Modern sistemler bu konuda teknisyene yardımcı olabilmektedir. Hastanın video görüntüsü polisomnografik kayıtlara kullanılan yazılım tarafından eklenir.

Senkronize video, parasomniler ve diğer hareket bozukluklarının fark edilmesini sağlar. Uyku esnasındaki anormal hareketler kayıt edilmelidir. Anormal hareketlerin tam oluş saati de dokümanite edilmelidir ki bu sayede uykunun hangi evresinde oldukları tespit edilebilir.

PSG çok sayıda veri sağlar. Bu verilerin uyku bozukluklarında eğitimli birisi tarafından yorumlanması önemlidir.

Aşağıdakiler rutin olarak elde edilen verilerdendir (177):

Toplam kayıt süresi: Işıkların söndürülmesi ile ışıklar açılana kadar geçen süre boyunca hastanın monitörize edildiği zamandır.

Toplam uyku süresi: Toplam uyku süresi (TST) dakika olarak; hafif uyku sürelerinin (N1 ve N2), derin uyku sürelerinin (N3) ve REM uyku süresinin toplamıdır.

Uyku etkinliği: Uyku etkinliği yüzde cinsinden toplam uyku süresi/toplam kayıt süresidir.

Uyku evresi yüzdesi: Her uyku evresinin süresinin toplam uyku süresine bölünmesi ile bulunur.

Dakika cinsinden uyku latansı: Işıkların sönmesiyle ilk uykuya dalma arasında geçen süredir.

Uyku evre latansı: Uykunun başlamasından uykunun o evresine ulaşana kadar geçen süredir. Çoğu klinik çalışmada ilk uykuya dalmaya kadar geçen süre ve REM uykusuna kadar geçen süre bildirilir.

Uyanmalar: Uyanmalar tamamen uyanmalardan, 3 saniyelik geçici EEG kaymalarına neden olan daha hafif bir uyku evresine geçme arasındaki bir spektrumu kapsar. Uyanmalar genellikle sayılır, daha sonra total uyku süresine bölünerek her saatlik uyku başına kaç uyanma olduğunu gösteren uyanma indeksi elde edilir. EEG uyanmaları uyku bozulmasının önemli bir ölçüsü olup tedavi yanıtını değerlendirmede bir bazal başlangıç verir.

Apneler: Apne, hava akımının tamamen ya da tama yakın kesilmesidir. Obstrüktif, santral ya da mikst apne olarak üçe ayrılır.

Hipopne, apne kriterini karşılamayacak derecede olan hava akımı azalmasıdır.

Solunumsal çabaya bağlı uyanmalar yani RERA, apne ya da hipopne kriterlerini karşılamayan havayolu değişimleriyle ilişkili uyanmalardır.

Cheyne-Stokes solunumu, hava akımındaki ve solunum çabasındaki birbirini takip eden kreşendo dekreşendo değişikliklerden oluşan bir soluma şeklidir. Hava akımının ve solunum çabasının en az olduğu nokta santral apnedir. Cheyne-Stokes solunumu düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi kardiyak hastalıklar ve nörolojik hastalıklarda görülür.

İndeksler: Polisomnografik verilerden elde edilen indeksler uyku esnasındaki anormal solunum olaylarının frekansını gösterir. Bu indeksler apne indeksini (Aİ), apne-hipopne indeksini (AHİ) ve Solunum Bozulması İndeksini (RDİ) içerir. Bu indekslerin bazal ölçümü, daha sonra da pozitif havayolu basıncı titrasyonu esnasında tekrar ölçümü önemlidir. Bu parametrelerin supin ve non-supin pozisyonlarda REM ve non-REM olarak ölçümü de önemlidir.

Split – Gece Protokolü

OUAS şüphesi kuvvetli olan hastalarda giderek split – gece protokolü yapılması lehine artan bir eğilim oluşmaya başlamıştır. Split – gece çalışması esnasında OUAS tanısı çalışmanın ilk yarısında koyulur; üst havayolu kollapsını engellemek için gereken CPAP basınç miktarı çalışmanın ikinci yarısında belirlenir.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi pratik parametrelerine göre split gece çalışmasının tüm gece tanısal PSG'ye geçerli bir alternatif olması için şu üç kriterin olması gerekir (177):

- İki veya daha fazla uyku saati boyunca saatte 40 ve daha fazla AHİ olması. Eğer tekrar eden uzun obstrüksiyonlarla beraber majör desatürasyonlar gibi OUAS lehine kuvvetli kanıt varsa 20-39 AHİ de kabul edilebilir.

- Pozitif havayolu titrasyonunun üç ve daha fazla saatte yapılması; çünkü obstrüktif olaylar gece ilerledikçe kötüleşebilir.

- REM ve non-REM uykuda; obstrüktif olayların tamamen ya da tama yakın oranda pozitif havayolu basıncı ile elimine edilmesinin PSG ile kayıt edilmiş olması. Apnelerin en çok olduğu supin pozisyonundaki REM uykusunu da içermelidir.

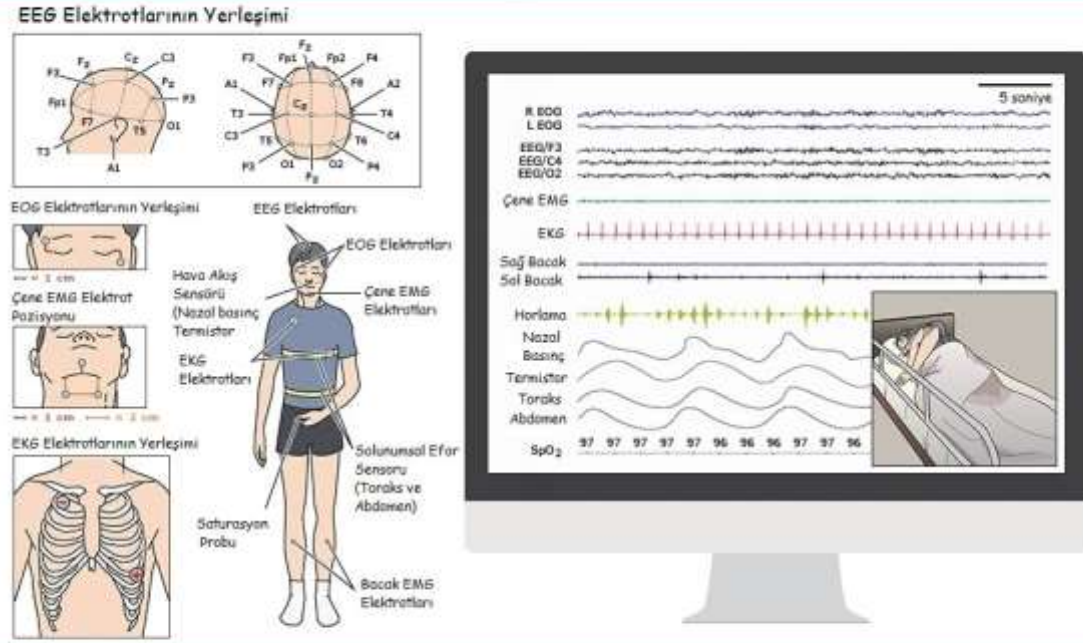
Eğer ikinci ve üçüncü kriter gerçekleşmiyorsa pozitif havayolu basıncının titrasyonu için ikinci bir full gece PSG yapılabilir (177). Hastaya oto titrasyon yapan CPAP cihazı reçete edilerek ikinci full PSG'den vazgeçilebilir. Eğer hastada kısmi (tam olmayan) bir titrasyon yapıldıysa titrasyondan elde edilen veriler oto titrasyon yapan CPAP cihazının basınç aralıklarını ayarlamak için kullanılabilir.

Split-gece çalışmaları hastaların çoğunda tek gecede hem hastalığın ciddiyetini anlamaya hem de doğru CPAP basıncını bulmaya yarar. Bu nedenle maliyet-etkin gözükmetedir. Sağlık bakımı giderlerini azaltır, randevu verme nedenli olan gecikmeleri azaltır ve hastanın uyumunu kötü yönde de etkilemez (178).

Gündüz Çalışmaları

Gündüz PSG'si gece vardiyasında çalışanlar ya da genellikle gece ayakta olup gündüz uyuyanlar için kullanılabilir. Protokol ve süre gece PSG'si ile aynıdır.

Polisomnografi Elektrotlarının Yerleştirilmesi



Figür EEG, EOG, Çene ve Bacak EMG elektrotlarının yerleşimi ve EKG elektrotlarının yerleşimini göstermektedir. EEG beyin dalgası aktivitesini, EOG göz hareketlerini, EMG kas hareketleri ve aktivitesini, EKG kalp elektriksel aktivitesini göstermektedir.

PSG: Polisomnografi; EEG: Elektroensefalografi; EOG: Elektrokulografi; EMG: Elektromiyografi; EKG: Elektrokardiografi

Şekil 1. PSG Elektrotlarının Yerleştirilmesi (179 nolu kaynaktan Türkçeye uyarlanmıştır).

2.1.5.4.5. Polisomnografi Kontrendikasyonları

PSG çalışması için herhangi bir kontrendikasyon bulunmamaktadır. Sadece test esnasında doktor ve hemşire gibi medikal personelin hazır bulunmama ihtimaline karşın hastaların medikal olarak stabil olmaları gerekir. Spinal kord yaralanması olan hastalar için özel ayarlamalar yapılması gerekebilir.

Aktif bir solunum yolu enfeksiyonu ya da her zamankinden fazla miktarda nazal konjesyon ve öksürüğü olan hastaların testi başka bir zamana ertelenmelidir. Benzer olarak yüksek doz opioid ile tedavi edilen akut ağrısı olan hastaların testleri de ertelenmelidir. Kronik stabil dozda opioid alan hastaların ve kronik solunum yolu hastalıkları olan hastaların testlerinin ertelenmesine gerek yoktur.

Pacemakerlar, defibrilatörler ve sol ventrikül asiste cihazları genellikle PSG için bir kontrendikasyon oluşturmazlar ama test esnasında bir hekimin bulunması uygun olur. Halihazırda hastanede yatan hastaların yattıkları servisten uyku laboratuvarına transferleri

için fayda/zarar nosyonuna göre karar verilmesi uygun olur. Bazı hastalarda portable uyku çalışması yapılması daha uygun olabilir.

2.1.5.4.6. Polisomnografi Komplikasyonları

PSG’de komplikasyon görülmesi nadirdir. En sık komplikasyon elektrotların hastanın vücuduna yapıştırılması için kullanılan flastere bağlı gelişen cilt hassasiyetidir. Diğer problemler hastanın laboratuvar ortamında uyuyamaması, ortamı yadırgaması, yatağın ya da elektrotların hastayı rahatsız etmesidir.

Test esnasında tıbben acil bir durum meydana gelebileceği için laboratuvarların gerekli müdahale gereçlerine erişimi olması, personelin bu konuda eğitilmesi ve bir acil durum planının hazırlanması gereklidir.

2.1.5.4.7. Polisomnografi ile Ölçülen Değişkenler

AASM (American Academy of Sleep Medicine)’ye göre tipik bir PSG esnasında aşağıdaki fizyolojik değişkenlerin ölçülüp kayıt altına alınması gereklidir (174):

- Uyku Evreleri

Uyku evrelerinin tespit edilmesinde; global nöral elektroensefalografi (EEG), göz hareketleri (elektrookülogram vasıtasıyla), submental elektromiyografi (EMG) kullanılır. EEG genellikle beynin frontal, santral ve oksipital bölgelerinden yapılır. Submental EMG REM uykusu için tipik olan hipotonik durumu tespit eder, ayrıca istemsiz çene sıkma ve diş gıcırdatmaları tespit etmeye yardımcı olur.

- Respiratuar Efor

Ventilatuar eforu tespit etmede özefagial manometre altın standarttır ama invaziv olduğundan rutin olarak kullanılmaz. Bunun yerine respiratuar indüklenen pletismografi (RIP) ve/veya interkostal EMG kullanılabilir (174).

- Hava Akımı

Hafif solunumsal hava akışı kısıtlılıklarını değerlendirmenin en uygun metodu nazal basıncı ölçen nazal çatal kullanıp inspiratuar ve ekspiratuar hava akışını ölçmektir. Nazal basınç özellikle hipopnelerin tespitinde değerlidir. Nazal basınç ölçerlerin önemli bir kısıtlılığı ağız solunumunu tespit edemiyor olmalarıdır. Bu kısıtlamanın üstesinden gelmek

için genellikle bir termistör eklenir. Termistörler ısı değişikliğini ölçüp ağızdaki hava akışını tespit ederler. Termistörün verisi apneleri tespit etmede kullanılır.

- Horlama Tespiti

Horlama çenenin altına boyna yapıştırılan bir mikrofon yoluyla tespit edilir. Bazı merkezler horlama indeksi hesaplar (saatlik horlama sayısı).

- End-Tidal Karbondioksit Ölçümü

Bazı durumlarda hipo-ventilasyonun belirlenmesinde diğer yöntemlere ek olarak end-tidal karbondioksit monitörü eklenebilir. Bu durum genellikle pediatrik çalışmalarda yaşanır.

- Transkutanöz PCO₂ Monitorizasyonu

Bazı uyku laboratuvarları, seçili hastalarda transkutanöz PCO₂ monitörü uygulamayı seçebilir. Bu yöntem CO₂ için kantitatif bir ölçüm şansı sağlar ancak çeşitli nedenlerle hatalara açık bir yöntemdir. Uyku esnasında hipoventilasyonu değerlendirmede özellikle de oksijen ya da pozitif hava yolu basıncı uygulandığında faydalıdır.

- Oksijen Satürasyonu Takibi

Puls oksimetre ile PSG boyunca oksihemoglobin satürasyonu ölçülür. Sinyal ortalama süresi 3 saniye üzerinde olmamalıdır (174). PSG esnasında yapılan oksihemoglobin satürasyonu ölçümü ile bazal oksihemoglobin satürasyonu, ortalama satürasyon, desatürasyon epizodlarının frekansı, desatürasyon epizodlarının ağırlığı, 90 persentilin altındaki satürasyon süresi tespit edilebilir. Oksijen desatürasyon indeksi (ODİ); bazale göre oksihemoglobin satürasyonunda %3 veya %4 düşmenin saatte kaç kez olduğunu gösteren bir indekstir.

- Elektrokardiyografi

EKG uyku esnasındaki aritmileri tespit etmek için kullanılır. Tek bir modifiye edilmiş DII derivasyonu tercih edilir. Tek bir göğüs derivasyonu ile bu gereksinim karşılanabilir (174).

AASM'ye göre PSG esnasında aşağıdaki fizyolojik değişkenlerin toplanması önerilmektedir (165, 174):

- Vücut Pozisyonu Takibi

Bazı hastalar sadece belli pozisyonlarda uyurken problem yaşarlar; bu nedenle test boyunca vücut pozisyonu (supin, sol lateral, pron) şekilde pozisyon sensörü ve/veya video monitör ile kayıt altına alınır. Ayrıca teknisyen hastanın pozisyonunu ve hastanın ne zaman pozisyon değiştirdiğini de kayıt eder. Eğer yatak başı yükseltilmiş ise teknisyen bunu da not eder ve hastanın evde de yatak başını kaldırıp kaldırmadığını sorarak kontrol eder. Vücut pozisyonunun gözlenmesi ile obstrüktif apne, hipopne veya horlamanın vücut pozisyonuna bağlı olup olmadığı tespit edilir.

- Bacak Hareketleri Takibi

PSG esnasında her iki bacak anterior tibialis kası EMG ile genellikle monitörize edilerek bacak hareketleri kayıt altına alınır. Uyku esnasındaki bacak hareketleri hem izole olaylar olarak hem de uyanmalarla beraber olabilir. Hem bacak hareketlerinin sayısı hem de uyanmaların sayısı kayıt altına alınır ve saatteki sayısı indeks olarak hesaplanır. Diğer değişkenlerle beraber bacak hareketleri indeksi de hastalığın ağırlığını göstermede kullanılabilir.

Kızılötesi sensör kullanan (gece görüş özelliği) 2 yönlü bir iletişim sistemi de hasta ile teknisyen arasında iletişimi sağlamada kullanılır.

2.1.6. OUAS TEDAVİSİ

2.1.6.1. Genel Bilgiler

OUAS tedavisi uzun süreli olan multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavi için davranışsal, medikal ve cerrahi yaklaşımlar vardır. En etkili davranışsal önlem kilo vermektir. Prospektif randomize kontrollü bir çalışmada hafif hastalığı olanların 10,7 kg vermeleri ile AHİ değerinde %40 azalma olduğu gösterilmiştir (180). Orta ve ağır OUAS tanılı obez erkeklere düşük enerjili diyet verilmesini takiben anlamlı klinik düzelme görülen bir başka çalışmada, müdahale sonrası AHİ’de %67 azalma gözlenmiş; en büyük faydalanmanın ağır OUAS hastalarında olduğu gösterilmiştir (181).

Sedanter/obez erişkinlerde egzersizin tek faydası kilo kaybı olmayabilir. Solunum uyarısında artma ve üst havayolunda kas tonusunda stabilizasyon olması da fiziksel egzersizin OUAS üzerindeki faydalarının nedenlerinden olabilir (182). Çoğu hastada CPAP tercih edilen tedavi yöntemidir çünkü semptomları azaltmada çok etkilidir ve hastalığın muhtemel sekellerini engeller.

CPAP uyku esnasında üst hava yolunun kısmi ya da tamamen kapanmasını fiziksel basınç uygulayarak engeller. Polisomnografik çalışmalara göre CPAP hava yolu açıklığını solunumsal siklus boyunca koruyabilir, apne ve hipopne olayını tersine çevirebilir (183).

CPAP horlamayı ve hırıltı veya asfiksi, uykusuzluk, noktüri gibi gece semptomlarını iyileştirir. Gün içinde de iyileşmeler sağlar. Gündüz uyku halini ve algılamayı düzeltir, fiziksel aktiviteyi iyileştirir (184). Trafik kazalarını azaltır. İyileşmeler OUAS'ın değişik ağırlıktaki tiplerinde gözlenir. Dahası CPAP'ın uzun süreli kullanımında kardiyovasküler hastalıkların uzun süreli prognozunda iyileşme gözlenir (185). CPAP tedavisinin belirgin tedavi edici etkisine karşın hastanın tedaviye uyumunu kısıtlayan bazı yan etkileri vardır. Bunlar; maskenin temas ettiği bölgelerde irritasyon, ağrı, döküntü, ciltte kızarma, hava yolunda kuruluk, nazal konjesyon, gözde iltihaplanma, pnömotoraks ve intestinal obstrüksiyon v.b. (186). Sistemik eğitimle beraber ısıtılmış nemlendirme hastanın uyumunu arttırmak için önerilir.

Farenks dilatör kasın tonusunu artırmak amacıyla trisiklik antidepresan, serotonerjik ajanlar; solunum uyarısını arttırmak için metil-ksantin deriveleri ve opioid antagonistleri, havayolu direncini azaltmak için oksimetazolin veya steroidli nazal sprey; farenks yüzey gerilim kuvvetini arttırmak için yumuşak doku lubrikanları kullanılması öne sürülen farmakolojik tedavilerdir (182). Yirmi bir ilacın değerlendirildiği 26 çalışmanın ele alındığı bir sistematik gözden geçirmeye göre, OUAS için herhangi bir sistemik farmakolojik tedaviyi önermek için yeterli kanıt bulunamamıştır (187).

CPAP'dan daha az etkili olmakla beraber mandibula ya da dilin muhafaza altına alınmasına yönelik tedaviler OUAS tedavisinde olumlu sonuçlara yol açmıştır (192, 193). Bu cihazların CPAP'a göre potansiyel avantajları rahatsızlık vermemeleri, gürültü yapmamaları, güç kaynağına ihtiyaçları olmaması ve potansiyel olarak daha az maliyetli olmalarıdır. Oral aparatlar ile CPAP'ın direk olarak karşılaştırıldığı çalışmalarda hastaların genellikle aparatları tercih ettiği görülmüştür (188, 189). Bu nedenle CPAP tedavisini kabul etmeyen hastalarda bu aparatların kullanılması düşünülebilir.

Cerrahi, etkili bir terapötik alternatif olabilir. Uygun hasta seçimi ve cerrahın deneyimi tedavinin başarısı için çok önemlidir. Cerrahi seçenekler anatomik hava yolu obstrüksiyonunu azaltmayı hedef alan birçok işlemi içermekte olup farklı derecelerde invazivliğe sahiptirler. Primer cerrahi tedavi için cerrahi olarak düzeltilebilir ciddi anatomik obstrüksiyonu olan (örneğin; tonsiller hipertrofi, obstrükte faringeal hava yolu)

hafif derecede OUAS olan hastalar değerlendirilmeye alınmalıdır. Sekonder cerrahi tedavi ise PAP tedavisinin yetersiz veya etkili olmadığı veya hastanın PAP tedavisini tolere edemediği veya kabul etmediği durumlarda düşünülmelidir (190). Ek olarak cerrahi tedavi, fonksiyonel veya anatomik obstrüksiyon nedeniyle diğer tedavi yöntemlerinin başarısının etkilendiği durumlarda veya diğer tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırmak için kullanılabilir. Cerrahi tedavi ek hastalığı olan (morbid obezite, ciddi akciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalığı) yaşlı kişilerde rölatif olarak kontraendikedir.

Ağızdan solunum sırasında alt çene aşağı ve arkaya kayar ve dil arkaya doğru yer değiştirir. Ağızdan solunumu engelleyecek herhangi bir nazal cerrahi uykudaki solunum sırasında oluşan negatif basıncı azaltarak etkili olur. Nazal cerrahi uygulaması orta-ağır derecede OUAS olgularında da uygulanabilir. Bazı hastalarda nazal hava yolunun düzeltilmesi CPAP toleransını ve uyuncunu artırır. Nazal septum veya kemik, nazal valf veya rim rekonstrüksiyonu ve türbinektomi, başlıca uygulanan cerrahi yöntemlerdir (190, 191).

Maksillo-mandibuler ilerletme osteotomisi; maksilla, mandibula ve hyoid kemiğe yapışık ön farenks dokularını (yumuşak damak, dil tabanı ve suprahoid kasları) ilerletme yoluyla velo-orofarengeal havayolunu genişletmeyi içeren bir yöntemdir. Bu ameliyat özellikle iskeletsel hipoplazi ve retrognatisi olan hastalar için uygundur (192).

Maksillo-mandibuler ilerletme cerrahisi, polisomnografi parametrelerini düzeltmede diğer cerrahi yöntemlerden daha etkili bulunmuştur. Uyku apne sendromuna yönelik diğer cerrahi tedaviler nadiren OUAS'ı tamamen ortadan kaldırabilir ancak klinik sonuçları ve semptomları azalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir. Üst hava yolu cerrahisi uygulanan hastalarda hava yolunu korumak için ve CPAP kullanamayan, diğer cerrahi tedavilerin ve başka bir tedavi yönteminin uygulanmadığı acil ve ağır durumlarda trakeostomiye başvurulabilir (193).

2.1.6.2. OUAS Tedavisinde Pozitif Hava Akımı Basıncı Modları

OUAS tedavisinde kullanılan iki adet majör PAP modalitesi olup CPAP ve BPAP modaliteleridir (194). Hastaların büyük çoğunluğunda CPAP tercih edilir, çünkü hem CPAP hakkındaki araştırmalar daha çoktur hem de daha kolay ve daha ucuz bir modalitedir. İki modalitenin de otomatik ve sabit titrasyon modelleri vardır.

OUAS Tedavisinde Mod Seçimi

OUAS hastalarının büyük çoğunluğunda sabit CPAP ilk tercih tedavidir. Bunun nedeni etkinliğinin iyi ortaya konmuş olması ve üzerinde yapılan yoğun klinik çalışmalardır (178).

Ev uyku apne testinin (HSAT) geliştirilmesiyle beraber oto titrasyon yapan CPAP daha sık kullanılmaya başlamıştır. Çalışmalara göre sabit CPAP ile benzer etkinliğe ve hasta uyum oranlarına sahiptir ancak biraz daha pahalıdır.

BPAP bazı OUAS hastalarında kullanılabilir ancak nadiren ilk tercih edilecek tedavidir. BPAP ile bir deneme yapılmasından fayda görece hastalar; kronik hiperkapnik solunum yetmezliği CPAP tedavisine rağmen düzelmeyen (obezite hipoventilasyon sendromu hastaları gibi) hastalar, kronik opioid kullananlar, solunumu etkileyen nöromusküler hastalığı olanlardır. Ayrıca OUAS ile santral uyku apnesi birarada olan hastalar ve acil tedavi gereken santral uyku apne hastaları da spontan zamanlı (S-T) mod BPAP tedavisine yanıt verebilirler.

Sabit ya da oto titrasyon yapan CPAP yöntemini tolere edemeyen hastalara da oto titrasyon yapan BPAP yöntemi denenebilir (178, 195, 196, 197).

Sürekli Pozitif Hava akımı Basıncı (CPAP)

- Sabit CPAP

Sabit CPAP solunum siklusu boyunca görece sabit kalan (1-2 cm H₂O) bir PAP düzeyi sağlar. PAP; üst hava yolunu açık tutar, üst hava yolunun uyku esnasında kollabe olmasına ya da daralmasına engel olur. Hasta her nefesini kendisi başlatmak zorundadır ve CPAP düzeyinin üstünde basınç verilmez. Sabit CPAP tarafından uygulanan optimal PAP miktarı titrasyon yoluyla tespit edilir.

- Oto Titrasyonlu CPAP

Oto titrasyonlu CPAP gece boyunca değişen oranda PAP sağlar. Bu değişimler yazılımsal algoritmalar tarafından akım değişikliklerine bakarak yeterli havayolu açıklığı sağlanana kadar basıncın artırılması şeklinde olur (198, 199).

Bir süre boyunca üst hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra basınç üst hava yolunda obstrüksiyon olan düzeye kadar azaltılır. Obstrüksiyon olan düzeyde basınç tekrar artırılır.

Sonuç olarak verilen basınç gece boyunca değişir. Bunun böyle olmasının amacı üst hava yolunun açık kalmasını sağlayan en düşük basınç değerini sağlamaktır.

Bütün bu işlemi yapan yazılım firmadan firmaya değiştiğinden farklı firmaların cihazları arasında performans farkı olabilir. Hatta aynı firma bile yeni yazılım güncellemeleri yaptıkça cihazın performansı değişebilir.

Oto titrasyonlu CPAP eğer ciddi bir hava kaçağı varsa düzgün çalışmayabilir, çünkü hava kaçakları hava akımını değiştirir (199). Hastada santral apne varsa inspiratuar efor yokken üst hava yolunun açık olması da bazı cihazlardaki yazılım kaynaklı sorunlardan dolayı uygun olmayabilir (200).

Daha yeni, oto titrasyonlu akım jeneratörleri (hem CPAP hem BPAP) AHİ'yi, obstrüktif ve santral apne indekslerini kullanım süresinde hesaplayıp ekranında gösterebilir. Ancak bu rakamlar elbette bir uyku laboratuvarında yapılan PSG kadar güvenilir değildir (201).

Oto titrasyon yapan CPAP tedavisinin 3 farklı durumda kullanılması önerilir:

1) Sabit CPAP'ın bütün uyku evrelerinde ve bütün yatış pozisyonlarında aynı basıncı vermesini tolere edemeyen hastalar. Bu hastalarda oto titrasyonlu CPAP kullanılırsa hasta sırtüstü yatarken ve/veya REM uykusunda cihaz daha yüksek basınç verir; diğer durumlarda daha az basınç verir. Bu da hastanın tolerasyonunu artırır.

2) Alkol alan, alerji ya da üst hava yolu enfeksiyonuna bağlı nazal konjesyonu olan, kilosunda fazla değişimler olan ve REM uykusunda ve/veya sırtüstü yatarken daha yüksek basınca ihtiyaç duyan hastalar.

3) OUAS tanısı alan ancak CPAP titrasyonu değişik nedenlerle geciken hastalar.

Komplike olmayan orta-ağır OUAS tanısı olan hastalarda, sabit ya da oto titrasyonlu cihaz kullanılmasının etkinlik ya da hasta uyumu açısından çok az farkı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (202-207). Bu konuyu değerlendiren meta-analizlere göre oto titrasyonlu CPAP ve sabit CPAP AHİ'yi eşit oranda iyileştirmiştir (202, 204, 205). Hasta uyumu ve gündüz uykululuğu, oto titrasyonlu CPAP ile çok hafif miktar daha iyi bulunmuş, ancak bunun klinik önemi net olarak gösterilmemiştir.

Venelle ve ark. tarafından yapılan, en büyük bireysel çalışmalardan birinde, daha önce tedavi almamış 200 OUAS hastası randomize olarak 2 gruba ayrılıp; bir gruba oto

titrasyonlu CPAP diğer gruba sabit CPAP verilmiştir (206). Çalışma 6 hafta boyunca sürmüş, OUAS tanımı olarak gündüz uykululuğunun olması ve AHİ indeksinin saatte 15'den fazla olması şart koşulmuştur (ortalama AHİ indeksi 33). Çalışma sonucunda hastaların cihaz tercihleri arasında anlamlı fark bulunmamış ancak oto titrasyonlu CPAP kullanan hastalar subjektif olarak daha az gündüz uykululuğu bildirmişlerdir (Epworth Uykuluk İndeksi 9,5'e karşı 10,0) Ayrıca hayat kalitesinde, objektif uykululuk ölçümlerinde veya psikomotor testlerde anlamlı fark gösterilmemiştir.

Oto titrasyonlu CPAP ile yapılan çalışmaların çoğunda belirli hasta grupları çalışmaya alınmadığından bu gruptaki hastalarda oto-CPAP kullanılmadan önce iyi düşünülmelidir. Konjestif kalp yetmezliği, KOAH, santral uyku apnesi sendromları, obeziteyle ilişkili hipoventilasyon sendromları olan, kronik opioid kullanan, solunumu kısıtlayan nöromusküler hastalıkları olan hastalara oto titrasyonlu CPAP reçete edilmeden önce dikkatle düşünülmelidir (208).

Komplike olmayan, orta-ağır OUAS hastaları OUAS tanısı HSAT ile koyulduktan sonra oto titrasyonlu CPAP ile tedavi edilebilirler (209). Titrasyon çalışması yapılmaksızın oto titrasyonlu CPAP verilen hastaların eğer klinikleri düzelmezse uyku laboratuvarında yatırılarak PAP titrasyonu yapılması önerilir.

Bi-level Pozitif Hava akımı Basıncı (BPAP)

Bilevel BPAP cihazı inspirasyon ve ekspirasyonda farklı miktarda PAP uygular. İnspirasyon sırasında cihazın uyguladığı basınca inspiratuar pozitif hava akımı basıncı (IPAP); ekspirasyon cihazında uyguladığı basınca ekspiratuar pozitif hava akımı basıncı (EPAP) denir. BPAP'ın cihaz markası ismi olan BİPAP ile aynı şey olmadığına dikkat edilmelidir.

EPAP bariz obstrüktif apneleri baskılamada etkiliyken; IPAP obstrüktif hipopneleri, uyanma ile ilişkili solunum çabasını ve horlamayı önlemede etkilidir.

IPAP'dan EPAP'ı çıkardığımızda elde ettiğimiz rakama basınç desteği (PS) denir. Örneğin IPAP 15 cm H₂O, EPAP 5 cm H₂O ise PS 10 cm H₂O dur. PS ne kadar büyükse tidal volüm de o kadar artar. Yoğun bakım hastalarında ventilatör desteği verilirken bu durum faydalıdır.

Hastalara tipik olarak spontan mod BPAP (BPAP-S) akım jeneratörü verilir. Bu cihaz sadece hastanın solunumsal çabası olunca nefes sağlar. Hem hasta tarafından başlatılan

solunuma hem de yedek nefes vermeye ayarlanmasına spontan – zamanlı (ST) modu denir. Sadece yedek nefeslere izin verirse de zamanlı (T) modu denir. ST modu OUAS hastalarına eğer tedaviyle indüklenen santral uyku apneleri varsa ya da obstrüktif ve santral olayları beraber yaşadıkları PSG esnasında gösterilmiş ve titrasyon sırasında da devam ediyorsa önerilir. T modu nörolojik veya nöromüsküler hastalığa bağlı hipoventilasyonu ya da santral uyku apnesi olan hastalara önerilir.

Sadece OUAS'ı olan hastalarda BPAP ile yapılan çalışmalar CPAP kadar çok olmasa da muhtemelen sonuçları aynı olacaktır. OUAS hastalarında BPAP'ın etkinliği çalışmaları ağırlıklı olarak OUAS ile obezite hipoventilasyon sendromu birlikte olan hastalarda yapılmıştır.

Hava yolunu açık tutmak için gereken ortalama basınç miktarı BPAP ile CPAP'dan daha düşüktür, ancak BPAP'ın bu üstünlüğünü araştıran randomize çalışmalarda hasta uyumunun ve diğer sonuçların daha iyi olmadığı gösterilmiştir (197, 210, 211).

Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Miktarının Belirlenmesi

Optimal PAP değeri titrasyon yolu ile saptanır. Titrasyon yapmaktaki amaç; hasta için kabul edilebilir PAP değerini bulmak, uyku esnasında üst havayolu akımındaki kapanmayı engellemek, uyku bütünlüğünü sağlamak ve uyku boyunca kabul edilebilir bir oksihemoglobin saturasyonu sağlamaktır (212).

Oto titrasyon yapan bir cihaz kullanılırsa basınç aralıkları seçilmelidir. OUAS ve santral uyku apnesi beraber olan bir hastada, adaptif servo ventilasyon tipinde oto titrasyon yapan BPAP cihazı gerekir. Bu durumda zirve inspiratuar akım ya da dakika ventilasyondan (cihaz üreticisine göre değişir) hangisinin seçileceğine karar verilmelidir. İkinci karar verilecek değişken, sabit yedekleme hızı ya da otomatik yedekleme hızları içinden hangisinin seçilmesi gerektiğidir.

Sabit CPAP için gereken optimal ayarlar geleneksel olarak cihazın kullanıldığı bir PSG seansında yapılır. Düşük bir düzey (4 cm H₂O gibi) ile başlanarak 1-2 cm H₂O miktarında yavaşça artırılarak üst hava yolu obstrüksiyonun elimine edildiği değer elde edilene kadar ayar yapılır. Her basınç değerinde en az 5 dakika beklenmelidir. Üst hava yolu obstrüksiyonunu engelleyen en az basınç değeri sabit CPAP değeridir. Üst hava yolu obstrüksiyonunun kanıtları horlama, apne, hipopne, solunum eforu ile ilişkili uyanmalar ve/veya epizodik oksihemoglobin desaturasyonu gerçekleşmesidir. Optimal titrasyon

basıncı demek için solunum olaylarının sayısı ideal olarak supin REM uykusunu içeren dönemde en az 15 dakika süren bir periyod boyunca saatte 5'ten az olmalı ve çok az ya da hiç spontan uyarılma ya da uyanma olmamalıdır (212, 213). Sabit CPAP kullanmayı planlayan hastalar için optimal sabit basınç değerlerini saptamada oto titrasyon yapan CPAP yazılımı kullanılabilir. Erişkinler için önerilen maksimum PAP düzeyi 20 cm H₂O olup, bu seviyedeki bir basınçla bile üst havayolu obstrüksiyonu olan hastalar için BPAP'a geçiş düşünülmelidir. Bazı hastalar 25 cm H₂O'ya kadar yüksek basınçları tolere etseler bile CPAP cihazlarının çoğunluğu bu kadar yüksek bir basıncı tolere edemezler.

Oto titrasyon yapan CPAP reçete edilen hastaların klasik bir laboratuvar titrasyonuna ihtiyaçları olmayabilir. Ancak bazı durumlarda buna ihtiyaç duyulabilir.

BPAP titrasyonu, CPAP'dan farklıdır, çünkü iki ayrı PAP düzeyi ayarlanmalıdır; IPAP ve EPAP. Daha önceden titrasyon yapılmamış hastalarda başlangıç için IPAP 8 cmH₂O, EPAP 4 cmH₂O olarak ayarlanır. Daha sonra her basınçta en az 5 dakika bekleyecek şekilde basınçlar her defasında 1-2 cm H₂O olacak şekilde arttırılır. Bu ayarlama belirgin obstrüktif apneler engellenene kadar devam eder. Bundan sonra ise sadece IPAP, obstrüktif hipopneler, solunumsal çabayla ilişkili uyanmalar ve horlama elimine edilene kadar arttırılır. Daha önceden CPAP ile titrasyon yapılan hastalarda başlangıç EPAP olarak CPAP titrasyonunda obstrüktif apneleri engelleyen rakam kullanılabilir. IPAP ise bu basınçtan 4 cm H₂O daha yüksek olarak ayarlanabilir. En az önerilen IPAP- EPAP farkı 4 cm H₂O, en çoğu da 10 cm H₂O'dur. Bir kez kısmi ve tam üst havayolu obstrüksiyonu engellendikten sonra eğer ilave ventilasyona ihtiyaç varsa tek başına IPAP arttırılır. Önerilen en yüksek IPAP değeri erişkinler için 30 cm H₂O'dur (212).

Sabit CPAP ve BPAP'ın manuel titrasyonu laboratuvar ortamında PSG ile yapılmalıdır. Bu sayede obstrüktif ve santral apne mekanizmaları, hipopneler, solunum eforu ile ilişkili uyanmalar ve horlama tespit edilebilir. Sabit CPAP titrasyonu tüm gece, split gece ya da evde oto titrasyon yapan bir CPAP cihazı ile yapılabilir. BPAP titrasyonu daha kompleks olduğundan asla evde tek başına hasta tarafından yapılmamalıdır (178).

PAP titrasyonu split gece tekniği ile de yapılabilir. Split gece tekniğiyle PAP titrasyonu yapılmadan önce, birçok otorite en az iki saatlik bir tanı koyma aşaması olmasını ve titrasyona geçmeden evvel AHİ indeksinin en az 40 ve daha yukarısında olmasını önermektedir (178). Ancak AASM rehberlerine göre AHİ indeksi bu kadar yüksek değilse, örneğin 20-40 arasında ise klinisyen kanaatine göre split gece titrasyonu da yapılabilir.

Klinisyenin bu konuda kanaatini oluşturmada daha eski bir AASM pratik parametresinde geçen “tekrar eden uzun süren obstrüksiyonlar ve major desatrasyonlar” önermesi bir örnek olabilir (165). Bütün bunlara rağmen günlük pratikte AHİ 20 kadar düşük bir değerde olan hastalara bile split gece titrasyonu sıklıkla yapılmaktadır. Ancak yeterli bir titrasyon için en az üç saatlik PSG süresi ayrılmalıdır (214).

Oto-titrasyon yapan cihazlarla evde de titrasyon yapılabilir. Ev titrasyonu için genellikle minimum 5 cm H₂O, maksimum 20 cm H₂O basınçları çoğu hastada yeterli olmaktadır. Zamanın %90-95’inde (cihaz modeline göre) st hava yolu obstrüksiyonunu engelleyen basınç düzeyi sabit CPAP için ayar kabul edilir. Oto-titrasyon yapan cihazların bulunduğu AHİ değerinin laboratuvarda yapılan PSG alışması ile bulunan AHİ değerini tam olarak yansıtmadığına dikkat edilmesi gerekir. Yapılan çalışmalara göre AHİ görece yüksek ya da 10’dan az olduğunda iki yöntem arasında sonuç farkı en az olmaktadır (201, 215).

Öte yandan ev titrasyonunun laboratuvarda yapılan tüm gece titrasyonları kadar etkili olduğunu gösteren birçok randomize çalışma vardır (216-219). Bu çalışmalardan birinde OUAS tanısı olan 200 hasta değerlendirilmiş olup iki gruptan birinde PSG ile bir gece boyunca laboratuvar ortamında sabit CPAP titrasyonu yapılmış, öteki gruba ev ortamında 3 gece boyunca oto titrasyon yapan CPAP cihazı ile titrasyon yapılmıştır. Her iki grup üç ay boyunca takip edilmiş, bu üç ay sonunda iki grup arasında hayat kalitesi, gündüz uykululuğu ya da CPAP kullanım süresi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (216).

Hasta Uyumunu Etkileyen Faktörler

Hasta uyumu da tedavi için elbette çok önemlidir. Örneğin en rahat maske, yüze en iyi oturan maske değildir. Aynı şekilde en iyi oturan maske de rahat maske olmayabilir (212). Bu nedenle hastalarda optimal PAP miktarı belirlenirken birden çok maske denemeleri gerekir.

Nazal konjesyon önemli bir problem olup PAP tedavisinden önce de bulunabilir ya da PAP tedavisi ile artabilir. Nazal konjesyon olması halinde hava akımı direnci daha yüksek olup bu da burundan rahat nefes almayı ve hastanın tedaviye uyumunu kötü yönde etkiler. Eğer hastada nazal konjesyon, kuruluk, epistaksis veya rinit varsa ısı-nemlendirme nitesi ekleme, nazal tuzlu-su lavajı, antihistaminik, nazal steroid veya oronazal maske kullanımı yararlı olabilir (220).

Klostrofobik hastalar nazal yastıkları diğer ara yüzlerden daha az rahatsız edici bulurlar. Alternatif olarak hastanın maskeye alışmasını sağlamak için gündüz kitap okurken, televizyon izlerken günden güne artan sürelerle maskeyi takmaları söylenebilir. Bu işleme desensitizasyon denmektedir (221).

Bıyık ya da sakalı olan erkek hastalar nazal maske veya tüm yüz maskeleri ile aşırı kaçak yaşayabilirler. Bu durumda nazal yastıklar kullanılabilir.

Her ne kadar uyku hijyeni için iyi olmasa da bazı hastalar yatakta televizyon izlemek ya da kitap okumak isteyebilirler. Bu hastalarda nazal yastıklar görüşü daha az engellediğinden tercih edilebilir.

Bazen de hastanın basınçla ilgili problemleri olabilir. Bu gibi durumlar; 1–2 cm H₂O basınç azaltma veya artırma, rampa basıncı ekleme, BPAP, APAP ve esnek PAP tedavisine geçme, kilo verme veya sırtüstü yatmayı engellemek için tenis topu kullanmak yoluyla basıncı azaltma ile düzeltilebilir. Yeni maskelerin geliştirilmesi ve ısı-nemlendirme ünitelerin kullanımı ile sorunlar azalmaya başlamıştır (220).

2.2. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ (EK 1)

Kronik akciğer hastalığı olan kişilerde egzersiz kapasitesi ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılan bir egzersiz testidir. Bu testin özelliği kişinin kendi hızında yürümesine, gerektiğinde durması ve oksijen kullanımına izin vermesidir. Uygulaması kolay, iyi tolere edilebilen bir egzersiz testidir (10).

Sağlıklı kişiler 400-700 metre (m) arasındaki mesafeleri altı dakikada yürüyebilir. Altı DYT sonuçları ile hastane yatışları ve mortalite artışı korelasyon gösterir. KOAH olanlarda 6 DYM'nin <350 m olmasının mortalite artışıyla ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. KPET ile karşılaştırıldığında kademeli artan yük testlerine göre 6 DYT'de pik yanıtların ilk üç dakikada çıktığı ve daha sonra stabil kaldığı gösterilmiştir.

2.2.1. Testin Uygulama Şekli

Kapalı alanda 30 m uzunluğundaki koridorda uygulanır. Altı dakika boyunca hastanın yürüdüğü mesafe, oksijen satürasyonu, kalp hızı, dispne şiddetindeki değişim kaydedilir. Bunun için teste başlamadan önce oksijen satürasyonu, kalp hızı, kan basıncı ve Borg skalasına göre dispne düzeyi kaydedilir. Aynı parametreler test süresince ölçülür. Hasta test boyunca düz zemin üzerinde yürüyebildiği kadar yürümelidir. Test boyunca hastaya standardize edilmiş komut ve teşvik cümleleri kullanılmalıdır (10). Ayrıca testin

ilk uygulamasından sonra öğrenme etkisinin ikinci testte artış oluşturmaları göz önüne alınarak deneme testi yapılması önerilmektedir. Her iki test arasından daha iyi olan test dikkate alınmalıdır (222).

2.2.2. Testin Güvenilirliği

Komplikasyonlar açısından test güvenlidir. Şimdiye kadar yapılan çalışmaların ikisinde test sırasında komplikasyonlar gelişmiştir. İlk çalışmada 741 hastanın 43'ünde (hastaların %6'sı) advers olaylar görülmüştür. En sık advers etki olarak %80'in altında olacak şekilde desatürasyon (43 hastanın 35'inde) ortaya çıkmıştır. Kırk üç hastadan birinde göğüs ağrısı, birinde taşikardi gözlenmiştir. Uzun dönemde herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir (223). Diğer bir çalışmada ise hastaların tolere edemediği semptomlar gelişmiştir. Test sırasında hastaların %58'inde desatürasyon saptanmıştır (<%80). Bir hastada atriyal taşikardi görülmüş, hiçbir hastada klinik olarak anlamlı sayılacak ve tedavi gerektirecek aritmi gelişmemiştir (224).

2.2.3. Test ile Ölçülen Parametreler

- Oksihemoglobin Satürasyonu:

Test sırasında puls oksimetre ile kaydedilen en düşük oksijen satürasyonu hastalığın ağırlığını ve gidişatını belirleyen önemli parametredir. Egzersizin tetiklediği desatürasyonun klinik önemi, günlük fiziksel aktivitenin bozulmasıyla ve kötü prognozla ilişkili olmasıdır (225, 226).

- Kalp Hızı:

İnterstisyel akciğer hastalığı olanlarda ve pulmoner HT'si olanlarda yapılan 6 DYT'nin ilk dakikasında ölçülen kalp hızındaki azalma artmış mortalite ile ilişkilidir (227-229).

Yine de 6 DYT sırasında saptanan kalp hızları ile kronik solunumsal hastalıkların gidişatı arasında evrensel kabul görmüş bir bağlantı yoktur.

- Dispne:

Altı DYT esnasında görülen dispne, günlük yaşamdaki egzersiz kısıtlamasının yol açtığı etkinin ve egzersiz kısıtlamasının fizyolojisinin önemli bir belirleyicisi olabilir (230-235). Altı DYT sırasında modifiye Borg Dispne Skalası ile hesaplanan dispne skorları, 15 sıralı dispne skalası ve visuel analog dispne skalasına göre daha güvenilirdir (236).

- Özel Yorgunluk:

Kronik solunumsal hastalığı olanlarda yorgunluk, kas ve genel güçsüzlük için yaygın bir göstergedir. KOAH olanlarda 6 DYT sırasında yaşlı sağlıklı bireylere nazaran daha fazla yorgunluk gözlenir (237).

Altı DYT'nin başlangıcında ve sonunda hastaların belirtmiş olduğu yorgunluk güvenilir bir skala olan Borg skalası kullanılarak sıklıkla ölçülür (238).

Altı DYT'nin primer sonlanım noktası olan 6 DYM her testin sonunda kaydedilmelidir. Oksijen satürasyonu ve kalp hızı test süresince sürekli olarak ölçülmelidir. En düşük SaO₂ değeri ve testin sonundaki kalp hızı kaydedilmelidir. Bu ölçümlerin yapılması test sonucunu etkilemez.

Test esnasında oksijen satürasyonu %80'in altına indiği zaman test sonlandırılmalıdır. Dispne ve yorgunluk testin başında ve sonunda ölçülmelidir.

2.2.4. Altı DYT'nin Anlamlılığı

Metaanalizlerde 6 DYM'de 38 ile 78 m arasında değişiklik olması istatistiksel olarak yüksek oranda anlamlı kabul edilmiştir (9).

2.2.5. Testi Etkileyen Faktörler

Hastanın yaşı, cinsiyeti, ırkı, kilo ve boyu, yaşına göre beklenen kalp hızı testin sonucunu etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle testin sonucunu etkileyen faktörlerin yer aldığı popülasyon bazlı referans denklemler geliştirilmiştir. Bu denklemlerden en çok kullanılan Enright-Sherrill Formülü'dür. Bu formül ile kişinin beklenen 6 dakika yürüme mesafesi, yaş, cinsiyet, VKİ verileri kullanılarak hesaplanır (239). Bu formül aşağıdaki gibidir:

Erkek cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1140 - (5,61 \times \text{VKİ}) - (6,94 \times \text{yaş})$

Normal mesafenin alt limiti: Beklenen 6 dakika yürüme mesafesi-153 metre

Kadın cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1017 - (6,24 \times \text{VKİ}) - (5,83 \times \text{yaş})$

Normal mesafenin alt limiti: Beklenen 6 dakika yürüme mesafesi-139 metre

Yürünen mesafe

$$\% \text{ Beklenen 6 DYM} = \frac{\text{Yürünen mesafe}}{\text{Beklenen yürüme mesafesi}} \times 100$$

Beklenen yürüme mesafesi

2.2.6. Uygulama koşulları

- Ortam Seçimi:

Testin yapılması için uygun sıcaklık ve havalanma koşulu sağlanmalıdır. Acil bir durum halinde müdahale için ulaşım kolay olmalıdır.

Testi yaptıran kişinin basit yaşam desteği sertifikası olmalıdır.

- Hasta Uygunluğu:

Testin yapılmasına kontrendike olan durumlar kardiyopulmoner egzersiz testi için olanlar ile benzerdir. Kesin ve rölatif kontrendikasyonlar Tablo 4'te belirtilmiştir (10). Stabil anjina kesin kontrendikasyon oluşturmaz ancak tedavi başladıktan sonra ve kurtarıcı nitrat tedavisi hazır edildikten sonra test yapılmalıdır.

- Hasta Hazırlığı:

Hastalar yürüyüş için konforlu kıyafetler ve rahat ayakkabı giymelidir. Testten en az 2 saat öncesine kadar ağır egzersiz yapmamalı, fakat olağan tedavilerini uygulamalıdır.

- Oksijen Kullanımı:

Hasta uzun süreli oksijen tedavisi kullanıyorsa standart miktarda oksijen uygulanmalıdır. Oksijen sabit hızda verilmelidir.

- İlaçlar:

Hastalar tüm ilaçlarını almalıdır. İlacın tipi, dozu ve alınma zamanı kaydedilmelidir. KOAH olanlarda bronkodilatör tedaviler alındıktan sonra yürüme mesafesi ve dispne skalasında kaydedeğer iyileşme gözlenir. 6 DYT için bu iyileşme klinik olarak anlamlı değildir.

Tablo 4. Altı DYT İçin Kontrendikasyon Oluşturan Durumlar.

KESİN KONTRENDİKASYONLAR	RÖLATİF KONTRENDİKASYONLAR
Akut miyokard infarktüsü (3 ve 5. günler)	Sol ana koronerde darlık veya benzeri durumlar
Anstabil anjina	Orta derecede kalp kapağı stenozu
Hemodinamik bozukluk ve semptoma yol açan kontrolsüz aritmiler	Ağır ve tedavi edilmemiş hipertansiyon (sistolik> 200 mm Hg, diastolik> 120 mm Hg)
Senkop	Taşiaritmi ve bradiaritmiler
Akut endokardit	Yüksek derecede atriyoventriküler blok
Akut miyokardit veya perikardit	Hipertrofik kardiyomiyopati
Semptomatik aort stenozu	Ciddi pulmoner HT
Kontrolsüz kalp yetmezliği	İleri veya komplike gebelik
Akut pulmoner emboli veya infarktüs	Elektrolit anormallikleri
Alt ekstremitelerde trombus	Yürümeyi engelleyen ortopedik bozukluk
Dissekan anevrizma şüphesi	
Kontrolsüz astım	
Pulmoner ödem	
Oda havasında SaO ₂ 'nin %85' in altında ölçülmesi	
Akut solunum yetmezliği	
Akut non-kardiyopulmoner bozukluk (Egzersiz performansını etkileyen enfeksiyon, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz v.b.)	
Kooperasyonu kısıtlayıcı mental bozukluk	

- Ölçümler:

Hastalar başlama pozisyonuna yakın olan sandalyede durmalıdır. Kesin ve rölatif kontrendikasyonlar Tablo 4'te sıralanmıştır. Puls oksimetreyle SaO₂, kalp hızı; başlangıç için kabul gören bir skala ile dispne ve yorgunluk ve kan basıncı yakın zamanda ölçülmemişse bakılmalıdır (10).

- Testin Hemen Öncesinde Yapılacaklar:

Testi yaptıran kişi standart talimatlar kullanır (Tablo 5). Hasta başlama çizgisinde hazır bulunmalıdır. 6 DYT için hasta yürümeye başlar başlamaz zaman ölçer çalıştırılır.

Puls oksimetre, SaO₂ ve kalp hızının sürekli ölçümü için kullanılmalıdır.

Testi yaptıran kişi hastayı hızlandırmamalıdır. Ancak test sırasında ve bitiminde SaO₂ takibi için hastanın arkasında yürümelidir.

Tablo 5. Altı DYT Esnasında Kullanılan Standart Talimatlar

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">- Altı DYT'nin amacı 6 dakika boyunca çok defa yürümektir. İşaretlediğimiz noktalar arasında 6 dakika yürüyeceksiniz.- Her bir dakikada bir, süreyi size bildireceğim. Altı dakika süresi tamamlanınca bulunduğunuz yerde durmanızı söyleyeceğim.- Altı dakika yürüyüş için oldukça uzun bir süre. Bu yüzden bu süre zarfında gayret sarfedeceksiniz. Yorulursanız, yavaşlayabilir, durabilir, dinlenebilirsiniz.- Ancak gücünüzü topladıktan sonra yürümeye tekrar başlayabilirsiniz.- Altı dakika boyunca olabildiğince çok yürüyeceğinizi unutmayınız. Ancak koşmayacaksınız.Sormak istediğiniz herhangi birşey var mı? |
|---|

- Testi Hemen Sonlandırmak Gerektiren Durumlar:

Hastaların yürümesini engelleyecek ve testin sonlandırılmasını gerektirecek semptomların sorgulanması önemlidir. Genellikle hastaların tariflediği performansı kısıtlayan ve egzersi sonlandırmak gerektiren yakınmalar dispne ve yorgunluktur.

Altı DYT protokolünde, SaO₂ %80'in altına indiği zaman test sonlandırılmalıdır. Çünkü bu değerin altında yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Testi sonlandırmak gerektiren diğer durumlar: göğüs ağrısı, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları, sendeleme, terleme ve aşırı soluk görünümüdür. Test sonlandırılırsa, hasta sandalyeye oturmalı ya da

sırtüstü uzanmalıdır. Kan basıncı, kalp hızı, SaO₂ bakılmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Uygun oksijen tedavisi verilmelidir.

- Testin Tekrarlanması

Test sonuçları her seferinde farklı ölçülür. Bu nedenle iki test yapılmalıdır. Aynı günde, en az 30 dakika arayla yapılmalı ve 2. ölçümde de kalp hızı ve SaO₂ bakılmalıdır.

- Kalite Teminatı

Testin kurallarının ve koşullarının uygulanması sonuçların kalitesinden emin olmak için önemlidir. Testin aynı kişi tarafından yapılması ve açık yönlendirmeler yapılması gereklidir.

2.2.7. Test Protokolü

- Plan

Altı DYT düz doğrultuda ve kalabalık olmayan bir alanda yapılmalıdır. Genel görüş ile belirlenmiş referanslara göre yürüyüş istikameti 30 m ve üzerinde olmalıdır (9). Dönüş çizgisi hastaların kolay anlayabileceği, net görülecek şekilde belirlenmelidir.

- Teşvik

Hastalar 60 saniyede bir standart ifadelerle yüreklendirilmelidir (Tablo 6). Başka bir yüreklendirici cümle ya da ifade kullanılmamalıdır. Hasta yürümeyi durdurursa, zaman ölçer durdurulmamalıdır. Hastanın tercih ettiği şekilde durmasına ya da oturmasına izin verilmelidir. Hasta durduğu zaman standart yüreklendirici cümleler her 30 saniyede bir söylenmelidir (Tablo 6). Yürümeyi durdurma ve tekrar başlama zamanı kaydedilmelidir.

Tablo 6. Altı DYT İçin Standart Teşvik Cümleleri.

1. Dakika sonunda:	İyi gidiyorsunuz. Beş dakikanız kaldı.
2. Dakika sonunda:	Aynen devam edin. Dört dakikanız kaldı.
3. Dakika sonunda:	İyi gidiyorsunuz. Süreyi yarıladınız.
4. Dakika sonunda:	Aynen devam edin. Sadece 2 dakikanız kaldı.
5. Dakika sonunda:	İyi gidiyorsunuz. Bir dakikanız kaldı.
6. Dakika sonunda:	Lütfen burada durun.
Eğer hasta testin herhangi bir anında durmuş ise her 30 saniyede bir (SaO ₂ %85 üzerindeyse):	Lütfen yapabileceğinizi hissettiğinizde yürümeye başlayın.

- 6 DYT Performans Kayıtları

Primer sonlanım 6 DYM'nin kaydedilmesidir. Tur sayısı ve kalan turdaki alınan mesafe kaydedilmelidir. Eğer hasta durmuşsa toplam durma süresi, durma sayısı ve ortalama yürüme hızı kaydedilmelidir.

Altı DYM'nin yaşa göre beklenen değeri kaydedilmelidir. Bunun için kullanılan referans değerler vardır.

En düşük SaO₂ değeri ve test sonu kalp hızı ve testin başında ve bitimindeki semptom skorları kaydedilmelidir. Verilerin girilebileceği örnek formlar geliştirilmiştir (EK 1).

2.3. OUAS ve ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Egzersiz toleransı 6 DYT ile ölçülebilir. Ayrıca bu test ile kardiyorespiratuar sistem ve kas zinciri değerlendirilir. Altı DYM ile maksimal performans ve fiziksel aktivite arasında güçlü ilişki vardır. Ayrıca bu testin sonuçları ile konjestif kalp yetmezliği, KOAH, PHT ve İAH gibi hastalıkların mortalitesi ve hastalık derecesi ilişkili bulunmuştur (9,10). KOAH hastalarını kapsayan 14 araştırmanın 13'ünde (%93) 6 DYM ne kadar kısa saptanmış ise mortalite o kadar artmış olarak saptanmıştır. Altı DYT sağkalımı ve hastaneye yatışları öngörmede mekik testlerine göre daha kullanışlıdır (9).

Kronik hastalıkların takibinde 6 DYM kullanışlı bir testtir. Tedavi sonrasında önceki mesafeye göre en az 30 m değişiklik olması tedavi açısından anlamlılık arz eder (9).

OUAS'ın kalp akciğer sistemindeki etkilerinin değerlendirilmesi önemli olmakla beraber istirahat halinde yapılan kalp ve/veya akciğer değerlendirmesi OUAS'ın bu sistemler üzerindeki etkisini değerlendirmede yetersiz kalabilir (11, 12, 240-242). Kalp akciğer fonksiyon testlerine egzersiz kapasitesini ölçen testlerin eklenmesi sadece stresli ya da dinamik durumlarda ortaya çıkan hafif değişikliklerin de yakalanması açısından faydalıdır (11,12, 241-243).

Aslında yürüme yeteneği, hastanın çeşitli günlük işlerini yapabilme yeteneğinin göstergesidir. Bu nedenle önemli bir hayat kalitesi belirtecidir (10,11). Hastalığın psikososyal etkileri de, kişinin hayat kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (244).

2.4 EGZERSİZ KAPASİTESİNİ DEĞERLENDİREN DİĞER TESTLER

2.4.1. Mekik Yürüme Testleri

Yürüme hızının giderek arttığı mekik yürüme testi (IMYT) ve hızın sabit olduğu dayanıklılık mekik yürüme testi (DYMt) olarak ikiye ayrılır.

2.4.1.1 Yürüme hızının giderek arttığı mekik yürüme testi (IMYT)

Yürüme hızının giderek arttığı mekik testinde hastalara yürüme hızı talimatı uygun bir cihazla duyurulan sesli uyarılarla verilir. Test 10 metrelik mesafe aralığında gidiş-geliş şeklinde yapılır. Giderek artan yürüme hızı hastanın yürüyebildiği metre ya da tur sayısı olarak belirlenir (10). Yürüme hızı 0,5 m/sn ile başlar ve her saniye hız 0,17 m artar. On iki düzey vardır. Testi sonlandırma kriteri yorgunluğun veya semptomların ortaya çıkmasıdır. Maksimum yapılış süresi 20 dakikadır.

Hem 6 DYT hem de IMYT'nin tepe oksijen tüketim hızını belirlemedeki gücü KPET'e yakındır. Bu nedenle KPET kontrendikasyonu bulunan olgularda alternatif olabilir. Yürüme hızının giderek arttığı test şekli, tepe oksijen tüketimi tayini için kullanılabilir ve korelasyonu 6 DYT'ye göre daha iyidir (245). Ancak uygulanması daha zor bir yöntemdir. Bu test sırasında EKG monitörizasyonu mümkün olmadığı için ortaya çıkabilecek kardiyak yan etkilerin takip edilememesi bazı hastalarda sorun oluşturabilir. Kronik solunumsal hastalığı olanların prognozunu göstermede IMYT'nin parametre olarak kullanıldığı çalışma sayısı 6 DYT'ne nazaran daha az sayıdadır.

2.4.1.2 Dayanıklılık Mekik Yürüme Testi (DYMt)

DYMt sırasında hız sabittir. İki dakika süren ısınma periyodunun ardından hastalardan 10 metrelik mesafeyi yürümeleri istenir. DYMt, IMYT'nin bir türevidir. Sabit hız, yürüme hızının giderek arttığı mekik testinde belirlenen VO_2 maks'ın %85'ine göre ayarlanır. Toplam yürünen süre kaydedilir (246). Pulmoner rehabilitasyon programları ardından tedaviyi değerlendirmede daha kullanışlı bir testtir.

Özellikle KOAH'ı olanlarda bronkodilatör yanıtı değerlendirmek için, sahada yapılan yürüme testlerinin duyarlılığını araştıran birçok çalışma yapılmıştır (247). KOAH olanlara bronkodilatör yanıtı için bakılan 6 DYT ile DYMt karşılaştırmasında yanıt oranı 6 DYT için %42 iken, DYMt için %60 bulunmuştur. Benzer şekildeki bir başka çalışmada pulmoner rehabilitasyon yapılan hasta grubunda rehabilitasyon sonrası değişikliğin boyutu DYMt'de %98, 6 DYT'de %17 oranında saptanmıştır (248). DYMt KOAH olanlarda 6 DYT'ye göre egzersiz yaptırmanın katkısını kanıtlamada daha duyarlıdır (%92'ye %17).

DMYT bronkodilatör tedavi ve pulmoner rehabilitasyondan sonraki değişiklik için 6 DYT'den daha duyarlıdır (249).

2.4.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Kardiyopulmoner Egzersiz Testi (KPET) egzersiz toleransının mekanizmasını ve intoleransın nedenlerini araştırmak için kullanılır. Egzersiz intoleransının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (250). KPET rehabilitasyon programlarının ve egzersiz reçetesinin hazırlanmasında, cerrahi öncesi ile sonrası değerlendirmelerde kullanılır (250, 251). KPET'in amacı egzersize katılan organlara belirli bir miktar stres uygulamaktır. Bu nedenle test sırasında büyük kas gruplarının, özellikle alt ekstremita kaslarının kullanıldığı egzersizler tercih edilir. KPET sırasında VO_2 ve VCO_2 değerleri, kalp hızı ve sistemik arteriyel basınç ölçülür. Test boyunca EKG'nin ve oksijen saturasyonunun takip edilmesi önerilir. Egzersiz testi sırasında hastanın egzersiz hakkındaki algılamalarını ve dispne, göğüs ağrısı, yorgunluk gibi belirtileri değerlendirmek ve hastanın teste devam edemeyeceği noktayı belirlemek önemlidir. Akciğer hastalığı olan bireylerde pulmoner gaz değişiminin uygun şekilde değerlendirilebilmesi için arteriyel solunum kan gazlarının da ölçülmesi gerekebilir. Karmaşık bir testtir (252). Bu yüzden KPET uygulanamayan durumlarda 6 DYT'den yararlanılabilir. Altı DYT hastaların aşına oldukları bir egzersiz modelinde test yapmalarına olanak sağlar.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında, Ağustos 2017- Şubat 2019 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi. Etik kurul onayı, Süleyman Demirel Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı.

3.1.Hasta Seçimi ve Çalışma Protokolü

Çalışmaya, Ağustos 2017 ve Şubat 2019 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine OUAS'ı düşündüren semptomlarla başvuran, aşağıda belirtilen dışlama kriterlerini taşımayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan olgular dahil edildi.

KOAH, kontrolsüz astım, KKY tanısı olan hastalar, gebeler, 18 yaşın altında veya 65 yaşın üstünde olanlar, ağır anemisi, unstabil angina, son bir ayda MI geçirme öyküsü

olanlar; istirahat nabızı 120, istirahat sistolik tansiyonu 180 mm Hg'dan, diyastolik tansiyonu 100 mm Hg'dan yüksek olan olgular ise çalışmaya dahil edilmedi.

OUAS riski olan olgulara hemogram, açlık kan şekeri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, solunum fonksiyon testleri, elektrokardiyografi ve posteroanterior akciğer grafisi tetkikleri yapılarak 6 DYT'ni etkileyecek durumlar dışlanmaya çalışıldı.

OUAS riski olan olguların yaş ve cinsiyetleri, sigara öyküleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, eğitim ve meslek bilgileri kaydedildi. Eğitim bilgileri için olgular 5 gruba ayrıldı (1. grup okur-yazar olmayanlar, 2. grup ilkokul, 3. grup ortaokul, 4. grup lise ve 5. grup üniversite mezunlarından oluşturuldu). Meslek bilgileri için hareketsiz ve hareketli olmak üzere iki grup oluşturuldu (Masa başında çalışanlar hareketsiz gruba, ayakta ve yürüyüş gerektiren işlerde çalışanlar hareketli gruba alındı). Boyun çevreleri, boy ve vücut ağırlıkları ölçülüp, vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Hastalara OUAS riskini belirlemek üzere Epworth Uykululuk Skalası, STOP-BANG Anketi ve Berlin Anketi uygulandı (170, 171, 173). Hastalar Epworth Uykululuk Skalasında 0-24 arası bir puan, Berlin Anketinde her bir soru için 1 puan ve verdikleri cevaplara göre 0-10 arası bir puan; STOP BANG anketinde ise yine her bir soru için 1 puan ve verdikleri cevaplarla 0-8 arasında bir puan aldılar. Epworth Uykululuk Skalasında 10 ve üzerinde puan alanlarda gündüz aşırı uykululuk halinin bulunduğu sonucuna varıldı. STOP-BANG Anketi risk sınıflaması değerlendirmesinde hastalar, aldıkları puanlara göre düşük riskli (≤ 2 puan), orta riskli (3 ve 4 puan), yüksek riskli (5 ve üzeri puan) olarak 3 gruba ayrıldı. Berlin Anketinde de hastalar aldıkları puana göre; ≤ 1 puan olanlar düşük riskli, ≥ 2 puan olanlar yüksek riskli olarak ayrıldı. Tüm hastalara egzersiz kapasitelerini belirlemek üzere 6 DYT yapıldı ve hepsi PSG yapılmak üzere uyku laboratuvarına yatırıldı.

Kontrol grubunu ise, OUAS'ı düşündürecek semptomu olmayan sağlıklı gönüllüler oluşturdu. Ek olarak yukarıda OUAS olguları için belirtilen çalışmaya dahil edilmeme kriterlerinin olmaması koşulu kullanıldı.

Kontrol grubunun da yaş ve cinsiyetleri, sigara öyküleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, eğitim ve meslek bilgileri kaydedildi; boy ve vücut ağırlıkları ölçülüp, vücut kitle indeksleri hesaplandı. Tüm olgulara 6 DYT yapıldı.

3.2. Kullanılan Yöntemler

3.2.1. Polisomnografi

Aşırı horlama, tanıklı apne ve/veya gündüz aşırı uykululuk yakınmasıyla polikliniğimize başvuran ve OUAS için risk bulunan kişiler bir gece uyku laboratuvarında yatırılarak, tanısız PSG (Compumedics 44 kanallı E-serisi, Australia) yapıldı. PSG’de elektroensefalografi (4 kanal), elektrokülografi (2 kanal), çene elektromiyografi (2 kanal), bacak elektromiyografi (2 kanal), elektrokardiyografi (EKG), göğüs ve karın solunum hareketleri (2 kanal), nazal basınç ölçer ile hava akımı, parmak ucu puls oksimetreyle oksijen satürasyonu (1 kanal) kaydedildi. Solunumsal olaylar 2012 yılında revize edilen AASM skorlama kriterlerine göre skorlandı (165).

Bir solunumsal olayı apne olarak skorlamak için; termal sensör ya da pozitif havayolu basıncı akım sinyalinde ≥ 90 azalma ve bu azalmanın süresinin 10 saniye ve üzerinde olması koşulu kullanıldı.

Bir solunumsal olayı hipopne olarak skorlamak için ise, aşağıda belirtilen üç koşulun hepsinin karşılanması kullanıldı.

1. Nazal basınçla ölçülen (diyagnostik PSG’de) ya da pozitif hava yolu basıncı ile ölçülen (titrasyon çalışmasında) hava akımında en az %30 azalma olmalı,
2. Hava akımındaki en az %30 azalma, en az 10 sn sürmeli,
3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu olmalı veya solunumsal olay arousal ile sonlanmalı.

AHI obstrüktif apne ve hipopnelerin toplam sayısının toplam uyku süresine bölünmesiyle hesaplandı. AHI 5-15 olanlarda semptom ya da bulgu olması halinde hafif, 15-30 arası olanlarda orta, 30 ve üzeri olanlarda ise ağır OUAS tanısı konuldu (165, 167).

OUAS tanısı alan ve CPAP tedavisi gerekliliği olan hastalar tekrar uyku laboratuvarına yatırılarak bu hastalara CPAP titrasyonu yapıldı. Aşağıda tanımlanan optimal, iyi ya da uygun titrasyon koşullarından birinin olması halinde hastalara CPAP tedavisi başlandı.

Optimal titrasyon: Seçilmiş basınçta RDI (Respiratory Disturbance Index- Solunumsal Sıkıntı İndeksi) < 5 olması, Hastanın en az 15 dakika sırtüstü yatması ve REM uykusunun arousal ve uyanmalarla bölünmemesi olarak tanımlanır.

İyi titrasyon: $RDI \leq 10$ olması ya da bazal değer $RDI \leq 15$ ise %50 azalması ve oksijen satürasyonunun deniz kenarında %90'ın üzerinde olması olarak tanımlanır.

Uygun titrasyon: Sadece gece boyunca $RDI \leq 10$ olması koşulunun sağlanması değil, aynı zamanda ağır OUAS olanlarda RDI'de en az %75 azalma olması olarak tanımlanır.

Uygun olmayan titrasyon ise bu koşulların hiç birinin karşılanmaması olarak tanımlanır (212).

3.2.2. Altı Dakika Yürüme Testi

Altı DYT Amerikan Toraks Derneği Güncel Kılavuzu'na göre, düz zemin üzerinde, tur mesafesinin 30 metre olarak belirlendiği hastane koridorunda, aynı kişi tarafından, bütün olgulara hep aynı sözel komutlar uygulanarak yapıldı (10). Otuz metre olarak belirlenmiş yürüme mesafesi bir tur olarak kabul edilip 6 DYT formuna her bir tur işaretlendi ve ek olarak yürünen mesafe kaydedildi (EK 1).

Altı DYM = (Tur sayısı x 30) + ek olarak yürünen mesafe, olarak hesaplandı.

Test 30 dakika ara ile iki kez yapıldı ve iki değerden en yüksek olanı o kişinin 6 dakika yürüme mesafesi (6 DYM) olarak kabul edildi (10, 222). Hastaların ve kontrol grubunun 6 DYT sırasında gelişebilecek nefes darlığı ve yorgunluk semptomlarının şiddetini belirlemek üzere, test öncesi ve sonrasında Borg Dispne ve Yorgunluk Skalası (EK 2) ölçümleri yapıldı. OUAS riski olan kişilere 6 DYT öncesinde kan basıncı ölçümü yapıldı. Tüm olgularda ise teste başlamadan önce, test boyunca ve test bitiminde puls oksimetre cihazı (Pulse oximeter, FS10C, Human Accurate Bio-Medical Technology, China) ile oksijen satürasyonu ölçümü, testin başında ve sonunda nabız ölçümleri yapıldı. Test öncesi ve sonrasında ölçülen nabız ve SaO_2 değerlerindeki değişimlerle Borg Dispne ve Yorgunluk Skalasında gerçekleşen değişimler her olgu için hesaplandı.

Tüm olgularda ayrıca, 6 DYT sonunda hesaplanan 6 DYM, kişinin beklenen 6 dakika yürüme mesafesine oranlanıp, 6 dakika yürüme mesafesinin beklenen mesafeye oranı (6 DYM/Beklenen Oranı) hesaplandı. Bu amaçla öncelikle, tüm olgular için aşağıda belirtilen Enright-Sherrill Formülü kullanılarak hastanın yaşı, cinsiyeti ve vücut kitle indeksine göre Beklenen 6 DYM hesaplandı. Kadın ve erkek hastalar için ayrıca Beklenen mesafenin alt sınırı (eşik değeri) aşağıdaki formüllerle hesaplandı (239).

Erkek cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1140 - (5,61 \times VKİ) - (6,94 \times \text{yaş})$

Beklenen mesafenin alt limiti: Beklenen 6 dakika yürüme mesafesi-153 metre

Kadın cinsiyet için beklenen 6 dakika yürüme mesafesi: $1017 - (6,24 \times VKİ) - (5.83 \times \text{yaş})$

Beklenen mesafenin alt limiti: Beklenen 6 dakika yürüme mesafesi-139 metre

Yürünen 6 DYM

6 DYM/Beklenen Oranı = ----- x 100

Beklenen 6 DYM

3.3. Verilerin Analizi

PSG sonucunda OUAS saptanan hastalarda, hastalık riskini tahmin etmede kullanılan Epworth Uykululuk Ölçeği, STOP-BANG Anketi ve Berlin Anketlerinin, hastalığın tahminindeki doğruluk derecelerini belirlemek ve karşılaştırmak üzere;

1. Gündüz aşırı uykululuğu olan, yani Epworth uykululuk ölçeğinde ≥ 10 puan alan olguların oranı hesaplandı. Hafif, orta ve ağır olarak hastalık şiddetine göre sınıflandırılan OUAS olgularında uygulanan anketlerde elde edilen skorların ortalamaları karşılaştırıldı.
2. AHİ ile Epworth Uykululuk Skalası, Berlin ve STOP-BANG Anketlerinde bulunan skorlar arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

PSG ile OUAS tanısı alan hastalarda, OUAS'ın egzersiz kapasitesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla hastalara yapılan 6 DYT ile ilgili olarak;

1. Hastalar, hastalık şiddetine göre hafif, orta ve ağır OUAS gruplarına ayrıldıktan sonra, grupların ortalama 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı karşılaştırıldı.
2. AHİ ile 6 DYM/Beklenen Oranının korelasyonu incelendi.
3. Uykudaki ortalama SaO_2 yüzdesi ile 6 DYM/Beklenen Oranının korelasyon analizi yapıldı.
4. PSG sırasında $\text{SaO}_2 < \%90$ olan uyku süresi ile 6 DYM/Beklenen Oranının korelasyonu incelendi.

OUAS tanısı konulan hastalarla kontrol grubunun egzersiz kapasitesinde farklılık olup olmadığını değerlendirmek amacıyla;

1. OUAS saptanan hastalar ile kontrol grubu 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı yönünden, ek olarak 6 DYT öncesinde ve sonrasında ölçülen nabız, SaO₂ değerleri ve dispne-yorgunluk skalası skorları yönünden karşılaştırıldı.

2. Ağır OUAS saptanan hastalar ile kontrol grubu 6 DYM ve 6 DYM /Beklenen Oranı, 6 DYM eşik değerinin altında olduğu hastaların oranları yönünden, ek olarak 6 DYT öncesinde ve sonrasında ölçülen nabız, SaO₂ değerleri ve dispne-yorgunluk skalası skorları yönünden karşılaştırıldı.

Altı DYM üzerine etkili olabilecek faktörlerin değerlendirilmesine yönelik olarak;

1. Altı DYT'den önce ölçülen kan basıncı, nabız, SaO₂ ve dispne-yorgunluk şiddeti ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.

2. Altı DYT'nin sonunda ölçülen nabız, SaO₂ değerleri ve Borg Dispne-Yorgunluk Skalası ile 6 DYM /Beklenen Oranı arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.

3. Testin sonunda testin başına göre gerçekleşen nabız ve SaO₂ değişimleri, Borg Dispne ve Yorgunluk Skalası değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.

Son olarak, OUAS tanılı hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında egzersiz kapasitesinde gelişebilecek değişimi değerlendirmek üzere; OUAS tanısı alan ve CPAP tedavisi başlanan hastalara 3 ay tedavi sonrasında yeniden 6 DYT yapılarak, hastaların tedavi öncesine göre egzersiz kapasitelerinde artış olup olmadığı değerlendirildi.

3.4. İstatistiksel Yöntemler

Kesitsel analitik tipteki araştırmamızda istatistiksel analizler, SPSS Versiyon 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu merkezi limit teoremi ışığında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik veriler için sayı, yüzde dağılımları ve ölçüm verileri için ortalama $\pm$ standart sapma değerleri verilerek gösterildi. Verilerin analitik değerlendirmesi için kategorik verilerde Ki-Kare testi, normal dağılım özelliği gösteren iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Bağımsız gruplar T testi, normal dağılım özelliği göstermeyen iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım özelliği göstermeyen ikiden fazla grup ortalamasının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, normal dağılım özelliği göstermeyen bağımlı iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Wilcoxon testi ve normal dağılım özelliği gösteren iki ölçüm verisinin karşılaştırılmasında Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değerinin

0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi. İstatistik analiz sonuçlarında p değerlerinin gerçek değerleri sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenen veriler ($p<0,05$) koyu renkle gösterildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızın yapıldığı SDÜ Tıp Fakültesi Uyku Laboratuvarına Ağustos 2017-Şubat 2019 tarihleri arasında 135 kişi yatırıldı. Altmış kişinin çalışmayı kabul etmemesi, 4 kişinin hali hazırda OUAS tanısı ile cihaz kullanması, 5 kişinin 65 yaşın üzerinde olması, 5 kişinin teste engel oluşturan hastalık tanısının olması, 2 kişinin sosyal durumunun uygun olmaması (hükümlü olmaları), 5 kişinin basit horlama tanısı alması nedeniyle bu kişiler çalışmaya alınmadı. Böylece çalışmaya toplam 54 OUAS tanılı hasta ve 30 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

OUAS olgularından 13'ü (%24) hafif OUAS, 14'ü (%25,9) orta OUAS, 27'si (%50) ağır OUAS idi. CPAP başlanması gerekli görülen OUAS'lı 22 olguya uyku laboratuvarında CPAP titrasyonu yapıldı. Beş olgunun CPAP tedavisine başlamaması nedeniyle tekrar 6 DYT yapılamadı. CPAP tedavisi başlanan 17 olgudan 11'ine tedaviden 3 ay sonra tekrar 6 DYT yapıldı ve tedavi başlamadan önceki sonuçlarla karşılaştırıldı. CPAP tedavisi başlanan ancak 6 DYT yapılamayan 6 olgudan 3'ü CPAP cihazını düzenli kullanmadığı için, cihazını düzenli kullanan 3 olgu ise kontrole gelmediği için tedavi sonunda değerlendirilemedi.

4.1. Tanımlayıcı Özellikler Açısından Değerlendirme

OUAS ve kontrol grubundaki olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 7'de görülmektedir. OUAS grubundaki hastaların yaşı ortalama 48 ± 11 yıl (23-65) idi. Kontrol grubundaki hastaların yaşı ortalama 43 ± 12 yıl (20-65) idi. Erkek/kadın cinsiyet oranı OUAS olgularında 26/23 iken kontrol grubunda 12/18 olup gruplar arası cinsiyet farklılığı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). VKİ ortalaması OUAS grubunda 34 ± 6 kg/m² iken kontrol grubunda 27 ± 4 kg/m² (18-36) idi. Sigara tüketim miktarı ortalaması OUAS grubunda 11 ± 18 paket-yıl ve kontrol grubunda 2 ± 5 paket-yıl idi. OUAS ve kontrol grubu ortalama yaş, VKİ ve sigara tüketim miktarı açısından karşılaştırıldığında, OUAS olgularında bu parametrelerin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p=0,04$, $p<0,001$, $p=0,001$).

Meslek açısından yapılan incelemede OUAS grubunda 31 (%57) olgu ve kontrol grubunda 30 (%100) olgu hareketlilik gereken meslek grubunda idi. Meslekte hareketli olan kişilerin oranı kontrol grubunda OUAS olgularına oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tablo 7. OUAS ve kontrol grubundaki olguların tanımlayıcı özellikleri.

	OUAS (n=54)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Yaş (yıl) (Ort ± SS)	48 ± 11 (23-65)	43 ± 12 (20-65)	0,04
Cinsiyet, sayı, E/K	28/26	12/18	0,04
Sigara Hiç içmemiş, sayı (%) Bırakmış, sayı (%) Aktif içici, sayı (%)	31 (%57) 4 (%7) 19 (%36)	23 (%76) 2 (%7) 5 (%17)	0,14
Sigara (paket-yıl) (Ort±SS)	11 ± 18 (0-80)	2 ± 5 (0-20)	0,001
VKİ (kg/m ²) (Ort ± SS)	34± 6 (21-48)	27 ± 4 (18-36)	<0,001
Hastalık Durumu HT, sayı (%) DM, sayı (%) Tiroid Hastalığı, sayı (%) ASKH, sayı (%) Diğer*, sayı (%)	17 (%31,5) 9 (%16,7) 3 (%5,6) 8 (%3,7) 32 (%60)	3(%10) 1(%3,3) 0 (%0) 0 (%0) 9 (%30)	0,02 0,07 0,48 0,75 0,01
Meslek hareketli, sayı (%)	31 (%57)	30 (%100)	<0,001
Eğitim, sayı (%) Okur-yazar değil İlkokul mezunu Ortaokul mezunu Lise mezunu Üniversite mezunu	1 (%2) 21 (%39) 4 (%7) 17 (%32) 11 (%20)	0 (%0) 9 (%30) 0 (%0) 4 (%13) 17 (%57)	0,01

(Ort ± SS): Ortalama ± Standart Sapma, *Diğer: Toplumda sık görülen KAH gibi kronik hastalıkların birlikteliği ya da daha nadir olan hastalıkların olması.

Eğitim düzeyi için yapılan karşılaştırmada OUAS grubunda eğitim düzeyinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptandı ($p=0,01$).

4.2. OUAS Olgularında Fizik Muayene ve Laboratuvar Bulguları

OUAS olgularında sistolik kan basıncı ortalama 118 ± 11 mm Hg ve diyastolik kan basıncı ortalama 77 ± 8 mm Hg idi. Olguların boyun çevreleri ortalama 41 ± 4 cm olarak ölçüldü.

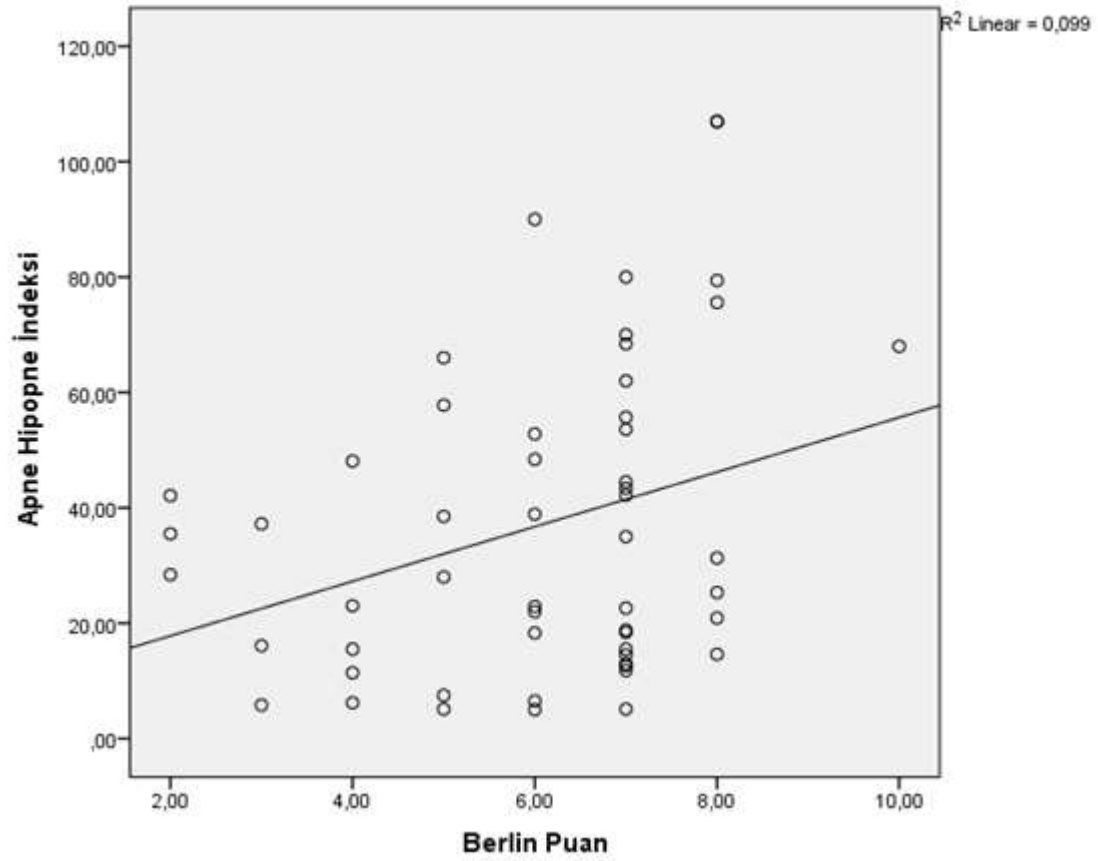
OUAS olgularının laboratuvar bulguları incelendiğinde hemoglobin değeri bir olguda 9,5 g/dL olarak düşük bulundu, ancak olgunun ağır anemi olarak tanımlanmaması nedeniyle olgu çalışma dışında bırakılmadı. Bütün olguların açlık kan şekeri, böbrek, tiroid ve solunum fonksiyonları, PA akciğer grafipleri ve EKG sonuçları normal bulundu.

4.3. OUAS Olgularında Riski Belirlemek Üzere Yapılan Anketlerin Sonuçları

OUAS kuşkusunu olan olgularda hastalık riskinin belirlenmesi amacıyla tüm olgulara Epworth Uykululuk Skalası, Berlin ve STOP-BANG anketleri uygulandı.

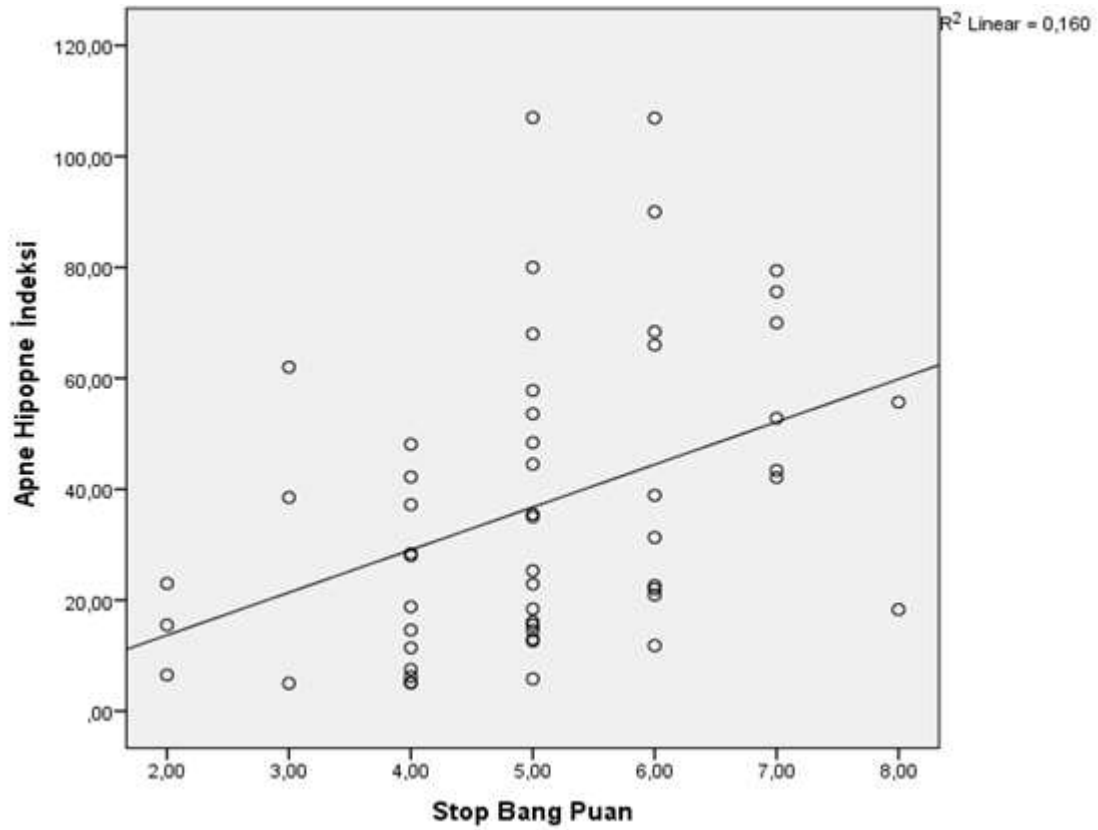
Epworth Uykululuk Skalasında gündüz aşırı uykululuk hali ($EUS \geq 10$) olan olguların OUAS'lı gruptaki oranı %24 ($n=13$) idi. AHİ ile belirlenen hastalık şiddetine göre yapılan karşılaştırmada Epworth Uykululuk Skalası ortalaması hafif OUAS olgularında $6,3 \pm 5,2$ puan ve orta OUAS olgularında $6,9 \pm 3,7$ puan ve ağır OUAS olgularında $7,4 \pm 4,8$ puan idi. OUAS olguları hastalığın şiddetine göre Epworth Uykululuk Skalası açısından karşılaştırıldığında hafif, orta ve ağır hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,66$). Ek olarak, Epworth Uykululuk Skalası skorları ile AHİ değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($p=0,08$).

Berlin Anketi risk sınıflamasına göre OUAS olgularının 9'u (%17) düşük riskli ve 45'i (%83) yüksek riskli olarak bulundu. Puanlama yöntemine göre ise Berlin Anketi puanları ile AHİ arasında (Şekil 2) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($p=0,02$ ve $R=0,32$).



Şekil 2. OUAS Olgularında Berlin Anketi ile AHİ Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

OUAS hastalarının STOP-BANG Anketi risk sınıflamasına göre değerlendirilmesinde, OUAS olgularının 3'ü (%6) düşük riskli, 6'sı (%11) orta riskli ve 45'i (%83) yüksek riskli olarak bulundu. Puanlama yöntemine göre yapılan incelemede ise STOP-BANG Anketi puanı ile AHİ (Şekil 3) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($p=0,003$ ve $R=0,40$).



Şekil 3. OUAS olgularında STOP-BANG Anketi ile AHİ Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

4.4 OUAS'lı Olguların PSG Sonuçları

OUAS olgularının PSG incelemeleri sırasında elde edilen veriler Tablo 8'de görülmektedir. OUAS'lı tüm olguların AHİ ortalaması saatte 37 ± 27 olarak saptandı. AHİ ortalaması hafif OUAS olgularında (n=13) 9 ± 4 /saat, orta OUAS olgularında (n=12) 21 ± 4 /saat ve ağır OUAS olgularında (n=27) 59 ± 21 /saat idi. Olgularda öngörüldüğü biçimde, hastalık şiddeti arttıkça uykudaki ortalama satürasyon yüzdesinde düşme olduğu ($p<0,001$) ve uykuda satürasyonun %90'ın altında olduğu sürenin uzadığı ($p=0,002$) saptandı.

Tablo 8. OUAS Olgularının PSG Bulguları.

	Hafif OUAS (n=13)	Orta OUAS (n=12)	Ağır OUAS (n=27)	p değeri
AHI (sayı/saat)	9 ± 4	21 ± 4	59 ± 21	<0,001
Ort ± SS (Min-Maks)	(5-14)	(15-28)	(31-107)	
Uykudaki Ortalama Satürasyon (%)	91 ± 1,4	89 ± 2,6	86,6 ± 3,6	<0,001
Ort±SS (Min-Maks)	(88- 93)	(85- 93)	(78- 92)	
Uykudaki Satürasyon <%90 Olan Süre (dakika)	4 ± 97	125 ± 124	162 ± 106	0,002
Ort ± SS (Min-Maks)	(0-357)	(0,7- 347)	(6,5- 340)	

Ort±SS (Min-Maks.): Ortalama±Standart Sapma (Minimum-Maksimum)

4.5. OUAS Olgularında Hastalığın Şiddeti ile 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki İlişki

Altı DYM ve Altı DYM/Beklenen Oranı ortalaması hafif OUAS olgularında sırasıyla 527 ± 125 metre ve $\%91 \pm 17$ idi. Orta OUAS olgularında 533 ± 110 metre ve $\%93 \pm 23$ iken ağır OUAS olgularında 550 ± 104 metre ve $\%97 \pm 16$ idi. OUAS olguları hastalığın şiddetine göre ortalama 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,62$ ve $p=0,39$). Ayrıca, OUAS olgularında saptanan AHI değeri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,74$).

Olguların uykudaki ortalama satürasyon yüzdeleri ile 6 DYM/Beklenen Oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon yoktu ($p=0,49$). Benzer şekilde, uykudaki $\text{SaO}_2 < \%90$ olarak geçen süre ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,28$).

4.6. OUAS Olguları ve Kontrol Grubunda 6 Dakika Yürüme Testi Sonuçları

OUAS ve kontrol olgularında 6 DYM, 6 DYM/Beklenen Oranı, test başlangıcı ve bitiminde ölçülen nabız, SaO_2 değerleri, Borg Dispne ve Yorgunluk Skalası skorları ve bu parametrelerde gerçekleşen başlangıç ve bitiş değerleri arasındaki değişimler Tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. OUAS Olgularında ve Kontrol Grubunda 6 DYT Sonuçları

	OUAS (n=54)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Altı DYM (metre) Ort ± SS	540 ± 110 (245-855)	606 ± 67 (496-762)	0,004
Altı DYM/Beklenen Oranı (%) Ort ± SS (Min-Maks)	95 ± 17 (53-150)	97 ± 13 (76-128)	0,57
Başlangıç nabız (atım/dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	90 ± 13 (57-118)	82±15 (50-117)	0,02
Test sonu nabız (atım/dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	122 ± 17 (81-182)	111 ± 24 (60-160)	0,04
Test sonu nabız-Başlangıç nabız (atım /dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	33 ± 16 (-2)-63	29 ± 23 (-31)-74	< 0,001 (OUAS)
			< 0,001 (Kontrol)
Başlangıç SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	95 ± 2 (90-99)	96 ± 1 (94-98)	0,006
Test sonu SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	95 ± 2 (86-99)	96 ± 1 (93-95)	0,01
Test sonu SaO ₂ - Başlangıç SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	(-0,2) ± (-0,2) (-8)-4	(-0,2) ± 1,4 (-3)-3	0,53 (OUAS)
			0,44 (Kontrol)
Borg Dispne Skalası test öncesi (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	0,2 ± 0,7 (0-4)	0,0 ± 0,0 (0-0)	0,06
Borg Dispne Skalası test sonrası (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	1,1 ± 1,5 (0-7)	0,1 ± 0,3 (0-1)	0,001
Borg Dispne Skalası değişimi (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	0,9 ± 1,5 (-1)-7	0,06 ± 0,2 (0-1)	< 0,001 (OUAS)
			0,16 (Kontrol)
Borg Yorgunluk Skalası test öncesi (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	0,7 ± 1,2 (0-7)	0,0±0,0 (0-0)	0,09
Borg Yorgunluk Skalası test sonrası (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	1,5 ± 2,9 (0-9)	0,1 ± 0,4 (0-1)	0,001

Borg Yorgunluk Skalası	1,1 ± 1,8	0,1 ± 0,4	<0,001
değişimi (puan)	(-2)-7	(0-2)	0,18
Ort ± SS (Min-Maks)			(Kontrol)

Ort ± SS (Min-Maks): Ortalama ± Standart Sapma (Minimum-Maksimum)

Altı DYM ortalaması OUAS olgularında 540 ± 110 m ve sağlıklı gönüllülerde 605 ± 67 m idi. OUAS olguları ve kontrol grubu 6 DYM açısından karşılaştırıldığında OUAS olgularında 6 DYM'nin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu saptandı ($p=0,004$).

Altı DYM/Beklenen Oranı ortalaması OUAS olgularında $\%95 \pm 17$, sağlıklı gönüllülerde ise $\%97 \pm 13$ idi. OUAS olguları ve sağlıklı gönüllüler 6DYM/Beklenen Oranı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,58$).

Altı DYT'nin başındaki nabız ortalaması OUAS olgularında 88 ± 11 atım/dakika ve kontrol grubunda 82 ± 15 atım/dakika idi. Testin sonundaki nabız ortalaması OUAS olgularında 121 ± 19 atım/dakika ve kontrol grubunda 111 ± 24 atım/dakika idi. Testin başında ve sonunda ölçülen nabız değerleri açısından yapılan karşılaştırmada OUAS olgularının başlangıç ve bitiş nabız değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,04$). Testin başında ölçülen nabzın test sonunda ölçülen nabza göre değişimi OUAS olgularında ortalama 33 ± 16 atım/dakika ($p<0,001$) ve kontrol grubunda 30 ± 23 atım/dakika idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$).

Başlangıç SaO₂ ortalaması OUAS olgularında $\%95 \pm 2$ ve kontrol grubunda $\%96 \pm 1$ idi. Test sonunda ölçülen SaO₂ ortalaması OUAS olgularında $\%95 \pm 2$ ve kontrol grubunda $\%96 \pm 1$ idi. Testin başlangıcında ve sonunda ölçülen SaO₂ değerlerinin OUAS olgularında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,01$). Testin başında ve sonunda ölçülen SaO₂ değerleri arasındaki farkın, hem OUAS olgularında hem de kontrol grubunda anlamlı düzeyde farklı olmadığı saptandı (sırasıyla $p=0,54$ ve $p=0,44$).

Başlangıç Borg Dispne Skalası (BDS) ortalama puanı OUAS olgularında $0,2 \pm 0,7$ ve kontrol grubunda $0,0 \pm 0,0$ idi. Test sonunda ölçülen BDS ortalama puanı ise OUAS olgularında $1,1 \pm 1,5$ ve kontrol grubunda $0,1 \pm 0,2$ idi. Testin başındaki BDS puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamışken ($p=0,06$); testin sonundaki

BDS puanları, OUAS olgularında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Altı DYT başlangıcında ve sonunda bakılan BDS puanları arasındaki değişim yönünden OUAS olgularında anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,001$); kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,16$).

OUAS olgularında başlangıç Borg Yorgunluk Skalası (BYS) ortalama puanı $0,7 \pm 1,2$ ve kontrol grubunda $0,0 \pm 0,0$ (0-1) idi. Test sonundaki BYS ortalama puanı OUAS olgularında $1,5 \pm 2,9$ ve kontrol grubunda $0,1 \pm 0,4$ (0-1) idi. Testin başındaki BYS puanları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamışken ($p=0,09$); testin sonundaki BYS puanları, OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$). Test öncesi ve sonrasındaki BYS puanları arasındaki değişim yönünden OUAS olgularında anlamlı farklılık saptanmış iken ($p<0,001$), kontrol grubunda farklılık saptanmadı ($p=0,18$).

4.7. Ağır OUAS olgularında ve Kontrol Grubunda 6 Dakika Yürüme Testi Sonuçları

OUAS'lı tüm olguların kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucunda anlamlı fark saptanmaması üzerine, farkın daha belirgin olabileceği düşüncesiyle, ağır OUAS ve kontrol grubu aynı parametreler yönünden karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaya ilişkin veriler Tablo 10'da görülmektedir.

Altı DYM ortalaması ağır OUAS olgularında 550 ± 104 m ve kontrol grubunda 606 ± 66 m idi. Ağır OUAS olguları ve kontrol grubu 6 DYM açısından karşılaştırıldığında ağır OUAS olgularında 6 DYM'nin daha kısa olduğu saptandı ($p=0,02$).

Altı DYM/Beklenen Oranı ortalaması ağır OUAS olgularında $\%97 \pm 16$ ve sağlıklı gönüllülerde $\%97 \pm 13$ idi. OUAS olguları ve sağlıklı gönüllüler 6 DYM/Beklenen Oranı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,97$).

Altı DYM eşik değerinin altında olanların oranı ağır OUAS olgularında $\%7$ ve sağlıklı gönüllüler içinde $\%17$ idi ($p=0,51$). Sağlıklı gönüllüler içinde 6 DYM eşik değerinin altında olanların oranı daha fazla saptanmasına rağmen; ağır OUAS olguları ve sağlıklı gönüllüler, 6 DYM eşik değerinin altında olanların oranı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.

Ağır OUAS olgularında testin başında ölçülen nabız ortalaması 87 ± 11 atım /dakika ve test sonunda ölçülen nabız ortalaması 121 ± 19 atım/dakika idi. Testin başında ölçülen nabız değerleri ağır OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,03$). Testin sonunda ölçülen nabız değerleri açısından yapılan karşılaştırmada ağır OUAS ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,10$). Testin başındaki nabzın test sonunda ölçülen nabza olan değişimi ağır OUAS olgularında ortalama 34 ± 16 atım/dakika idi ($p<0,001$) ve kontrol grubunda 29 ± 23 atım/dakika idi ($p<0,001$). Sonuç olarak, her iki grupta da testin başındaki nabzın testin sonunda olan nabza değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ağır OUAS olgularında başlangıç SaO_2 ortalaması $\%95 \pm 2$ ve test sonunda ölçülen SaO_2 ortalaması $\%95 \pm 3$ idi. Başlangıç ve testin sonunda ölçülen SaO_2 değerleri ağır OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0,001$ ve $p=0,03$). Testin başında ölçülen SaO_2 değerinin testin sonunda ölçülen değerle farkı açısından OUAS olgularında anlamlı farklılık saptanmışken ($p<0,001$), kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,44$).

Ağır OUAS olgularında başlangıç BDS ortalama puanı $0,1 \pm 0,4$ idi; test sonunda ölçülen BDS ortalama puanı ise $1,1 \pm 1,4$ idi. Testin başındaki BDS ağır OUAS olguları ve kontrol grubunda benzer iken ($p=0,13$); test sonunda ölçülen BDS ağır OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Altı DYT başlangıcı ve sonrası için bakılan BDS puanları arasındaki fark açısından ağır OUAS olgularında anlamlı farklılık saptanırken ($p=0,001$); kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,15$).

Ağır OUAS olgularında başlangıç BYS ortalama puanı $0,40 \pm 1,4$ idi; test sonunda ölçülen BYS ortalama puanı $1,7 \pm 2,5$ idi. Testin başındaki BYS puanları açısından ağır OUAS olguları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamışken ($p=0,06$); test sonunda ölçülen BYS puanları ağır OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$). BYS puanlarının test öncesi ve sonrasındaki değişimi açısından, ağır OUAS olgularında anlamlı farklılık saptanmış iken ($p=0,004$); kontrol grubunda farklılık saptanmadı ($p=0,18$).

Tablo 10. Ağır OUAS ve Kontrol Grubunda 6 DYT Sonuçları

SONUÇLAR	Ağır OUAS (n=27)	Kontrol grubu (n=30)	p değeri
Altı DYM (m) Ort ± SS (Min-Maks)	550 ± 104 (341-790)	606± 66 (496-762)	0,02
Altı DYM / Beklenen Oranı (%) Ort ± SS (Min-Maks)	97 ± 16 (70-124)	97±13 (76-128)	0,97
Altı DYM eşik değerin altında olanlar, sayı (%)	2 (%7)	5 (%17)	0,51
Başlangıç nabız (atım /dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	87 ± 11 (57-105)	82 ± 15 (50-117)	0,03
Test sonu nabız (atım /dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	121 ± 19 (81-155)	111 ± 24 (60-160)	0,10
Test sonu nabız-başlangıç nabız (atım /dakika) Ort ± SS (Min-Maks)	34 ± 16 (-2)-63	29 ± 23 (-31)-74	<0,001 (Ağır OUAS)
			<0,001 (Kontrol)
Başlangıç SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	95± 2 (92-98)	96 ± 1 (94-98)	0,001
Test sonu SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	95± 3 (86-99)	95,9 ± 1,4 (93-95)	0,03
Test sonu SaO ₂ - başlangıç SaO ₂ (%) Ort ± SS (Min-Maks)	0,07 ± 2,41 (-8)-4	-0,2 ± 1,4 (-3)-3	<0,001 (Ağır OUAS)
			0,444 (Kontrol)
Borg Dispne Skalası test öncesi (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	0,1 ± 0,4 (0-2)	0,0 ± 0,0 (0-0)	0,13
Borg Dispne skalası test sonrası (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	1,1 ± 1,4 (0-5)	0,06 ± 0,3 (0-1)	<0,001
Borg Dispne Skalası değişimi (puan) Ort ± SS (Min-Maks)	1,0 ± 1,4 (-1)-5	0,71± 0,4 (0-1)	0,001 (Ağır OUAS)
			0,15 (Kontrol)
Borg Yorgunluk Skalası test öncesi (puan) Ort ± SS (Min- Maks)	0,4 ± 1,4 (0-7)	0,0 ± 0,0 (0-0)	0,06

Borg Yorgunluk Skalası test sonrası (puan) Ort $\pm$ SS (Min-Maks)	1,7 $\pm$ 2,5 (0-9)	0,1 $\pm$ 0,4 (0-1)	<0,001
Borg Yorgunluk Skalası değişimi (puan) Ort $\pm$ SS (Min-Maks)	1,1 $\pm$ 1,8	0,1 $\pm$ 0,4	0,004 (Ağır OUAS)
			0,18 (Kontrol)

Ort $\pm$ SS (Min-Maks): Ortalama $\pm$ Standart Sapma (Minimum-Maksimum)

4.8. Altı DYM Üzerine Etkili Olabilecek Faktörlerin Değerlendirilmesi

Yapılan çalışmalar, testin başında ve sonunda ölçülen nabız değerleri, nabızda gerçekleşen değişimler, testin başında ve sonunda ölçülen kan basıncı değerleri ve kan basıncındaki değişimler, test başında ölçülen SaO₂ değerleri, SaO₂ değerlerinde test sırasında gerçekleşen değişimler, olguların dispne ve yorgunluk durumları gibi parametrelerin 6 DYM üzerine etkili olabileceğini göstermektedir (11, 12, 13, 14). Bu nedenle çalışmamızda, 6 DYM'yi etkileyebilecek hemodinamik ve solunumsal bazı parametrelerle 6 DYM/Beklenen Oranları arasındaki korelasyon araştırıldı.

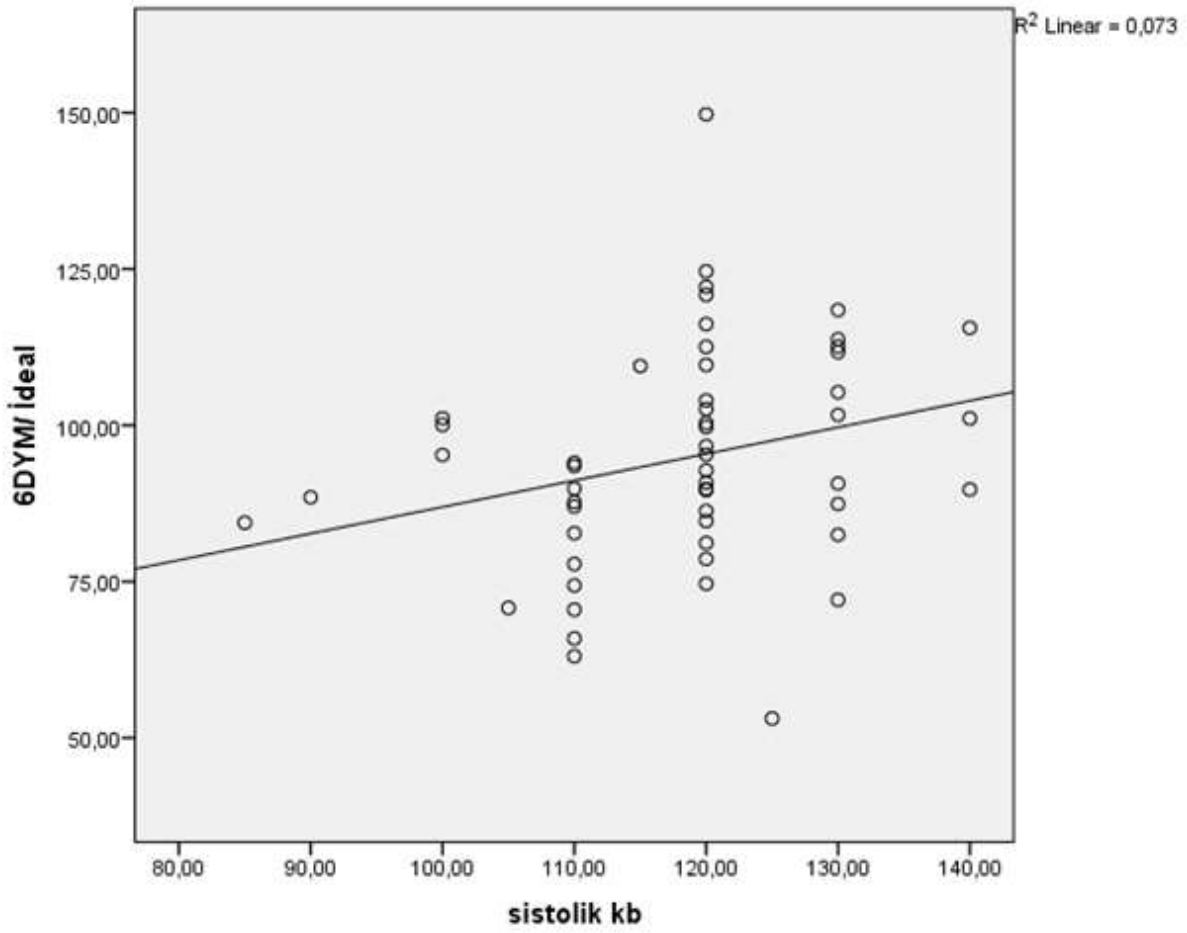
Tüm OUAS olgularında kan basıncı ile 6 DYM/Beklenen Oranı korelasyonu araştırıldığında; testin başında ölçülen sistolik kan basıncı ile 6 DYM arasında anlamlı korelasyon olduğu görüldü ($p=0,04$ ve $R=0,27$) (Şekil 4). Testin başında ölçülen diyastolik kan basıncı ile 6 DYM arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($p=0,77$). Sistolik kan basıncı arttıkça (normal sistolik kan basıncı değerleri için) 6 DYM'de de artış olduğu görüldü.

Kan basıncının 6 DYM ile olan ilişkisinden yola çıkarak, çalışmaya alınanlar hipertansiyonu olan ($n=20$) ve olmayanlar ($n=64$) şeklinde iki gruba ayrıldı ve gruplar 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranı açısından kıyaslandı. Altı DYM, hipertansiyonu olanlarda 498 ± 105 metre iken hipertansiyonu olmayanlarda 584 ± 91 metre bulundu. Altı DYM/Beklenen Oranı hipertansiyonu olanlarda $\%100 \pm 18$ iken, hipertansiyonu olmayanlarda $\%93 \pm 15$ idi. Altı DYM'nin hipertansiyonu olanlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa olduğu bulundu ($p<0,001$). Ancak 6 DYM/Beklenen Oranı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,27$). Altı DYM/Beklenen Oranında benzerlik bulunmuş iken, 6 DYM'de fark bulunmasının nedeninin, yaş ve VKİ değerlerinin gruplar arasında farklılık göstermesi ihtimali olabileceği düşünülerek, bu verilere yönelik olarak her iki grup karşılaştırıldığında; yaş ve VKİ değerlerinin,

hipertansiyonu olan grupta olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

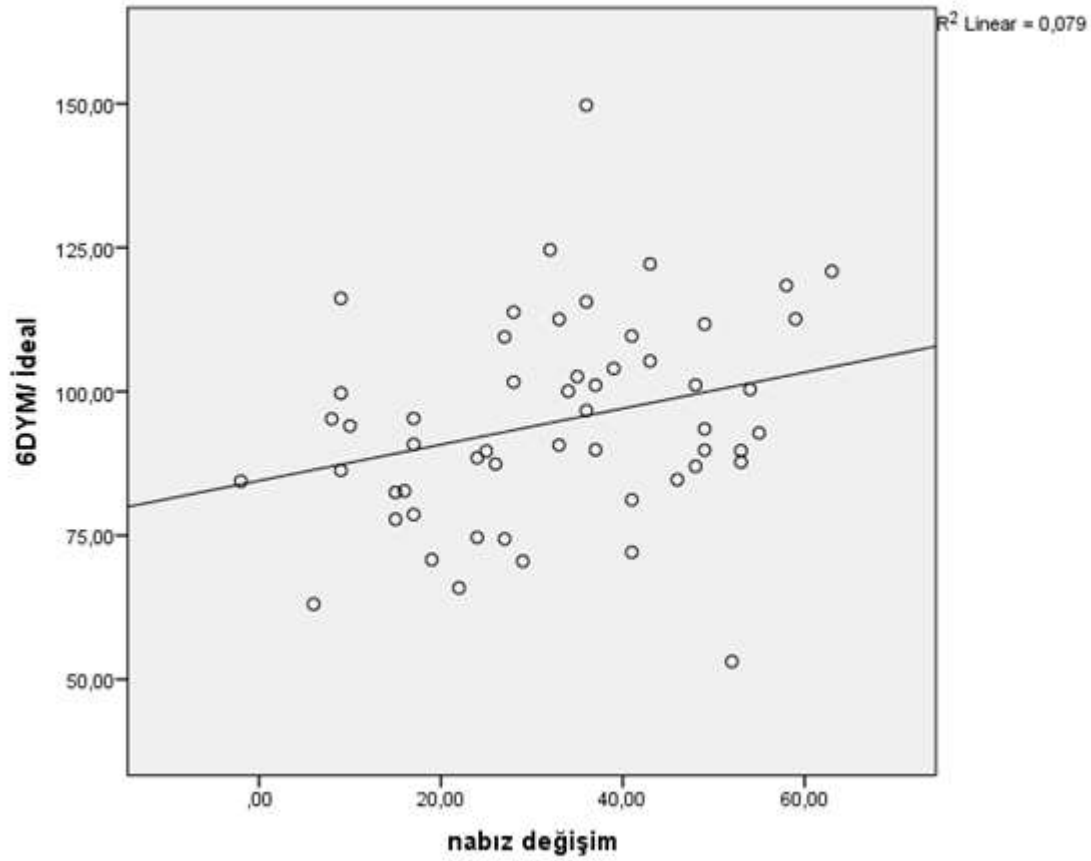
Testin başında ve sonunda ölçülen nabızlar ve testin sonundaki değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı korelasyonu OUAS olgularında ve kontrol grubunda ayrı ayrı incelendiğinde; testin başında ölçülen nabızlar ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,94$ ve $p=0,06$). Benzer biçimde, OUAS olguları ve kontrol grubunda testin sonunda ölçülen nabızlar ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında da korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $p=0,85$ ve $p=0,26$). Testin sonunda testin başına göre gerçekleşen nabız değişimi ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında OUAS olgularında (Şekil 5) korelasyon saptanmasına karşın ($p=0,04$ ve $R=0,28$); kontrol grubunda korelasyon saptanmadı ($p=0,20$).

Testin başında ve sonunda ölçülen SaO_2 değerleri ve testin sonundaki değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı korelasyonu OUAS olgularında ve kontrol grubunda incelendiğinde; testin başında ölçülen SaO_2 ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,69$ ve $p=0,19$). Benzer biçimde, OUAS olguları ve kontrol grubunda testin sonunda ölçülen SaO_2 değerleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında da korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $p=0,59$ ve $p=0,19$). Ayrıca testin sonunda testin başına göre gerçekleşen SaO_2 değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında da korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0,87$ ve $p=0,83$).



Şekil 4. Tüm Olgularda Sistolik Kan Basıncı ile 6 DYM Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

Borg Dispne Skalası puanları ve testin sonundaki değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı korelasyonu OUAS olgularında incelendiğinde; OUAS olgularında, testin başında ölçülen BDS puanları ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon saptanmadı ($p=0,62$). Benzer biçimde, OUAS olgularında ve kontrol grubunda, testin sonunda ölçülen BDS puanları ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $p=0,87$ ve $p=0,12$). Yine, testin sonunda testin başına göre gerçekleşen BDS puan değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,68$ ve $p=0,12$)



Şekil 5. OUAS olgularında nabız değişimi ile 6 DYM/Beklenen Oranı Arasındaki Korelasyonu Gösteren Grafik.

Borg Yorgunluk Skalası puanları ve testin sonundaki değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı korelasyonu OUAS olgularında ve kontrol grubunda incelendiğinde; OUAS olgularında, testin başında ölçülen BYS puanları ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0,28$). Benzer şekilde, OUAS olgularında ve kontrol grubunda, testin sonunda ölçülen BYS puanları ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $p=0,47$ ve $p=0,09$). Yine, testin sonunda testin başına göre gerçekleşen BYS puan değişimleri ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında da korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0,91$ ve $p=0,09$).

4.9. Altı Dakika Yürüme Mesafesinin CPAP Tedavisi Öncesinde ve Sonrasında Ölçülen Değerleri

Olgularda OUAS'ın egzersiz kapasitesini düşürebileceği ve tedavi ile de egzersiz kapasitelerinde artış olabileceği düşüncesiyle, endikasyonu olan hastalara CPAP tedavisi başlandıktan 3 ay sonra yeniden 6 DYT yapılarak, tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı.

OUAS hastalarının 6 DYM ortalaması CPAP tedavisinden önce 564 ± 101 m ve CPAP tedavisi sonrasında 575 ± 97 m idi. Hastaların CPAP tedavisi öncesinde ve üç aylık CPAP tedavisi sonrasında ölçülen 6 DYM'lerinin mutlak değerleri arasında fark olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,07$).

Bu hastalarda 3 aylık zaman diliminde VKİ'lerinde değişim olabileceği için 6 DYM'lerinin yanı sıra 6 DYM/Beklenen Oranlarının karşılaştırılmasının anlamlı olduğu düşünüldü. OUAS hastalarının 6 DYM/Beklenen Oranı ortalaması CPAP tedavisinden önce $95,4 \pm 16,4$ ve CPAP tedavisi sonrasında 100 ± 11 idi. Hastaların CPAP tedavisi öncesinde ve üç aylık CPAP tedavisi sonrasında ölçülen 6 DYM/Beklenen Oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,11$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Metabolik sendrom, hipertansiyon, felç ve iskemik kalp hastalıkları gibi mortalite ve morbiditeye yol açan birçok hastalık için risk faktörü olan OUAS'ın kalp, solunum ve kas zincirini etkileyerek egzersiz kapasitesi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabileceğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (4, 11-13). Çalışmamızda, OUAS'lı hastalar ve kontrol grubunda 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranları karşılaştırılmış, 6 DYM açısından istatistiksel fark gözlenmesine karşın 6 DYM/Beklenen Oranları yönünden bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ayrıca, 6 DYT öncesinde yapılan değerlendirmelerde OUAS'lı hastaların bazı hemodinamik ve solunumsal parametreler açısından daha dezavantajlı durumda oldukları gözlemlendiğinden, çalışmamız sonucunda, egzersiz kapasitesi üzerine olan etkilerin daha geniş hasta gruplarında çalışılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda OUAS'lı hastaların özellikleri incelendiğinde, olguların %17'sinde hipertansiyon saptanmış ve bu oran kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. DM, tiroid hastalığı ve ASKH açısından ise gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. OUAS'ın yol açtığı sistemik hastalıkların değerlendirildiği önceki çalışmalarda da hastaların yaklaşık yarısının hipertansiyonu olduğu ve uyku-ilişkili hastalık ağırlığı ile hipertansiyon prevalansı arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (116).

Çalışmaya dahil ettiğimiz OUAS olgularında, yaş ve VKİ kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasında bu parametreler açısından eşleşme olmamasına karşın, çalışmamızda 6 DYM/Beklenen Oranı her hastanın kendi yaşı ve VKİ göz önüne alınarak

hesaplandığından, bu parametreler açısından grupların farklı olması, istatistiksel analizlerin etkilenebilirliği açısından kaygı oluşturmamıştır.

OUAS'lı hasta grubunda sigara içenlerin sayısı ve sigara tüketim miktarı kontrol grubuna göre fazla bulunmakla birlikte, iki grup arasında egzersiz kapasitesinde farklılık gözlenmediğinden, çalışmamızda klinik önemi olmadığı düşünülmüştür.

Epworth Uykululuk Skalası, OUAS tanısı için hastalık riskini belirlemede kullanılan yardımcı tanı yöntemlerinden biridir. Hastalık riskini belirlemedeki rolünü araştırmak üzere ülkemizde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Selçuk ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada yalnızca ağır OUAS olan grupta EUS değerleri de yüksek bulunmuş, ancak EUS sonucunun normal bireyler ile hafif-orta-ağır OUAS olgularını ayırt etmede anlamlı katkısının olmadığı vurgulanmıştır (172). İzci ve arkadaşlarının EUS'un geçerlilik ve güvenilirliğini değerlendirdikleri çalışmalarında ise hafif, orta ve ağır OUAS olgularında toplam EUS skorunun kontrol grubundan yüksek bulunduğu, sadece orta ve ağır OUAS olgularını birbirinden ayırt edemediği belirtilmiştir (171). Kendirli ve arkadaşlarının çalışmasında, EUS ile AHİ arasında bir korelasyon olup olmadığı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşan bir ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada, subjektif testlerin iç gözlemsel uykululuğu göstermesi sebebiyle, OUAS ve diğer uyku bozukluklarının taraması amaçlı kullanılamayacağı belirtilmiş ve hem hastaya hem de bir yakınına testin ayrı ayrı doldurtulup, karşılaştırılmasının fayda sağlayabileceği vurgulanmıştır (253). Hesselbacher ve arkadaşları OUAS tanısında EUS'un duyarlılığını %54, özgüllüğünü ise %57 olarak belirtmişlerdir (254). Yine, Guimaraes ve ark. ile Smith ve ark. yapmış oldukları çalışmalarda, apne sendromu tanısında Epworth skalasının fayda sağlamadığını, sonuçların dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (255, 256). Rosenthal ve arkadaşlarının çalışmasında EUS puanı 10 alındığında %60 olan apne duyarlılığının, EUS toplam puanı 8'e düşürüldüğünde %76'ya yükseldiği belirtilmiştir (257).

Çalışmamızda ise Epworth Uykululuk Skalası puanı 10 ve üzeri alınarak yapılan değerlendirmede, olguların yalnızca %24'ünde gündüz aşırı uykululuk hali saptanmasına karşın %50 hastaya ağır OUAS tanısı konulması ve hafif-orta-ağır OUAS gruplarında skaladan elde edilen ortalama değerlerin farklılık göstermemesi, skalanın hastalık tahmininde ve şiddet belirlenmesinde etkinliğinin düşük olduğunu gösterdi. Epworth Uykululuk Skalası skorları ile AHİ değerleri arasında korelasyon bulunmaması da bu sonucumuzu destekler niteliktedir.

OUAS riskini belirlemek üzere kullanılan bir diğer test ise Berlin Anketidir. Lü ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS şüphesi olan hastalara Berlin anketi yapılmış, sonrasında PSG yapılarak Berlin anketi ile AHİ değerleri arasında korelasyon olup olmadığına bakılmış ve korelasyon olduğu gösterilmiştir (258). Ulaşlı ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuş, hem Berlin anketi skorları ile hem de Berlin anketine göre yapılan kategorik sınıflar arasında AHİ ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır (259). Bizim çalışmamızda da, Berlin anketinde saptanan skorlar ile AHİ değerleri arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Ek olarak çalışmamızda Berlin anketi ve STOP-BANG anketinin hastalık tahminindeki duyarlılığı değerlendirilmiş ve her iki anketin de duyarlılıkları benzer bulunmuştur, anketlerin özgüllüğü ise kontrol grubunun yaş ve VKİ yönünden benzer özellikte olmaması ve anketlerin kontrol grubuna uygulanmaması nedeniyle değerlendirilememiştir. Ancak, her iki ankette risk belirlerken hesaplanan puan ile AHİ değerinin korelasyon göstermesi, anketlerin yalnız hastalık varlığının tahmininde değil, hastalık şiddetini tahminde de rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

STOP-BANG Anketi OUAS taramasında kullanılan bir testtir ve risk belirlemede kullanılan testler arasında en kolay uygulanabilenidir. Birçok çalışmada OUAS için duyarlılığının yüksek olduğu ve OUAS şiddeti arttıkça testin duyarlılığının da arttığı gösterilmiştir (260-262). Chung ve arkadaşlarının çalışmasında, STOP ve STOP-BANG anketlerinin ağır ve orta OUAS tanısı koymadaki duyarlılıklarının %90'ın üzerinde ve özgüllüğünün %45'in altında olduğu gösterilmiştir (261). Benzer şekilde Acar ve arkadaşlarının STOP-BANG Anketi'nin Türk toplumundaki geçerliliğini araştırdıkları çalışmalarında da testin hafif, orta ve ağır OUAS tanısını koymadaki duyarlılığının %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (173). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde OUAS olgularının %83'ünde yüksek risk bulunmuştur. Silva ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS tanısında tarama testi olarak kullanılan testlerin hastalık için duyarlılığı araştırılmış; STOP, STOP-BANG, EUS ve 4 Değişkenli Tarama Testi arasında karşılaştırma yapılmıştır. Orta ve ağır OUAS tanısında en duyarlı testin STOP-BANG Anketi olduğu gösterilmiştir (263). Çalışmamızda da STOP-BANG Anketi'nin hastalığı saptamadaki duyarlılığının, Epworth Uykululuk Skalasına (EUS) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, hastalık şiddeti ile testlerde hastaların aldığı puanların korelasyonuna yönelik incelememizde, STOP-BANG Anketi puanları ile hastalık şiddeti

arasında ilişki bulunması, ancak EUS ile hastalık şiddeti arasında ilişki bulunmaması bu sonucumuzu destekler niteliktedir.

OUAS'ın egzersiz üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik olarak 6 DYT ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma vardır ve çalışmaların sonuçları birbirinden farklılık göstermektedir (8, 11, 12, 13, 14).

Plywaczewski ve arkadaşlarının çalışmasında, 160 ağır OUAS hastasının %17'sinde 6 DYM'de anormallik saptanmış, bu olgularda 6 DYM, beklenenin alt limitinin altında bulunmuştur. Obez OUAS olgularının 6 DYM'sindeki etkilenmenin normal kilodaki olgulara nazaran anlamlı derecede fazla olduğu da gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalar 2 gruba ayrılmış; 1. Grup 6 DYM eşik değerin üstünde olan 133 ağır OUAS olgusu, 2. Grup 6 DYM eşik değerin altında olan 27 ağır OUAS olgusu karşılaştırılmış ve ikinci grupta obez hastaların sayıca daha fazla olduğu gözlenmiştir (12). Ben Saad ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde hastaların %19'unda fonksiyonel kapasite kısıtlanmasını yansıtan anormallik saptanmıştır. Ek olarak obez ve normal kilodaki olgular ile yapılan karşılaştırmada, OUAS obez alt grubunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha kısa 6 DYM'ne sahip oldukları ve bu farkın belirlenmiş olan 30 m'lik farktan (önemi olan minimum fark) daha yüksek olduğu gösterilmiştir (13). Bu çalışmalardan farklı olarak; ağır OUAS, OUAS'ı olmayan obez ve normal kilolu olguları karşılaştıran Alameri ve arkadaşlarının çalışmasında, 6 DYM için ağır OUAS olguları ve obez sağlıklı olgular arasında farklılık saptanmamış; OUAS olgularında 6 DYM normal kilodaki gruptan anlamlı derecede kısa olarak bulunmuştur (11). Dam ve arkadaşlarının çalışmasında da, OUAS saptanan yaşlı erkek hastalar ile OUAS'ı olmayan yaşlı erkeklerden oluşan sağlıklı grup arasında 6 DYM açısından farklılık gösterilmemiştir (8). Bizim çalışmamızda ise OUAS olgularının %7,4'ünde 6 DYM, beklenenin alt limitinin altında bulunmuştur. Hafif, orta ve ağır OUAS olgularının olduğu grup ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada, OUAS olgularında kontrol grubuna göre 6 DYM'de kısalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca yalnızca ağır OUAS olguları kontrol grubuyla kıyaslandığı zaman da mesafede kısalma olduğu görülmüştür. OUAS olguları kendi içinde hastalık şiddetine göre sınıflandırılarak 6 DYM açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

OUAS ve kontrol grubunun 6 DYM açısından karşılaştırılmasında 6 DYM mutlak değer olarak OUAS'lı grupta daha düşük bulunsun da, 6 DYM/Beklenen Oranı açısından hem tüm OUAS olguları hem de yalnızca ağır OUAS olguları kontrol grubuyla

karşılaştırıldığında farklılık saptanmamıştır. Altı DYM'nin OUAS'lı hastalarda anlamlı düzeyde daha kısa bulunmasına karşılık, 6 DYM/Beklenen Oranında fark olmaması, tüm olgularda yaş ve VKİ'ni göz önüne alan 6 DYM'nin beklenen mesafeye oranlanmasının daha güvenilir bir sonuç vereceğini göstermiştir. Bir başka deyişle çalışmamızda, OUAS grubunda 6 DYM'nin daha kısa olması, hastalığın egzersiz kapasitesi üzerine etkisi nedeniyle değil, hastaların kontrol grubuna göre yaş ve kilolarının daha fazla olması yüzündendir. Öte yandan, ortalama 6 DYM/Beklenen oranının OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük bulunması (%97'ye karşılık %95), daha fazla sayıda hasta ile çalışılması halinde anlamlı bir farkın elde edilebileceğini düşündürmektedir.

Egzersiz kapasitesi, kişinin yaşı, cinsiyeti, VKİ'nin yanı sıra kas metabolizması, kardiyak output ve solunum fonksiyonlarından etkilenmektedir (264). OUAS'ın, birbirleriyle etkileşerek çalışan kalp, solunum ve kas sistemlerini beraberce etkileyerek egzersiz üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği düşünülmektedir (13).

OUAS olgularında aralıklı olarak tekrarlayan apne ve hipopneler, hipoksinin ve reoksijenasyonun nedenidir. Bu olgularda, hipoksi ve apnelerin sonlanmasının yol açtığı reoksijenasyon sonucunda ortaya çıkan reaktif oksijen radikallerinin, solunum, kalp ve kas zinciri üzerine olumsuz etkiler göstererek egzersiz kapasitesini düşürebileceği düşünülmektedir (265). Hastalığın ağırlığını ortaya koymada en geçerli parametre AHİ'dir. Bu nedenle, AHİ ile 6 DYM arasındaki ilişkiyi incelemeye yönelik olarak da çalışmalar yapılmıştır. Ben Saad ve arkadaşları, 49 OUAS olgusunu inceledikleri çalışmalarında, AHİ değerleri ile 6 DYM arasında korelasyon olduğunu saptamışlardır (13). İlgin ve arkadaşlarının çalışmasında da orta-ağır şiddetteki OUAS hastalarının (n=20) AHİ değerleri ile 6 DYM arasında korelasyon saptanmıştır (14). Bu çalışmalardan farklı olarak, 55 OUAS'lı hastada gerçekleştirilen Alameri ve arkadaşlarının çalışmasında AHİ değeri ile 6 DYM arasında korelasyon saptanmamıştır (11). Bizim çalışmamızda da bu parametreler arasında korelasyon gösterilemedi.

OUAS'ın yol açtığı noktural hipoksemi ile birlikte görülebilen kas disfonksiyonu ve egzersiz intoleransı sonucunda halsizlik, uykusuzluk ve günlük yaşam aktivitesinde azalma gibi semptomlara neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (5,6). Tekrarlayan hipoksi kas metabolizması üzerinde olumsuz etkilere yol açmaktadır. Kruh ve arkadaşları hipoksinin bu etkiyi katekolamin salınımında artışla birlikte kas metabolizmasını düzenleyen glikojen yapımını azaltarak oluşturduğunu göstermişlerdir (266). İntramiyozitik glikojen depolarındaki azalma kas disfonksiyonuyla ilişkilidir ve OUAS olgularındaki egzersiz

intoleransının hipoksiye bağılı geliştiğini açıklamaktadır (5, 267). Maillard ve arkadaşları, hipoksinin egzersiz intoleransına yol açmasındaki bir diğerk mekanizmayı, eritrosit metabolizmasında bozukluk oluşumuyla birlikte ortaya çıkan kas metabolizma ve fonksiyon bozukluğu olarak göstermişlerdir (268). Hipoksinin kas disfonksiyonu yaparak egzersiz kapasitesini etkileyip etkilemediğini incelemek üzere, çalışmalarda uykudaki hipoksinin göstergesi olan desatürasyon ile 6 DYM arasındaki korelasyon da araştırılmıştır. Ben Saad ve arkadaşları, OUAS hastalarında 6 DYM ile uykuda $SaO_2 < \%88$ olan süre arasında korelasyon olup olmadığını araştırmışlar ve 6 DYM'deki azalmanın uykudaki desatürasyon süresi ile ilişkili olduğunu çalışmalarında göstermişlerdir (13). Bizim çalışmamızda ise uykuda geçen desatürasyon süresinin uzunluğu ve uykudaki ortalama SaO_2 değerkleri ile 6 DYM arasında korelasyon saptanmamıştır. Hem AHİ hem de uykuda geçen desatürasyon süresinin uzunluğu ile 6 DYM arasında korelasyon saptanamamasının bir nedeni, çalışmamıza dahil edilen olguların hastalık şiddetlerinin değışken olması ve hem toplam hasta sayısının hem de ağır hastaların sayısının korelasyonu gösterecek yeterlilikte olmayışı olabilir. Diğerk nedenler ise, 6 DYM'yi etkileyecek birçok başka faktörün olabilmesidir. Örneğin, çalışmamızda hastaların düzenli egzersiz yapıp yapmadıkları soruşturulmamıştır. Yine hastaların yürüme öncesi tokluk durumları, bir gece önceki uyku kaliteleri, yürüme öncesi sigara tüketimi gibi durumlar yürüme mesafelerini değıştirebilir. Bu nedenle, hastalık şiddetini gösteren AHİ ve desatürasyon süresi uzadıkça 6 DYM'nin kısalması beklenirken, bu karıştırmacı faktörlerin etkisiyle bu durum saptanamamış olabilir.

Kas disfonksiyonunun hipoksi dışındaki olası diğerk bir mekanizması ise OUAS'lı hastalarda damarlarda direnç artışı olması, buna bağılı olarak diyastolik kan basıncının artması ve periferik kaslara giden kan akımında azalma olmasıdır (5). Diyastolik kan basıncındaki artış gibi OUAS olgularında sistolik kan basıncı da etkilenmektedir. OUAS olgularında görülen hipertansiyonun patofizyolojisinde, aralıklı olarak ortaya çıkan hipoksinin hem katekolamin artışı hem de reaktif oksijen radikallerinde artma sonucunda inflamatuvar etki oluşturmaları ve bunların sonucunda kardiyovasküler sistemin olumsuz etkilenmesi rol oynamaktadır (269). Plywaczewski ve arkadaşlarının çalışmasında ağır OUAS hastalarında, hastanın hipertansif olmasının 6 DYM üzerinde olumsuz etki gösterdiği saptanmıştır (12). Ben Saad ve arkadaşlarının çalışmalarının sonuçları da benzer şekildedir (13). Çalışmamızda ise çalışmaya alınanların tümü hipertansif olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında, hipertansif olan grubun 6 DYM'sinin kısaldığı, ancak 6

DYM/Beklenen Oranlarının benzer olduğu bulundu. Gruplar arasında yaş ve VKİ için eşleştirme yapılamamış olması nedeniyle 6 DYM için bulunan bu fark dikkate alınmadı. Çalışmamızda 6 DYM'nin sistolik kan basıncından etkilendiği, ancak diyastolik kan basıncından etkilenmediği gösterilmiştir. Normal kan basıncı aralığındaki (sistolik kan basıncı 90-140 mm Hg) değerler için yapılan incelemede, testin başındaki sistolik kan basıncı ve 6 DYM arasında korelasyon bulunmuştur. Sistolik kan basıncı arttıkça 6 DYM'de uzama olduğu gösterilmiştir.

Katekolamin artışı kan basıncında artışa yol açtığı gibi kalp hızında da artış yapmaktadır. Ilgın ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS olgularında 6 DYM'nin nabız değişkenliğinden etkilendiği, KOAH olgularında ise etkilenmediği gösterilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak OUAS'lı hastalarda hemodinamik parametrelerdeki artışın 6 DYM üzerinde etkili olduğu ve 6 DYM'nin hastalığın gidişatını gösteren bir ölçüm olduğu belirtilmiştir. Ilgın ve arkadaşları klinik uygulamalarda hastalığın erken döneminden itibaren hemodinamik belirteçlerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır (14). Alameri ve arkadaşlarının çalışmasında egzersiz ile gerçekleşen nabız değişiminin, OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha belirgin olduğu gösterilmiştir (11). Çalışmamızda ağır OUAS olgularında testin başındaki ve sonundaki nabızların kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Alameri ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çalışmamızda, OUAS olgularının ve kontrol grubunun her ikisinin de nabız değişimleri belirgin olmuştur. Buna karşılık, yalnızca OUAS olgularında nabız değişimi ile 6 DYM/Beklenen Oranı arasında korelasyon bulunmuş ve nabız değişimi ne kadar fazla ise 6 DYM'nin de arttığı gösterilmiştir.

OUAS'ın solunum sistemi üzerine olan etkisi ile ilgili olarak; Ben Saad ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS olgularının testin başındaki SaO₂ değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 40 yaşın üzerinde ve obezitesi olan OUAS olgularının SaO₂ değerlerinin hem testin başında hem de testin sonunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır (13). Alameri ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde OUAS olgularının testin başındaki SaO₂ değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (11). Ilgın ve arkadaşlarının çalışmasında ek olarak SaO₂ değerlerinin testin başı ve sonu arasındaki değişimine bakılmış ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. SaO₂ değerlerinde değişim anlamlı olmamasına karşın; SaO₂'de değişim olması ile 6 DYM arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (14). Çalışmamızda ise testin başındaki ve sonundaki SaO₂ değerlerinin

OUAS olgularında kontrol grubuna göre daha düşük olduğu, hem OUAS olgularında hem de kontrol grubunda testin sonundaki SaO₂ değerlerinin testin başındakine göre değişiminin anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Her iki grupta da testin başındaki, sonundaki SaO₂ değerlerinin ve SaO₂'deki değişimlerin 6 DYM/Beklenen Oranı üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır.

Ben Saad ve arkadaşlarının çalışmasında, dispne şiddetinin 6 DYM'deki kısalma üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (13). Ilgın ve arkadaşlarının çalışmasında testin sonundaki dispne şiddetinin 6 DYM'yi ekilediği gösterilmiştir (12). Alameri ve arkadaşlarının çalışmasında OUAS olgularında kontrol grubuna kıyasla, testin sonunda belirgin dispne tariflendiği gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda ise OUAS olgularında, test sonunda kontrol grubuna göre daha fazla dispne ve yorgunluk gözlenmesine, ek olarak dispne ve yorgunluk şiddetindeki değişimin kontrol grubuna göre fazla olmasında karşın; testin başında ve sonunda ölçülen dispne ve yorgunluk şiddeti ile 6 DYM arasında korelasyon saptanmamıştır. Yine, dispne ve yorgunluk şiddetinde değişkenlik ile 6 DYM arasında da korelasyon olmadığı gösterilmiştir.

OUAS tedavisinde CPAP cihazının kullanımı oldukça etkilidir. CPAP ve BPAP tedavisi ile uykuyla ilişkili semptomlarda rahatlama, kardiyopulmoner indekste ve egzersiz kısıtlılığında iyileşme ve mortalitede azalma sağlanmaktadır (193, 270). Birçok araştırmacı günde 4 saat ve daha fazla CPAP kullanımının semptomları iyileştirdiğini kabul etmektedir (271). Literatürde CPAP tedavisinin egzersiz kapasitesi üzerine iyileştirici etkisinin olup olmadığına yönelik 6 DYT ile yapılan tek bir çalışma mevcuttur. Hindistan'da yapılan, orta ve ağır OUAS hastalarını kapsayan bu çalışmada hastaların OUAS tedavisinden fayda gördüğü ve hem 6 DYM'lerinin hem de 6 DYM/Beklenen Oranlarının arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada CPAP tedavisi almayan kontrol grubuna da 3 ay sonra 6 DYT yapılmış ve kontrol grubunun 6 DYM'de anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Çalışmanın kısıtlayıcı yönü tedavi almayan kontrol grubunun yalnızca 5 kişiden oluşması olarak belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda ise 3 aylık tedavi sonrasında 6 DYM'de anlamlı değişiklik gösterilememiştir. Bu durum çalışmaya alınan olgu sayısının 11 kişi gibi az sayıda olmasıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda OUAS'lı olgu sayısının ve olgular içinde ağır OUAS'lı olanların sayısının az olması, CPAP tedavisi başlanan olgu sayısının az olması, kontrol grubunun OUAS'lı hastalarla yaş ve VKİ açısından ve sigara içimi yönünden farklı olması, kontrol grubunda kan basıncı değerlendirilmemesi, OUAS olgularına testin sonunda kan basıncı

ölçümü yapılmamış olması ve 6 DYM üzerine olan etkisinin belirlenememiş olması gibi kısıtlayıcı durumlar mevcuttur. Bununla birlikte, OUAS olgularında kontrol grubuna kıyasla 6 DYT ile değerlendirilen egzersiz kapasitesinde etkilenme olmadığı, OUAS şiddetinin 6 DYM üzerinde etkisinin olmadığı, 3 aylık CPAP tedavisi ile hastaların yürüme mesafesinde anlamlı düzelme olmadığı gösterilmiştir. OUAS olgularında 6 DYM'yi etkileyen faktörlerin nabız değişimi ve sistolik kan basıncı olduğu gösterilmiştir. OUAS olgularında test başı ve sonunda kontrol grubuna göre dispne ve yorgunluk skorlarının yüksek bulunması; çalışmaya dahil edilen olgu sayısının daha yüksek olması halinde, egzersiz kapasitesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir etkilenme ortaya konulabileceğini düşündürmüştür.



ÖZET

Amaç: Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun (OUAS) egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisini incelemeye yönelik olarak literatürde oldukça az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda OUAS'ın egzersiz kapasitesi üzerine olan etkisini ve CPAP tedavisi kullanımının egzersiz kapasitesine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 84 gönüllü katıldı. Gönüllüler, 54 OUAS olgusu (AHİ 5 ve üzerinde olan) ve 30 sağlıklı kontrol grubundan oluşmaktaydı. OUAS'lı olgular PSG sonucuna göre hafif (n=14), orta (n=13) ve ağır (n=27) OUAS'lı olgular şeklinde gruplandırıldı.

OUAS olgularına ve kontrol grubuna Altı Dakika Yürüme Testi yapıldı. Her iki grup 6 Dakika Yürüme Mesafesi (6 DYM), 6 DYM/Beklenen Oranları ve bazı hemodinamik ve solunumsal parametreler açısından karşılaştırıldı. Yine Ağır OUAS olguları ile kontrol grubu da aynı parametreler yönünden karşılaştırıldı. Ayrıca OUAS şiddetinin 6 DYM ve 6 DYM/Beklenen Oranlarına etkisini incelemek üzere hafif, orta ve ağır OUAS'lı hastaların ortalama değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: OUAS olgularının yaş ve VKİ (48 yıl, 34 kg/m²) değerleri kontrol grubundan (43 yıl, 27 kg/m²) fazla bulundu.

Altı DYM OUAS olgularında (540 m) kontrol grubuna (605 m) göre daha kısa bulundu (p=0,004). Altı DYM/Beklenen Oranları için OUAS olguları (%95) ve kontrol grubu (%97) arasında fark bulunmadı (p=0,58). Altı DYM, yaş ve VKİ'deki artış ile azaldığı için, bu fark OUAS olgularının VKİ ve yaşının daha fazla olmasına bağlandı. Altı DYT öncesindeki ve sonrasındaki nabız değerleri ve testin sonundaki dispne şiddeti, OUAS olgularında kontrol grubuna göre fazla bulunurken, testin başındaki ve sonundaki SaO₂ değerleri daha düşük bulundu.

Ağır OUAS olguları için olan karşılaştırma sonuçları, tüm OUAS olguları için de benzer şekilde gözlemlendi.

Hafif, orta ve ağır OUAS olguları arasında 6 DYM ve Altı DYM/Beklenen Oranları açısından fark bulunmadı.

CPAP endikasyonu olan hastalara tedavi başladıktan 3 ay sonra 6 DYT yapıldı ve egzersiz kapasitesinde değişme gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda, OUAS olguları ve kontrol grubu arasında, egzersiz kapasitesi açısından fark olmadığı, hastalık şiddeti ile egzersiz kapasitesi arasında da ilişki olmadığı bulundu. OUAS olgularında kontrol grubuna göre, egzersiz sırasında gerçekleşen hemodinamik ve solunumsal parametrelerdeki bozulmanın daha fazla olduğu saptandı. CPAP tedavisi ile egzersiz kapasitesinde değişiklik olmadığı gözlemlendi. Çalışmamıza katılan olgu sayısının az olması nedeniyle, daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünüldü.

SUMMARY

Objective: There are few studies in the literature about the effect of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) on exercise capacity. In our study, we aimed to evaluate the effect of OSAS on exercise capacity and the effect of CPAP therapy on exercise capacity.

Material and method: Eighty four volunteers participated in our study. The volunteers consisted of 54 OSAS cases (with AHI 5 and above) and 30 healthy controls. OSAS cases were divided into 3 groups as mild (n = 14), moderate (n = 13) and severe (n = 27) according to their PSG results.

Six- Minutes Walk Test was performed to OSAS cases as well as controls. Both groups were compared in terms of 6 Minutes Walking Distance (6 MWD), 6 MWD Predicted Rates, and some haemodynamic and respiratory parameters. Also, severe OSAS cases and control group were compared according to the same parameters.

The average values of mild, moderate and severe OSAS patients were compared for understanding the effect of OSAS severity on 6 MWD and 6 MWD/Predicted Rate.

Results: Age and BMI values of OSAS cases (48 years, 34 kg/m²) were higher than the control group (43 years, 27 kg/m²).

Six MWD of OSAS patients (540 m) was found to be shorter than the control group (540m vs 605 m) (p = 0.004). No difference was found between the OSAS cases (95%) and the control group (97%) for actual 6MWD / Predicted 6MWD rates (p = 0.58). Six MWDs were found to be decreased with age and BMI and this difference was attributed to the greater BMI value and elder age of OSAS cases. Pulse rates variety before and after 6 MWT and the degree of dyspnea at the end of the 6 MWT were higher in OSAS patients than in control group, whereas SaO₂ values at the beginning and end of the 6MWT were lower than control group. Comparison results for severe OSAS cases were similar for all OSAS cases.

There was no significant difference between the mild, moderate and severe OSAS cases in terms of actual 6MWD/Predicted 6MWD rates.

The patients who had indication for CPAP therapy were treated by CPAP for 3 months. After initiation of treatment no change in exercise capacity was observed.

Conclusion: In our study, there was no difference between the OSAS cases and the control group in terms of exercise capacity. Also there was no relationship between disease severity and exercise capacity. The change in hemodynamic and respiratory parameters during exercise was more frequently seen in OSAS group. There was no change in exercise capacity after CPAP treatment. Due to the low number of cases in our study, studies with more participants are needed to be performed on this subject.

6. KAYNAKLAR

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3(4): 310-8.
2. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735–741.
3. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
4. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow up of the Winsconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078.
5. Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscular energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 1997; 91: 551-557.
6. Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Edwards BA, DeYoung P, Djonlagic I, Forman DE, Quan SF, Malhotra A. Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med* 2014 Nov 15; 10(11): 1199-204.
7. Mansukhani MP, Allison TG, Lopez-Jimenez F, Somers VK, Caples SM. Functional aerobic capacity in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Cardiol* 2013; 111(11): 1650–4.
8. Dam TT, Ewing S, Ancoli-Israel S, et al. Association between sleep and physical function in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(9): 1665–73.
9. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1447-78.
10. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1428–1446.
11. Alameri H, Al-Kabab Y, BaHammam A. Submaximal exercise in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2010; 14: 145-51.
12. Plywaczewski R, Stoklosa A, Bielen P, et al. Six-minute walk test in obstructive sleep apnoea. *Pneumonol Alergol Pol* 2008; 76: 75-82.
13. Ben Saad H, Ben Hassen I, Ghannouchi I, et al. 6-Min walk test data in severe obstructive-sleep-apnea-hypopnea-syndrome (OSAHS) under continuous-positive-airway-pressure (CPAP) treatment. *Respir Med* 2015; 109: 642-55.
14. Ilgın D, Karaali H, Özalevli B, İtil B, Uçan E. Comparison of exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome. *Tur Toraks Der* 2010; 11: 66-70.
15. Goel AK, Talwar K, Jain SK. Evaluation of short-term use of nocturnal nasal continuous positive airway pressure for a clinical profile and exercise capacity in adult patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *Lung India* 2015; 32(3): 225–232.
16. Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effect of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2004; 182: 199-212.
17. Tapan Oral Ö, Sevinç C, İtil BO, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure therapy on the functional respiratory parameters and cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Thorac J* 2016; 17: 1-6.

18. Quadri F, Boni E, Pini L, Bottone D, Venturoli N, Corda L, Tantucci C. Exercise tolerance in obstructive sleep apnea-hypopnea (OSAH), before and after CPAP treatment: Effects of autonomic dysfunction improvement. *Respir Physiol Neurobiol* 2017 Feb; 236: 51-56.
19. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667–89.
20. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 549–54.
21. Leger D, Bayon V, Laaban JP, Philip P. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev* 2012 Oct; 16(5): 455-62.
22. Strollo Jr PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99–104.
23. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705–6.
24. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–21.
25. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722–6.
26. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–39.
27. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1186–92.
28. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnoea in men: prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144–8.
29. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 1998; 102: 616–20.
30. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 186–92.
31. van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med* 1986; 7: 171–88.
32. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673–89.
33. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 221–6.
34. Moser III RJ, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1265–7.
35. Iida-Kondo C, Yoshino N, Kurabayashi T, Mataka S, Hasegawa M, Kurosaki N. Comparison of tongue volume/oral cavity volume ratio between obstructive sleep apnea syndrome patients and normal adults using magnetic resonance imaging. *J Med Dent Sci* 2006; 53: 119–26.

36. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: I. Skeletal morphology. *J Laryngol Otol* 1989; 103: 287–92.
37. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1388–95.
38. Pae EK, Lowe AA, Fleetham JA. A role of pharyngeal length in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1997; 111: 12–7.
39. Wiegand D, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Upper airway resistance and geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1990; 69: 1252–61.
40. Rowley JA, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. The effect of rapid eye movement (REM) sleep on upper airway mechanics in normal human subjects. *J Physiol* 1998; 510: 963–76.
41. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 1984; 57: 59–67.
42. Shea SA, Edwards JK, White DP. Effect of wake-sleep transitions and rapid eye movement sleep on pharyngeal muscle response to negative pressure in humans. *J Physiol* 1999; 520: 897–908.
43. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89: 1571–9.
44. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1880–7.
45. Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1181–90.
46. Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 522–30.
47. Blumen MB, de la Sota AP, Quera-Salva MA, et al. Tongue mechanical characteristics and genioglossus muscle EMG in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol NeuroBiol* 2004 May 20;140(2): 155–64.
48. Saboisky JP, Chamberlin NL, Malhotra A. Potential therapeutic targets in obstructive sleep apnoea. *Expert Opin Ther Targets* 2009; 13: 795–809.
49. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1225–32.
50. Strohl K, Butler J, Malhotra A. Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol* 2012; 2: 1853–72.
51. Badr MS, Roiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1995; 78: 1806–15.
52. Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, et al. Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012; 590: 1199–211.
53. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, et al. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)* 2011; 120: 505–14.

54. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47–112.
55. Heinzer RC, White DP, Jordan AS, et al. Trazodone increases arousal threshold in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2008; 31: 1308–12.
56. Begle RL, Badr S, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of lung inflation on pulmonary resistance during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 854–60.
57. Owens RL, Malhotra A, Eckert DJ, White DP, Jordan AS. The influence of end-expiratory lung volume on measurements of pharyngeal collapsibility. *J Appl Physiol* 2010; 108: 445–51.
58. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 114–17.
59. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 1988; 65: 2124–31.
60. Ballard R, Irvin CG, Martin RJ, Pak J, Pandey R, White DP. Influence of sleep on lung volume in asthmatic patients and normal subjects. *J Appl Physiol* 1990; 68: 2034–41.
61. Owens RL, Edwards BA, Sands SA, et al. Upper airway collapsibility and patterns of flow limitation at constant end-expiratory lung volume. *J Appl Physiol* 2012; 113: 691–99.
62. Stadler DL, McEvoy RD, Bradley J, Paul D, Catcheside PG. Changes in lung volume and diaphragm muscle activity at sleep onset in obese obstructive sleep apnea patients vs. healthy weight controls. *J Appl Physiol* 2010; 109: 1027–36.
63. Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008; 63: 925–31.
64. Saboisky JP, Butler JE, Gandevia SC, Eckert DJ. Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Front Neurol* 2012 Jun 15; 3: 95.
65. Jordan AS, White DP, Lo YL, et al. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009; 32: 361–68.
66. Eckert DJ, Lo YL, Saboisky JP, Jordan AS, White DP, Malhotra A. Sensorimotor function of the upper-airway muscles and respiratory sensory processing in untreated obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2011; 111: 1644–53.
67. McSharry D, O'Connor C, McNicholas T, et al. Genioglossus fatigue in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2012; 183: 59–66.
68. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 586–93.
69. Kimoff R, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 160: 250–55.
70. Jobin V, Champagne V, Beauregard J, Charbonneau I, McFarland DH, Kimoff RJ. Swallowing function and upper airway sensation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2007; 102: 1587–94.
71. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–605.

72. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1062–66.
73. Hanly P, Pierratos A. Improvement in sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102–07.
74. Patil S, Schneider H, Gladmon E, et al. Obesity and upper airway mechanical control during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A435.
75. Chi L, Comyn FL, Mitra N, et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J* 2011; 38: 348–58.
76. Chin CH, Kirkness JP, Patil SP, et al. Compensatory responses to upper airway obstruction in obese apneic men and women. *J Appl Physiol* 2012; 112: 403–10.
77. Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White D. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during NREM sleep: the influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1627–32.
78. Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 618–33.
79. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006; 119: 9–14.
80. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007; 131: 1702–09.
81. Marcus CL. Obstructive sleep apnea syndrome: differences between children and adults. *Sleep*. 2000; 23: 140–41.
82. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, et al. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep disordered breathing. *Chest* 2001; 120: 1923–9.
83. Wiegand L, Zvillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month*. 1994; 40: 199-252.
84. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2006; 7: 362–7.
85. Horstmann S, Hess CW, Bassetti C, Gugger M, Mathis J. Sleepiness-related accidents in sleep apnea patients. *Sleep* 2000; 23: 383–9.
86. Jordan A, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 377–89.
87. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest* 2003; 123: 87–95.
88. Gold AR, Dipalo F, Gold MS, Broderick J. Inspiratory airflow dynamics during sleep in women with fibromyalgia. *Sleep* 2004; 27: 459–66.
89. Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittant hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a renin-angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension* 2010; 56: 369–77.
90. Lindberg E, Theorell-Haglow J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest* 2012; 142: 935–42.

91. Stamatakis K, Sanders MH, Caffo B, et al. Fasting glycemia in sleep disordered breathing: lowering the threshold on oxyhemoglobin desaturation. *Sleep* 2008; 31: 1018–24.
92. Daurat A, Foret J, Bret-Dibat JL, Fureix C, Tiberge M. Spatial and temporal memories are affected by sleep fragmentation in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008 Jan; 30(1): 91-101.
93. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046–53.
94. Jun J, Reinke C, Bedja D, Berkowitz D, Bevans-Fonti S, Li J, et al. Effect of intermittent hypoxia on atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2010; 209: 381 –6.
95. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129–33.
96. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206–14.
97. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–904.
98. von Känel R, Lored JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007; 131: 733–9.
99. Fletcher EC, Lesske J, Culman J, Miller CC, Unger T. Sympathetic denervation blocks blood pressure elevation in episodic hypoxia. *Hypertension* 1992; 20: 612–9.
100. Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CT, Hanly PJ, Ahmed SB, et al. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol* 2009; 587: 5303–4.
101. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071–7.
102. Gorup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 2007; 20: 44–52.
103. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 2009; 33: 1467–84.
104. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348–53.
105. Mannarino E, Pirro M. Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis. *Angiology* 2008; 59: 69S–72S.
106. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, et al. Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 909–20.
107. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
108. Pirro M, Bergeron J, Dagenais GR, Bernard PM, Cantin B, Després JP, et al. Age and duration of follow-up as modulators of the risk for ischemic heart disease associated with high plasma C-reactive protein levels in men. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2474–80.

109. Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappa B in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 343: 591–6.
110. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–4.
111. Pak VM, Grandner MA, Pack AI. Circulating adhesion molecules in obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2014 Feb; 18(1): 25–34.
112. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451–4.
113. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677–82.
114. Serizawa N, Yumino D, Takagi A, Gomita K, Kajimoto K, Tsurumi Y, et al. Obstructive sleep apnea is associated with greater thoracic aortic size. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 885–6.
115. Sampol G, Romero O, Salas A, Tovar JL, Lloberes P, Sagalés T, et al. Obstructive sleep apnea and thoracic aorta dissection. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1528–31.
116. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283: 1829–36.
117. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005; 111: 614–21.
118. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
119. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20: 794–806.
120. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
121. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–537.
122. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152–8.
123. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557–62.

124. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–36.
125. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625–31.
126. Moee T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996; 109: 659–63.
127. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 1999; 92: 79–84.
128. Milleron O, Pilliere R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, et al. Benefits of obstructive sleep apnea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728–34.
129. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–60.
130. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910–6.
131. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591–5.
132. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Parasympathetic hyperresponsiveness and bradyarrhythmias during apnoea in hypertension. *Clin Auton Res* 1992; 2:171–6.
133. Zvillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69: 1286–92.
134. Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53: S29–32.
135. Olmetti F, La Rovere MT, Robbi E, Taurino AE, Fanfulla F. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2008; 9: 475–80.
136. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–4.
137. Dyken ME, Im KB. Obstructive sleep apnea and stroke. *Chest* 2009; 136: 1668–77.
138. Jennum P, Borgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95: 279–83.
139. Loeppky JA, Voyles WF, Eldridge MW, Sikes CW. Sleep apnea and autonomic cerebrovascular dysfunction. *Sleep* 1987; 10: 25–34.
140. Redline S, Diener-West M, Geraghty E, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea hypopnea and incident stroke: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
141. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 772–85.

142. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1382–7.
143. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case controlled data. *Sleep* 2003; 26: 298–307.
144. Gaoa H, Hanb Z, Huanga S et al. Intermittent hypoxia caused cognitive dysfunction relate to miRNAs dysregulation in hippocampus. *Behavioural Brain Research* 2017; 335: 80–87.
145. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci* 2001; 21: 2442–50.
146. Bedard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991; 13: 950–64.
147. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987; 10: 254–62.
148. Naegele B, Thouvard V, Pepin JL, Lévy P, Bonnet C, Perret JE, et al. Deficits of cognitive executive functions in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18: 43–52.
149. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986; 90: 686–90.
150. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 161–6.
151. Verstraeten E, Cluydts R, Verbraecken J, De Roeck J. Neuropsychological functioning and determinants of morning alertness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1996; 2: 306–14.
152. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1709–15.
153. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 1998; 114: 697–703.
154. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: a population based survey. *Sleep* 1997; 20: 65–76.
155. McMahon JP, Foresman BH, Chisholm RC. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. *WMJ* 2003; 102: 36–43.
156. Naresh M, Punjabi, Eyal Shahar, Susan Redline, Daniel J. Gottlieb, Rachel Givelber, and Helaine E. Resnick. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 521–530.
157. Reichmuth K.J., Austin D., Skatrud J.B., Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1590–1595.
158. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 1122–1127.
159. Togeiro SM, Carneiro G, Ribeiro Filho FF, et al. Consequences of obstructive sleep apnea on metabolic profile: a population-based survey. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 847–851.

160. Punjabi N.M., Beamer B.A. Alterations in glucose disposal in sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 235–240.
161. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540–5.
162. Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 1986; 9: 519–24.
163. Sangal RB, Thomas L, Mitler MM. Maintenance of wakefulness test and multiple sleep latency test. Measurement of different abilities in patients with sleep disorders. *Chest* 1992; 101: 898–902.
164. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest* 2001; 120: 625–33.
165. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
166. Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigorakis MJ, Georgopoulos D, Liolios E. Definition and classification of sleep related breathing disorders in adults Hippokratia 2009; 13(3): 187-191.
167. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozukluklarında Polisomnografik Özellikler. *Solunum* 2013; 15 (Supplement 2): 68-74.
168. Stuck B, Maurer JT. Airway evaluation in OSA. In; Friedman M. Sleep apnea and snoring. Saunders, Elsevier 2009.
169. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004; 95(3): 213-31.
170. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131(7): 485–491.
171. Izci B, Ardic S, Fırat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008; 12: 161-8.
172. Selcuk OT, Saylam G, Fırat H, Cadallı Tatar E, Ozdek A, Korkmaz H, Ardic S. Apne-Hipopne indeksinin fizik muayene ve Epworth Uykululuk Skalası skorları ile ilişkisi. *KBB Forum* 2011;10(4): 62-69.
173. Acar HV, Kaya N, Yücel F, et al. Validation of the STOP-BANG Questionnaire: an Obstructive Sleep Apnoea Screening Tool in Turkish Population. *Turk J Anaesth Reanim* 2013; 41: 115-20.
174. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.
175. Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, et al. Does zolpidem enhance the yield of polysomnography? *J Clin Sleep Med* 2005; 1: 129-31.
176. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M et al. Effects of Antidepressants on Sleep. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 63(pg 4).
177. Berry RB, Albertario CL, Harding SM, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2018.
178. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-9.

179. Avitzur O. Professionalism: a novel mentorship program to strengthen the neurology pipeline lessons learned. *Neurology Today* 2018; 9-10.
180. Tuomilehto HP, Seppa J, Partinen M et al. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 320–7.
181. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: 1-8.
182. Amy S. Jordan, David G. McSharryand, Atul Malhotra. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014; 383: 736–747.
183. Xu Tingting, You Danming, Chen Xin, et al. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2018; 275: 335–346.
184. Anwar SB, Goodwin VL, Kushida CA, et al. Impact of continous positive airway pressure (CPAP) on quality of life in patients with obstructive sleep apnea (OSA). *J Sleep Res* 2016; 6: 731-738.
185. Khan SU, Duran CA, Rahman H, et al. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2018; 39(24): 2291-2297.
186. Ramar K, Rosen IM, Kirsch DB, et al. Medical Cannabis and the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med*. 2018 Apr 15; 14(4): 679-681.
187. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 May 31; (5):CD003002.
188. Ferguson KA, Love LL, Ryan CF. Effect of mandibular and tongue protrusion on upper airway size during wakefulness. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1748–54.
189. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 858–65.
190. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical Therapy of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *Neurotherapeutics* 2012; 9: 710–716.
191. Menn SJ, Loube DI, Morgan TD, Mitler MM, Berger JS, Erman MK. The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 794–800.
192. Verse T, Hörmann K. The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 216–21.
193. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010; 33: 1396–407.
194. Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 706-12.
195. Pépin JL, Muir JF, Gentina T, et al. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *Chest* 2009; 136: 490-497.
196. Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest* 2006; 130: 1018-1024.

197. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, Grunstein R. Nasal continuous positive airway pressure treatment: current realities and future. *Sleep* 1996; 19: S131-5.
198. Behbehani K, Yen FC, Burk JR, et al. Automatic control of airway pressure for treatment of obstructive sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995; 42: 1007-1016.
199. Berthon-Jones M. Feasibility of a self-setting CPAP machine. *Sleep* 1993; 16: S121-3.
200. Rigau J, Montserrat JM, Wöhrle H, et al. Bench model to simulate upper airway obstruction for analyzing automatic continuous positive airway pressure devices. *Chest* 2006; 130: 350-61.
201. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, et al. An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 613-20.
202. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 2004; 27: 249-253.
203. Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4.
204. Xu T, Li T, Wei D, et al. Effect of automatic versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: an up-to-date meta-analysis. *Sleep Breath* 2012; 16: 1017-26.
205. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev* 2012; 1: 20.
206. Vennelle M, White S, Riha RL, et al. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep* 2010; 33: 267-71.
207. Bloch KE, Huber F, Furian M, et al. Auto adjusted versus fixed CPAP for obstructive sleep apnoea: a multicentre, randomised equivalence trial. *Thorax* 2018; 73: 174-184.
208. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. Practice parameters for the use of auto titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008; 31: 141-7.
209. Berry RB, Sriram P. Auto-adjusting positive airway pressure treatment for sleep apnea diagnosed by home sleep testing. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 1269-75.
210. Powell ED, Gay PC, Ojile JM, et al. A pilot study assessing adherence to auto-bilevel following a poor initial encounter with CPAP. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 43-7.
211. Gulati A, Oscroft N, Chadwick R, et al. The impact of changing people with sleep apnea using CPAP less than 4 h per night to a Bi-level device. *Respir Med* 2015; 109: 778-83.
212. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-171.
213. Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 68-79.

214. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 479-504.
215. Berry RB, Kushida CA, Kryger MH, et al. Respiratory event detection by a positive airway pressure device. *Sleep* 2012; 35: 361-7.
216. Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, et al. Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 2006; 29: 1451-5.
217. Masa JF, Jiménez A, Durán J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1218-24.
218. Antic NA, Buchan C, Esterman A, et al. A randomized controlled trial of nurse-led care for symptomatic moderate-severe obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 501.
219. Skomro RP, Gjevre J, Reid J, et al. Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 2010; 138: 257-63.
220. Uçar ZZ. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tedavi Yöntemleri (Pozitif Havayolu Basınç Ağız İçi Cihazlar ve Cerrahi Tedavi). *J Turk Sleep Med* 2017; 4(1): 131-136.
221. Edinger JD, Radtke RA. Use of in vivo desensitization to treat a patient's claustrophobic response to nasal CPAP. *Sleep* 1993; 16: 678-80.
222. Chandra D, Kulkarni HS, Sciurba F. Learning from the learning effect in the six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 684.
223. Jenkins S. Six-minute walk test: observed adverse events and oxygen desaturation in a large cohort of patients with chronic lung disease. *Intern Med J* 2011; 41: 416-422.
224. Park JH, Jegal Y, Shim TS, et al. Hypoxemia and arrhythmia during daily activities and six-minute walk test in fibrotic interstitial lung diseases. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 372-378.
225. van Gestel AJ, Clarenbach CF, Stoohs AC, et al. Prevalence and prediction of exercise-induced oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2012; 84: 353-359.
226. Casanova C, Cote C, Marin JM, et al. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746-752.
227. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 841-848.
228. Ramos RP, Arakaki JS, Barbosa P, et al. Heart rate recovery in pulmonary arterial hypertension: relationship with exercise capacity and prognosis. *Am Heart J* 2012; 163: 580-588.
229. Minai OA, Gudavalli R, Mummadi S, et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 400-408.
230. Inal-Ince D, Savci S, Coplu L, et al. Functional capacity in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Saudi Med J* 2005; 26: 84-89.
231. van Stel HF, Bogaard JM, Rijssenbeek-Nouwens LH, et al. Multivariable assessment of the 6-min walking test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1567-1571.

232. Alhamad EH. The six-minute walk test in patients with pulmonary sarcoidosis. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 60–64.
233. Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K, et al. Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest* 2009; 136: 1466–1472.
234. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison with COPD. *Respir Med* 2007; 101: 833–838.
235. Gallego MC, Samaniego J, Alonso J, et al. [Dyspnea in COPD: relation to the MRC scale with dyspnea induced by walking and cardiopulmonary stress testing]. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 112–116.
236. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381.
237. Annegarn J, Spruit MA, Savelberg HH, et al. Differences in walking pattern during 6-min walk test between patients with COPD and healthy subjects. *PLoS One* 2012; 7: e37329.
238. Ziegler B, Rovedder PM, Oliveira CL, et al. Repeatability of the 6-minute walk test in adolescents and adults with cystic fibrosis. *Respir Care* 2010; 55: 1020–1025.
239. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Med* 1998; 158: 1384–7.
240. Cholidou KG, Manali ED, Kapsimalis F, et al. Heart rate recovery post 6-minute walking test in obstructive sleep apnea: cycle ergometry versus 6-minute walking test in OSA patients. *Clin Res Cardiol* 2014; 103: 805–15.
241. Billings CG, Aung T, Renshaw SA, Bianchi SM. Incremental shuttle walk test in the assessment of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Sleep Res* 2013; 22: 471–7.
242. Abdelghani A, Ben Saad H, Ben Hassen I, et al. [Evaluation of the deficiency and the submaximal exercise capacity in obstructive sleep apnoea patients.] *Rev Mal Respir* 2010; 27: 266–74.
243. Mulgrew AT, Ryan CF, Fleetham JA, et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. *Sleep Med* 2007; 9: 42–53.
244. Yang EH, Hla KM, McHorney CA, Havighurst T, Badr MS, Weber S. Sleep apnea and quality of life. *Sleep* 2000; 23: 535–41.
245. Singh SJ, Morgan MDL, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994; 7: 2016–2020.
246. Revill SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: A new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 213–222.
247. Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y, et al. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 291–298.
248. Eaton T, Young P, Nicol K, et al. The endurance shuttle walking test: a responsive measure in pulmonary rehabilitation for COPD patients. *Chron Respir Dis* 2006; 3: 3–9.
249. McNamara RJ, McKeough ZJ, McKenzie DK, et al. Water-based exercise in COPD with physical comorbidities: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 41: 1284–1291.

250. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
251. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
252. Ceylan E. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2014; 5 (3): 504-509.
253. Kendirli M, Akgöz G, Özdağ M et al. Is there a decisive role for the epworth sleepiness scale in the diagnosis of sleep apnea syndrome? *Gulhane Medical Journal*. 2016; 58(2): 161-184.
254. Hesselbacher S, Subramanian S, Allen J, Surani S, Surani S. Body mass index, gender, and ethnic variations alter the clinical implications of the Epworth Sleepiness Scale in patients with suspected obstructive sleep apnea. *Open Respir Med J* 2012; 6: 20–27.
255. Guimarães C, Martins MV, Vaz Rodrigues L, Teixeira F, Moutinho dos Santos J. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome – An underestimated subjective scale. *Rev Port Pneumol* 2012; 18(6): 267-271.
256. Smith SS, Oei TP, Douglas JA, Brown I, Jorgensen G, Andrews J. Confirmatory factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Med* 2008; 9(7): 739-744.
257. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis* 2008; 196(5): 429-431.
258. Lü XP, Zhang C, Ma J, Su L. Application of Berlin questionnaire in the screening of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; 34(7): 515-9.
259. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, Unlu M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014; 8(3): 292-6.
260. Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AAL. Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. *Sleep Breath* 2010; 14: 371-6.
261. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108(5): 812-821.
262. Gafsou B, Marsac L, Fournier JL, Beloucif S, Baillard C. Validation of the STOP-Bang questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea in patients scheduled for bariatric surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 13.
263. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth sleepiness scales. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 467-72.
264. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 219-249.
265. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome: An oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35-51.
266. Kruh J. *Biochimie II. Metabolismes* Paris: Hermann, 1989; 256 pp.
267. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle chronic hypoxia. *Respiration* 1992; 59 (Suppl. 2): 24-29.

268. Maillard D, Fleury B, Housset B, et al. Decreased oxyhemoglobin affinity in patients with sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 486-489.
269. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660-7.
270. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1998; 94: 9-14.
271. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1994; 49: 263-6.



7. EKLER

EK. 1 ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ FORMU

Etap sayar: _____ Hastanın adı: _____

Dosya no: _____

Doğum tarihi: : _____

Tarih: _____

Testi yaptıran kişi:

Cinsiyet: K E Yaş: _____

Boy: _____ cm. Kilo: _____ kg. Kan basıncı: _____ / _____

Test öncesi alınan ilaçlar (doz ve zamanı): _____

Test sırasında oksijen desteği: Yok Var Akım: _____ L/dk.

ÖLÇÜMLER		1.		2.	
		AY:		AY:	
		SA:	SA:	SA:	SA:
SAAT	Başlangıç				
	Bitiş				
KALP HIZI	Başlangıç				
	Bitiş				
SAO ₂	Başlangıç				
	Bitiş				
YORGUNLUK	Başlangıç				
	Bitiş				
DİSPNE	Başlangıç				
	Bitiş				
DURMA SAYISI					
TOPLAM DURMA SÜRESİ					
SEMPATOMLAR					
TOPLAM MESAFE					
BEKLENEN MESAFE					
ALTI DYM/BEKLENEN ORANI					
MESAFE YORUMU					

EK 2. BORG DİSPNE VE YORGUNLUK SKALASI

- 0- Yok
- 0,5-Zorlukla farkedilebilir düzeyde
- 1-Çok hafif
- 2-Hafif
- 3-Orta
- 4-Biraz ciddi
- 5-Ciddi
- 6-Altı ile yedi arası
- 7-Çok ciddi
- 8-Yedi ile dokuz arası
- 9-Çok çok şiddetli
- 10-En şiddetli