



T.C.
S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA OTONOMİK
TUTULUM VARLIĞININ R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ VE
SEMPATİK DERİ YANITI İLE ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Caner BAYDAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr.Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

ANKARA
2013



T.C.

**S.B. ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA OTONOMİK
TUTULUM VARLIĞININ R-R İNTERVAL DEĞİŞKENLİĞİ VE
SEMPATİK DERİ YANITI İLE ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Caner BAYDAR

Tez Danışmanı

Prof. Dr.Tahir Kurtuluş YOLDAŞ

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime üstün bilgi ve deneyimleriyle katkıda bulunan, çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Tahir Kurtuluş Yoldaş'a,

Her zaman tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime katkıda bulunan çok kıymetli hocalarım Sayın Prof. Dr. Selim Selçuk Çomoğlu'na , Sayın Doç. Dr. Mehmet Fevzi Öztekin'e,

Tezimin tasarım ve sonuçlanmasında büyük yardımları olan Sayın Doç. Dr. Ufuk Şener'e ve Uzm. Dr. H. Nalan Güneş 'e,

Uyku laboratuvarında geçirdiğim saatleri daha güzel ve değerli kılan, tezimin yapım aşamasında bana olan büyük desteklerinden ötürü Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Kliniği'nden Doç. Dr. Hikmet FIRAT ve Uzm. Dr. Melike Yücege'ye ve tüm uyku laboratuvarı çalışanlarına,

Eğitimimde katkısı bulunan değerli uzmanlarıma ve aralarında olmaktan büyük zevk aldığım asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmam sırasında bana olan büyük desteğinden ötürü kıymetli dostum Dr. Emrah Çelik ve meslek arkadaşlarım Dr.Aslan Yılmaz ve Dr. İnci Mülkem'e,

Ayrıca bu günlere gelmemde en büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim anneme, babama ve ablama,

Varlığıyla hayatımı anlamlı kılan ve bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini ve yardımını esirgemeyen sevgili eşim Ceyda Kuşgöz Baydar'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Caner BAYDAR

Ankara 2013

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
GRAFİKLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uykunun Tanımlanması ve Tarihçe.....	3
2.2. Uykunun Polisomnografi ile Evrelendirilmesi	3
2.3. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	9
2.4. Obstruktif Uyku Apne Sendromu(OSAS).....	11
2.4.1.OSAS'ın Tarihçesi.....	11
2.4.2.OSAS'ın Prevalansı.....	12
2.4.3.Terminoloji.....	13
2.4.4. Tanı.....	17
2.4.5 OSAS Risk Faktörleri.....	21
2.4.5.1 Anatomik faktörler.....	21
2.4.5.2 Fizyolojik faktörler.....	22
2.4.5.3 Diğer faktörler.....	23
2.4.6 OSAS Komplikasyonları.....	24
2.4.7 OSAS Tedavisi.....	28
2.4.7.1 Genel tedavi önlemleri.....	28
2.4.7.2 Medikal tedavi.....	29
2.4.7.3 Cerrahi tedavi.....	31
2.4.7.4 Cerrahi dışı tedaviler.....	32
2.5. Otonom sinir sistemi.....	33
2.5.1.Sempatik Sinir Sistemi.....	34
2.5.2.Parasempatik Sinir Sistemi.....	36
2.5.3.Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi.....	37
2.5.4 Otonom Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri ve OtonomikTestler.....	39
2.5.5 Sempatik Deri Yanıtı(SSR).....	41
2.5.6.R-R İnterval Değişkenliği (RRIV).....	43

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Olguların seçimi.....	46
3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler.....	47
3.3. İstatiksel Analiz Yöntemleri.....	49
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA	65
6. KAYNAKLAR.....	74
ÖZET.....	85
ABSTRACT.....	87
ÖZGEÇMİŞ.....	89



KISALTMALAR

AHI	:Apne Hipopne İndeksi
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
CPAP	:Continuous positive air pressure(Sürekli Pozitif Hava Basıncı)
CSAS	:Central Sleep Apnea Syndrome(Santral uyku apne sendromu)
DM	:Diyabetes Mellitus
EEG	:Elektroenselegram
EMG	:Elektromiyografi
EOG	:Elektrookülogram
EUS	:EpworthUykululuk Skalası
GÖRH	:Gastroösefageal Reflü Hastalığı
GAUH	:Gündüz Aşırı Uyku Hali
NREM	:Non –Rapid Eye Movements
OHS	:Obezite hipoventilasyon sendromu
OUA	:Obstruktif Uyku Apnesi
OSAS	:Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Obstruktif uyku apne sendromu)
OSS	:Otonom Sinir Sistemi
PSG	:Polisomnografi
RDI	:Resiratory Disturbance Index
REM	:Rapid Eye Movements
RRIV	:R-R İnterval Değişkenliği
SSS	:Santral Sinir Sistemi
SSR	:Sempatik Deri Yanıtı
SVH	:Serebrovasküler Hastalık
UPPP	:Uvulopalatofarengoplastidi
ÜSY	:Üst Solunum Yolu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Uyanıklık; alfa ritmi, okuyucu göz hareketleri, hızlı göz hareketleri, göz kırpması.

Şekil 2: NREM Evre 1; Yavaş göz hareketleri, düşük amplitüd aktivite, Teta aktivitesi

Şekil 3: NREM Evre 2; K kompleksi ve uyku içiği

Şekil 4: NREM Evre 3; EEG de yavaş dalga hareketi

Şekil 5: REM dönemi; Düşük amplitüd, karışık frekanslı EEG, düşük çene EMG, hızlı göz hareketi

Şekil 6: PSG’ de obstrüktif apne.

Şekil 7: PSG’de santral apne.

Şekil 8: PSG’de mikst apne.

Şekil 9: PSG’de hipopne.

Şekil 10: PSG’de Cheyne-Stokes solunumu.

Şekil 11: Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Şekil 12: Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: OSAS’lı hasta grubunda cinsiyet dağılımı

Grafik 2: Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Grafik 3: SSR latans (el) için ROC eğrisi

Grafik 4: SSR amplitüd (el) için ROC eğrisi

Grafik 5: SSR latans(ayak) için ROC eğrisi

Grafik 6: SSR amplitüd (ayak) için ROC eğrisi

Grafik 7: R, D, fark(D-R) İçin ROC eğrisi

TABLÖLER DİZİNİ

- Tablo 1:** OSAS'ta en sık rastlanan semptom ve bulgular
- Tablo 2:** OSAS gece ve gündüz semptomları
- Tablo 3:** OSAS sınıflaması
- Tablo 4:** Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin genel özellikleri
- Tablo 5:** Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler
- Tablo 6:** Yaş, BKİ ve AHI ortalama değerleri(Hasta grupları)
- Tablo 7:** Yaş, BKİ ve AHI ortalama değerleri(Kontrol grubu)
- Tablo 8:** Hasta ve kontrol gruplarının elde SSR(+/-)varlığı/yokluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)
- Tablo 9:** SSR latans(el) ve SSR amplitüd (el) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)
- Tablo 10:** Hasta ve kontrol gruplarının ayakta SSR(+/-)varlığı/yokluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)
- Tablo 11:** SSR latans(ayak) ve SSR amplitüd (ayak) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)
- Tablo 12:** Yaş, BKİ ve AHI sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi
- Tablo 13:** SSR el ve SSR ayak latansları ile AHI skoru arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri (Spearman Korelasyon Analizi)
- Tablo 14:** SSR el ve SSR ayak amplitüdü ile AHI skoru arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri (Spearman Korelasyon Analizi)
- Tablo 15:** %R, %D ve Delta(%D-%R) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)
- Tablo 16:** SSR latans (el) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi
- Tablo 17:** Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler
- Tablo 18:** SSR amplitüd (el) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi
- Tablo 19:** Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler
- Tablo 20:** SSR latans(ayak) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi
- Tablo 21:** Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler
- Tablo 22:** SSR amplitüd(ayak) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi
- Tablo 23:** Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler
- Tablo 24:** R, D ve Fark(D-R) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi
- Tablo 25:** Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uykuda tekrarlayıcı üst hava yolu daralması ile karakterize bir hastalıktır. Hipertansiyon, insulin direnci, felç, aritmi, ateroskleroz ve depresyonun dahil olduğu birçok kardiyovasküler, nörolojik, endokrinolojik hastalıkların gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar; apne sonucu gece aralıklı gelişen hipoksemi, aritmi, sempatik aktivite, oksidatif stres, inflamasyon ve endotel disfonksiyonudur. OSAS sonucu gelişen hipoksi, inflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmaktadır(1).

Uykuda solunum bozukluklarının en yaygın görülen tipi Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'dur(OSAS). OSAS, uyku sırasında tekrarlayan, en az 10 saniye süre ile üst solunum yolunda tıkanma ve sıklıkla kan oksijen düzeyinde azalma ile beraber artmış solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin olması en belirgin bulgularıdır. Obstrüktif uyku apne sendromu %1-5 oranında görülür ve sıklığı yaşla beraber artarak 40-60 yaş arasında prevalansı %4-8'e ulaşmaktadır(2). Uykuda solunum bozuklukları spontan olarak devam etmesi gereken düzenli soluk alıp vermelerin değişik şiddette azalması ile kan oksijen düzeyinde düşme, tıkalı farinks varlığında devam eden solunum çabası sonucu intratorasik basıncın aşırı negatifleşmesi ile sempatik aktivitede artma, uyku yoksunluğuna bağlı sistemik inflamatuvar mediatörlerde yükselme ve oksidatif strese neden olarak tüm sistemleri etkilemektedir(3,4).

OSAS, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır. Son yıllarda en çok ilgi çeken konulardan biri OSAS ve kardiyovasküler sonuçları arasındaki fizyopatolojik bağıntıdır. Tekrarlayan solunum olaylarının ve arousalların(uyanmak-uyanmamak arası) yol açtığı otonom sinir sistemi değişiklikleri, hipoksi ataklarının ve uyku yoksunluğunun yol açtığı sistemik inflamatuvar değişiklikler, inceleme konusudur (5,6,7,8).

Otonom sinir sistemi(OSS), sinir sisteminin vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne denir. Bu sistem arter kan basıncı, gastrointestinal sistem motilitesi, terleme, vücut ısısı ve birçok otonomik aktivitenin kontrolüne yardımcı olur. Otonom sinir sistemi; medulla spinalis, beyin sapı, hipotalamus, serebral korteks ve limbik sistem gibi bölümlerce kontrol edilir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak iki kısımdan oluşur(9).

Otonomik fonksiyonlar invazif ve non-invazif testlerle değerlendirilir. Hastada hangi otonomik testin uygulanacağı, OSS'nin hangi bölümünün değerlendirilmek istendiğine bağlıdır. Genellikle sempatik ve parasempatik sistemler ayrı ayrı değerlendirilir. Otonomik testler ayrıntılı ve çeşitli olmakla beraber uygulanması teknik olarak ileri donanım gerektirdiği için rutin değerlendirmede hepsi kullanılmaz. Otonomik bozukluklarda en sık kullanılan testler 'Sempatik Deri Yanıtı' (SSR) ve 'R-R interval değişkenliği' (RRIV).

SSR; postganglionik, miyelinsiz sempatik liflerin sudomotor fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan, uygulanması basit bir tetkiktir. SSR çeşitli uyaranlarla deri direncinde oluşan değişikliği yansıtır(10)

RRIV kalp hızı değişkenliğini temsil eder ve parasempatik sinir sisteminin durumunu incelemek için kullanılır .RRIV oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır(10).

- 1) Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler(kalp ritmini yavaşlatır)
- 2) Otonomik sempatik inervasyonun hızlandırıcı, kolaylaştırıcı etkileri(kalp ritmini hızlandırır)
- 3) Humoral mekanizmalar
- 4) Kardiyak 'pacemaker' dokusunun intrinsek ritmisitesi

Uyku apnesi uyku ve uyanıklıkta kronik kardiovasküler otonom bozukluklara yol açar sempatik sistem aktivitesinde artış, barorefleks duyarlılıkta azalma, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artma bu kronik sonuçlardan bazılarıdır(11,12,13).

Uyku apne hastalarında persistan sempatik aktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Hipoksinin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Ayrıca kısa süreli devamlı ya da aralıklı hipoksi ve hiperkapninin yarattığı sempatik desarj, kan gazı değişikliğinin sonlanmasında 20 dakika sonrasına kadar devam eder(14,15).

Biz bu çalışmamızda Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun patofizyolojisi ve komplikasyonları sonucu otonom sinir sisteminde meydana gelen olası değişiklikleri SSR ve R-R interval değişkenliği ile göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykunun tanımlanması ve tarihçe

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, periyodik ve kısmi olarak geçici kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (16)

Uyku fizyolojisi konusunda ilk yayın “The Philosophy of Sleep” olup İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834'te yayınlanmıştır. Uykunun aktif veya pasif olduğu yıllarca tartışıldıktan sonra bugün, uykunun aktif bir olay olduğu hızlı göz hareketlerinin keşfiyle anlaşılmıştır (17).

Yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz uyku konusunda ilk ışık 1929 yılında Berger'in ilk Elektroensefalografiyi (EEG) kaydetmesi ile yanmıştır. Uykuda EEG aktivitesi ile ilgili ilk tanımlamalar ise 1937 yılında Loomis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar uykunun 5 dönemini tanımlamakla birlikte REM dönemini ayıramamışlardır (16). Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykunun hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) uykusunu elektroensefalografide göstermişlerdir (17). 1957 yılında Dement ve Kleitman REM uykusunu tanımlamışlar ve uyku evrelerinin geceleri siklik periyotlar halinde birbirini izlediğini göstermişlerdir (16,17). REM uykusunun tanımlanmasından sonra bu uyku dönemi ile öğrenme ve bellek pekiştirme arasında bağlantı olduğunu gösteren önemli çalışmalar yapılmıştır.

2.2. Uykunun Polisomnografi ile Evrelendirilmesi

Uyku bozukluklarının tanısı için altın standart yöntem olan polisomnografi (PSG); uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyotta, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi olarak tanımlanabilir.

Uyku ile ilgili ilk elektrofizyolojik çalışmalar Berger tarafından 1929 yılında uyku EEG'sinin kaydı ile başlamıştır. 1957 yılında Dement ve Kleitman, ilk defa sürekli uyku kayıtlarının sonuçlarını yayınlarak uyku evrelerini ve siklik özelliklerini tanımlamışlardır.

1968 yılında Rechtschaffen ve Kales'in editörlüklerini yaptığı 12 araştırmacı uyku evrelerinin standart terminolojisi, teknik ve skrolama el kitabını hazırlamışlardır(18). Pediatrik ve yenidoğanlar için ise kantitatif farkların olması nedeniyle 1971'de bu klavuz modifiye edilmiştir(19). Uyku evrelemesi halen bu grubun belirlediği prensipler esas alınarak yapılmakta olup, bugüne kadar önemli bir değişiklik yapılmamıştır.

PSG ile uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametreler birlikte incelenebilir Polisomnografi; tanıklı apne, horlama, nedeni açıklanamayan gündüz aşırı uykululuk hali, pulmoner hipertansiyon, polistemi, hiperkapni ile seyreden alveolar hipoventilasyon varlığında endikedir.

Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler aşağıda belirtilmiştir (20,21).

1. Elektroenselogram EEG (en az 2 kanallı)
2. Elektrookülogram (EOG)
3. Elektromiyogram (Submental EMG)
4. Elektromiyogram (tibial EMG)
5. Oro-nazal hava akımı (flowmetre)
6. Efor parametreleri (Pletismografi)
 - Torasik solunum hareketleri
 - Abddominal solunum hareketleri
 - Özofagus manometresi
7. Kan oksijen satürasyonu
8. Elektrokardiyografi (EKG)
9. Vücut pozisyonu

Standart parametreler haricinde horlama seslerinin kaydı, özefagus katateri aracılığıyla intraplevral basınç, Swan-Ganz katateriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilir. Oral/nazal hava akımı ölçümü ve torakoabdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, tipi (obstrüktif/santral/mikst) ve apne süresi değerlendirilir. Solunum çabası toraks ve abdomene yerleştirilen kemerler ile ölçülür. OSAS'ta paradoksal göğüs-karın hareketleri tipiktir. Bu ölçümün kantitatif yapılması mümkündür. En duyarlı ancak hastayı rahatsız eden yöntem ise özefagus balon katateri ile yapılan ölçümlerdir.

Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement=REM) ve olmadığı “yavaş dalga uykusu” (non rapid eye movement=NREM) olmak üzere iki ayrı evrede incelenmektedir.

EEG+EMG (submental)+EOG ile uyku evrelemesi (NREM ve REM) yorumlanır. (NREM 1, 2 =yüzeyel uyku NREM 3, 4=derin uyku) OSAS'lı olgularda derin uyku ve REM uykusu azalmış, yüzeyel uyku oranı ise artmıştır.

Uyku ile ilgili bazı terminolojiler;

Uyku latansı; Uyumak için yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir. Normalde 10-30 dakikadır.

REM latansı; Uykuya daldıktan sonra ilk REM dönemi ortaya çıkana kadar geçen süredir. REM latansı yaklaşık 90 dakikadır. Yaklaşık 90-120 dakikalık aralar ile gece boyunca toplam 3-5 REM oluşur.

Uykunun değişik evrelerinde izlenen dalgaların özellikleri şöyledir :

-Alfa aktivitesi: Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Yaşla birlikte frekansı azalır

-Beta aktivitesi: Frekansı 13-25 Hz arasında değişen ve daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Trankilizan ve barbitürat kullananlarda daha fazla görülür.

-Teta aktivitesi: En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 3-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

-Delta aktivitesi: Frekansı 0.5-2 Hz arasındadır. Amplitüdü 75 mV'den büyüktür. Daha çok frontal bölgeden kaynaklanır.

-Uyku iğcikleri: Frekansı 12-14 Hz arasında değişir. Evre II'nin belirleyicisidir. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır, süresi 0.5-3 saniyedir.

-K kompleksi: Önce negatif ardından pozitif defleksiyondan oluşan keskin yavaş dalga şeklindedir. Amplitüd için belirlenmiş bir kriteri yoktur. Süresi en az 0.5 saniyedir. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır. Evre II'nin belirleyicisidir.

-Verteks dalgası: Keskin açılı negatif dalga gösteren teta aktivitesidir.

-Testere dişi dalgası: Düşük-orta amplitüdlü testere dişi gibi görünüm veren dalgalardır (20,21).

American Academy of Sleep Medicine (AASM); 2007 yılında uyku ve ilişkili olayların skorlanması için bir uzlaş raporu hazırlamıştır. Buna göre uyku evrelemesinde kullanılan terminoloji; uyanıklık, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM evresi olarak tanımlanmıştır (20).

Uyku evrelerinin dağılımı;

NREM Evre 1 %2-5,

NREM Evre 2 %45-55,

NREM Evre 3 %20-25,

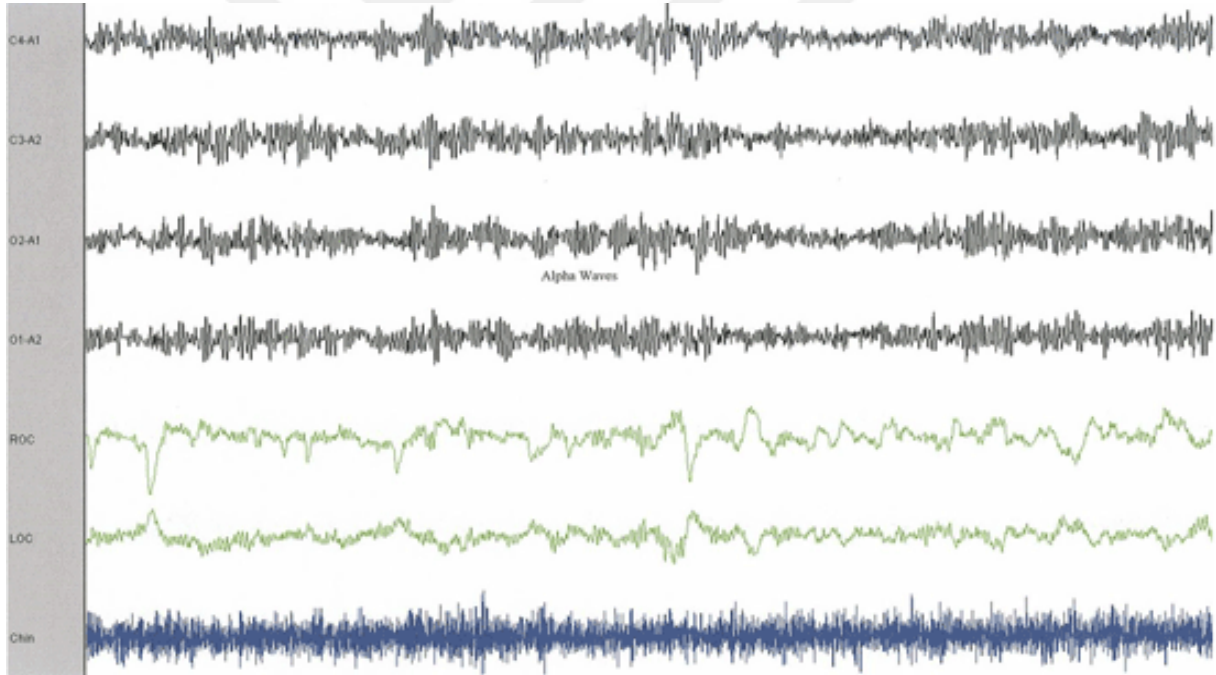
REM %20-25 'tir.

NREM evre1-2 yüzeysel uykudur, kolaylıkla uyandırılabilir. NREM evre 3 ise derin uykuyu gösterir. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında REM yoğunluğu daha fazladır (22).

Uykunun yarısını oluşturan NREM evre-1 ve 2'nin işlevleri halen bilinmemektedir. NREM evre 3 uykusu (derin uyku) ise fiziksel dinlenmeyi sağlar. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle derin uyku döneminde salgınır. Erişkinlerde ise hücre yenilenmesini ve organizmanın onarımını hızlandırır. NREM evre 3'te kişiyi uyandırmak zordur. Uyku sırasında vücut ısısında düşme özellikle NREM uykusunda oluşur. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir (23).

Uyanıklık;

- EEG: Alfa aktivitesi, karışık frekanslı aktivite ya da her iki birden izlenir.
- EOG: Yavaş veya hızlı istemli göz hareketleri ya da göz kırpma hareketleri izlenir.
- EMG: Orta-yüksek voltajda aktivite izlenir



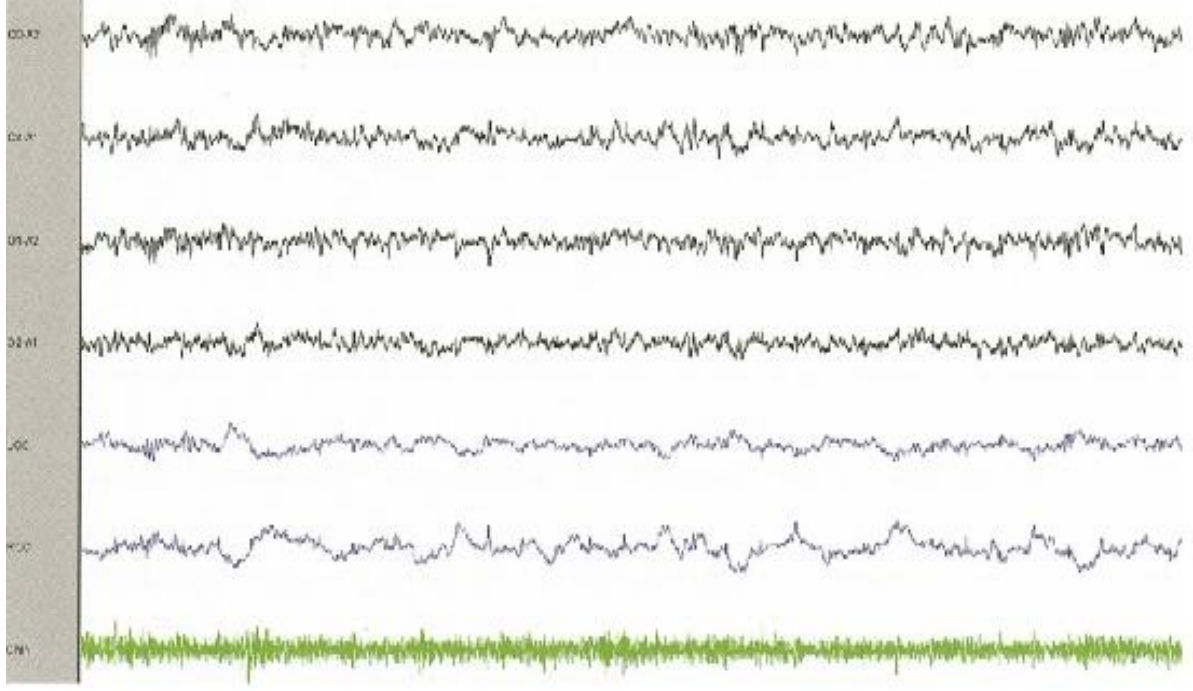
Şekil 1: Uyanıklık; alfa ritmi, okuyucu göz hareketleri, hızlı göz hareketleri, göz kırpma.

NREM Evre 1;

Tipik olarak uyanıklıktan herhangi bir uyku evresine geçiş aşamasıdır.

-EEG: Düşük voltajda karışık frekanslı aktiviteden oluşur. Teta aktivitesi baskın durumdadır, alfa aktivitesi azalmıştır. Santral bölgelerde asimetrik olabilen verteks dalgaları izlenebilir.

- EOG: Yavaş göz hareketleri söz konusudur



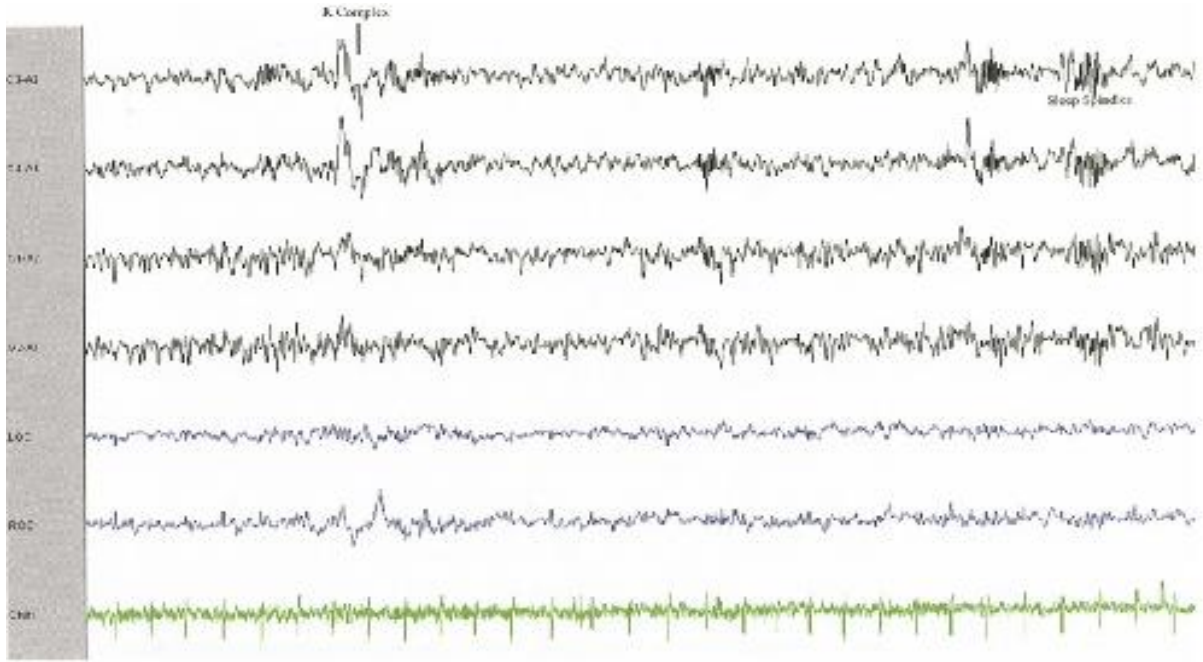
Şekil 2: NREM Evre 1; Yavaş göz hareketleri, düşük amplitüd aktivite, Teta aktivitesi

NREM Evre 2;

EEG: Arka planda teta aktivitesi varken, uyku içcikleri ve K kompleksleri izlenmeye başlar. Uyku içcikleri, oldukça sinuzoidal yüksek frekanslı kısa süreli biyoelektrik aktivitelerdir. Bunlar K komplekslerinin önünde ve arkasında olabildikleri gibi bağımsız olarak da görülebilir.

-EOG: Yer yer EEG'nin aynası gibi EEG dalgalarının yansıması vardır.

-EMG: Kısmen tonus azalmış olabilir.

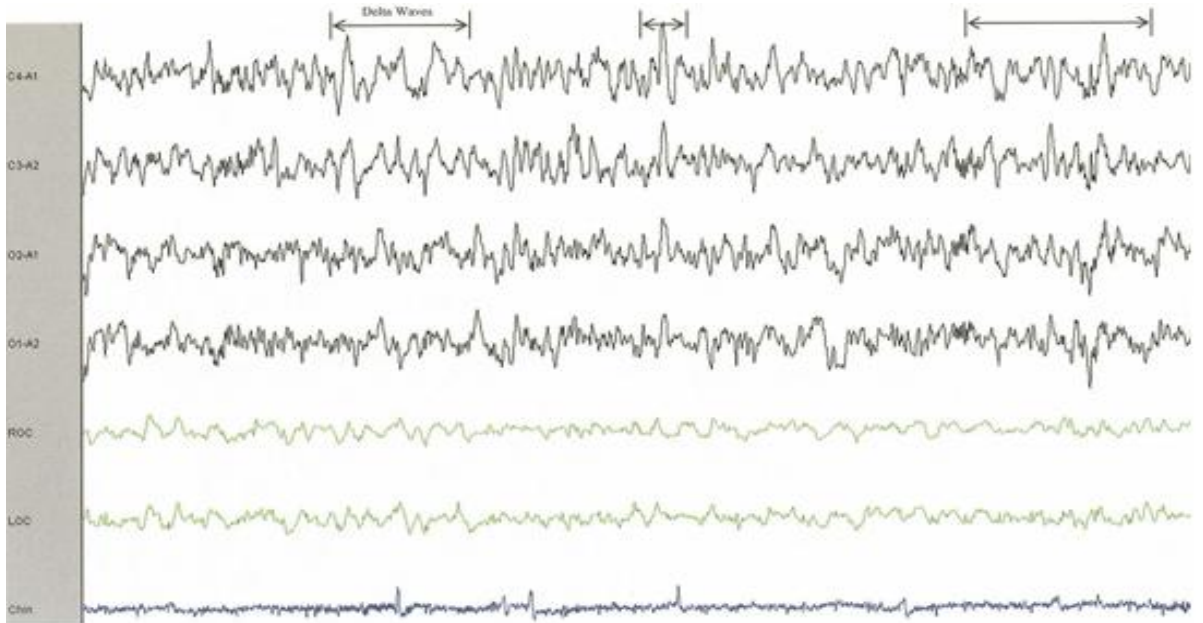


Şekil-3: NREM evre-2 uykusu

Şekil 3: NREM Evre 2; K kompleksi ve uyku içiği

NREM Evre 3;

- EEG: Arka planda karışık frekanslı aktivite varken, epokun %20-50'sini delta aktivitesi oluşturur. Uyku içcikleri ve k kompleksleri izlenir.
- EOG: EEG'deki delta aktivitesinin yansıması izlenir.
- EMG: Tonus evre 2'ye göre biraz daha azalmış olabilir.



Şekil-4: NREM evre-3 uykusu

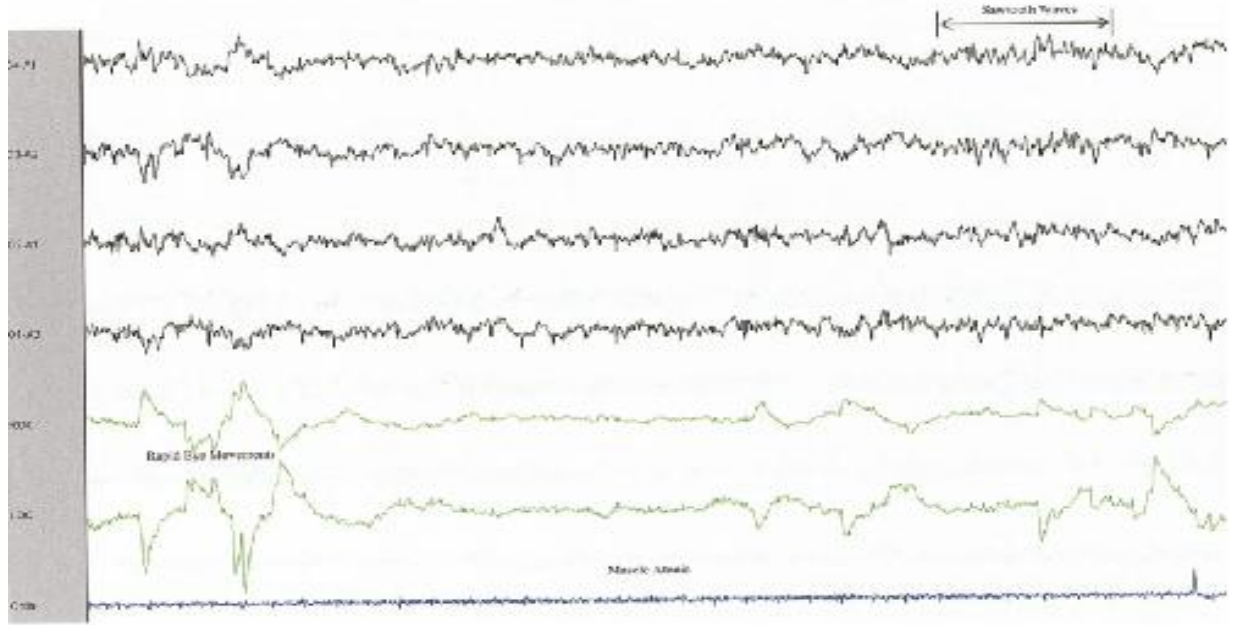
Şekil 4: NREM Evre 3; EEG de yavaş dalga hareketi

REM; Polisomnografide göz küresi kanallarında hızlı göz hareketleri yazdırılır. (REM=Rapid Eye Movements =Hızlı Göz Hareketleri), diafragma gibi önemli bazı iskelet kasları haricinde kas tonusu pratik olarak 0'a yaklaşmıştır. Seyrek olarak seyirme tarzında kısa süreli tonus değişiklikleri karakteristiktir

-EEG: Arka planda düşük voltajlı karışık frekanslı aktivite izlenir. Alfa aktivitelerinin izlenmesi de söz konusudur.

-EOG: Hızlı göz hareketleri izlenir.

-EMG: Tonus en düşük düzeydedir



Şekil-6: REM uykusu

Şekil 5: REM dönemi; Düşük amplitüd, karışık frekanslı EEG, düşük çene EMG, hızlı göz hareketi

2.3. Uykuda solunum bozuklukları

Uyku solunum bozukluğunun iki temel mekanizması vardır; ilki üst hava yolu darlığı, ikincisi ventilatör kontrolün nöral disfonksiyonudur. Ostrüktif uyku apne sendromuna(OSAS); üst hava yolunun tıkanması neden olur. Santral uyku apne sendromuna (CSAS) ; ise santral sinir sisteminden solunum kaslarına giden uyarının azalması neden olur ve santral uyku apne sendromu obstrüktif uyku apne sendromundan daha az görülmektedir (24,25).

American Academy of Sleep Medicine 2005 yılında uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasını yenilemiştir.

International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2) sınıflaması 2005 yılında uykuda bozukluklarını 8 ana grupta toplamıştır (26,27).

- 1-İnsomnialar
- 2-Uykuya bağlı solunum hastalıkları
- 3-Solunumsal bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
- 4-Uykunun sirkadien ritim bozuklukları
- 5-Parasomniler
- 6-Uykuya bağlı hareket bozuklukları
- 7-İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular
- 8-Diğer uyku hastalıkları

ICDS-2 uykuya bağlı solunum hastalıklarını 4 ana grupta tanımlamıştır;

1-Santral Uyku Apne Sendromları

- * Primer Santral Uyku Apnesi
- * Yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi
- * Cheyne-Stokes Solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- * Medikal sorunlara bağlı diğer santral uyku apnesi (Cheyne-Stokes ya da yüksek irtifa dışındaki hastalıklara bağlı)
- * Primer infant Santral Uyku Apnesi
- * İlaçlara bağlı Santral Uyku Apnesi

2- Obstrüktif Uyku Apne Sendromları (OSAS)

- *Erişkin obstrüktif uyku apnesi
- *Çocukluk uyku apnesi

3-Uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar

- * Uykuya bağlı non-obstrüktif alveolar hipoventilasyon
- * Konjenital santral alveolar hipoventilasyon
- * Pulmoner parankim ve vasküler patolojilere bağlı uyku hipoventilasyonu
- * Alt solunum yollu obstrüksiyonuna bağlı uyku hipoventilasyonu
- * Nöromusküler ya da göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku hipoventilasyonu

4- Diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (26,27,28)

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

OSAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları ve buna bağlı arteriyel oksijen satürasyonunda düşme ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (29). Obstrüktif uyku apnesinin şiddeti, uyku sırasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplam sayısının toplam uyku saatine bölünmesiyle elde edilen apne hipopne indeksiyle (AHI) ölçülmektedir. Tanıda altın standart polisomnografi (PSG) incelemesidir (30,31).

Uluslararası uyku bozuklukları skorlamasına göre;

AHI 5'in altında olanlar basit horlama,

AHI 5-15 olanlar hafif OSAS,

AHI 16-30 olanlar orta OSAS,

AHI 30 üzerinde olanlar ağır OSAS olarak sınıflandırılmaktadır (32,33,34).

2.4.1 Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Tarihçesi

OSAS'ın tarihçesi insanlık kadar eskidir. Tarih kitapları M.Ö. 360 yılında, Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un OSAS'ın tüm belirtilerini taşıdığını bildirmektedir. Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır(35).

1816 yılında İngiliz Kraliyet cerrahi olan, William Wadd, şişmanlık ile ilgili yayınladığı bir kitapçıkta şişmanlığın bir hastalık olduğuna, kişilerin solunumunu zorlaştırdığına ve uyku bozukluklarına sebep olduğuna, aşırı şişman kişilerin yemek yerken bile uyukladığına ve nabızlarının zayıf olduğuna işaret etmiştir(35).

Uyku sırasında periyodik solunum kesilmeleri ilk kez klinik bir tablo olarak 20. Yüzyılın (yy) başlarında tanımlanmıştır. W.Osler (1919) bu tabloyu genç obezlerde “kontrol edilemeyen uyku eğilimi” ile karakterize bir sendrom ismini vermiştir.

1929 yılında Berger ilk kez elektroensefelografi'yi (EEG) kaydederek uyku araştırmalarına yeni bir boyut getirmiştir.

1956'da Burwell aşırı obezite, alveolar hipoventilasyon, periyodik solunum ve patolojik uyku hali olan olgular için Charles Dickens'in roman kahramanı Joe'ye atfen ilk kez Pickwick sendromu ismini kullanmıştır. Çünkü bu ismi en iyi tanımlayan ve bu konuda sembol olmuş kişi 19.yy'ın başlarında yaşamış olan İngiliz yazar Charles Dickens'dır. Pickwick isimli bir kulüpte olanları yazan Dickens, Joe isimli kulüp hizmetkarında obstrüktif uyku apne sendromunun tüm klinik özelliklerini tarif etmiştir.

1957'de Dement ve Kleitmen uyku evrelerinin geceleri 3-5 seferlik periyotlar halinde birbirini izlediğini göstermişlerdir.

1965 yılında birbirinden bağımsız olarak, Tassinari, Gastaut, Duran, Fransa'da, Jung ve Kuhlo Almanya'da uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır.

1965 yılı uyku araştırmalarında dönüm noktasıdır ve uyku apne sendromu tanısında altın standart olarak kabul edilen polisomnografi (PSG) ilk kez uygulanmıştır ve Gestaut bu sendromdaki tipik solunum durmalarının esas olarak obstrüktif tipte olduğunu belirtmiştir.

1972'de Elio Lugaresi İtalya'da ilk Uluslararası Uyku Apne Sendromu Sempozyumunu düzenlemiştir.

1973'te Guilleminault yeni bir sendrom olarak ilk kez uyku apne ismini kullanmıştır.

1982'de Guilleminault OSAS'a benzer özellikleri olan ancak PSG'si normal bulunan çocuklarda farklı bir klinik tablo yayınlanmış ve o dönemde 'borderline OSAS' olarak isimlendirmiştir.

1991'de uyku bozuklukları 'American Sleep Disorders Assosiations' (ASDA) tarafından kodlanarak sınıflandırılmıştır.

1993'te Guilleminault daha önce tanımladığı tablonun OSAS'tan farklı olduğunu bu defa erişkinlerde yayınlamıştır ve bu tablo için üst hava yolu rezistansı terimini kullanmıştır (26,36).

2.4.2 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Prevalansı

OSAS ile ilgili genel toplum üzerinde yapılan çalışmalarda erkek kadın oranının 3:1 ile 5:1 arasında olduğu düşünülmektedir. Genel toplumda OSAS'ın görülme sıklığı ise genç-orta yaş grubunda erkeklerde %24, kadınlarda %9 iken yaşlı gruplarında erkeklerde %70, kadınlarda %56 olarak bulunmuştur(37).

OSAS'ın Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin toplumdaki sıklığı %2-4' tür. OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak saptanmıştır (1,38). Hindistan'da ise erkeklerde %7.5 olarak saptanmıştır (39). Asyalı erkeklerde %4.5, kadınlarda da %3 olarak tespit edilmiştir (40). Çeşitli çalışmalarda OSAS sıklığının yaşla beraber arttığı gösterilmiştir. 50-70 yaş arasında %6 oranında OSAS tespit edilmiştir (41,42).

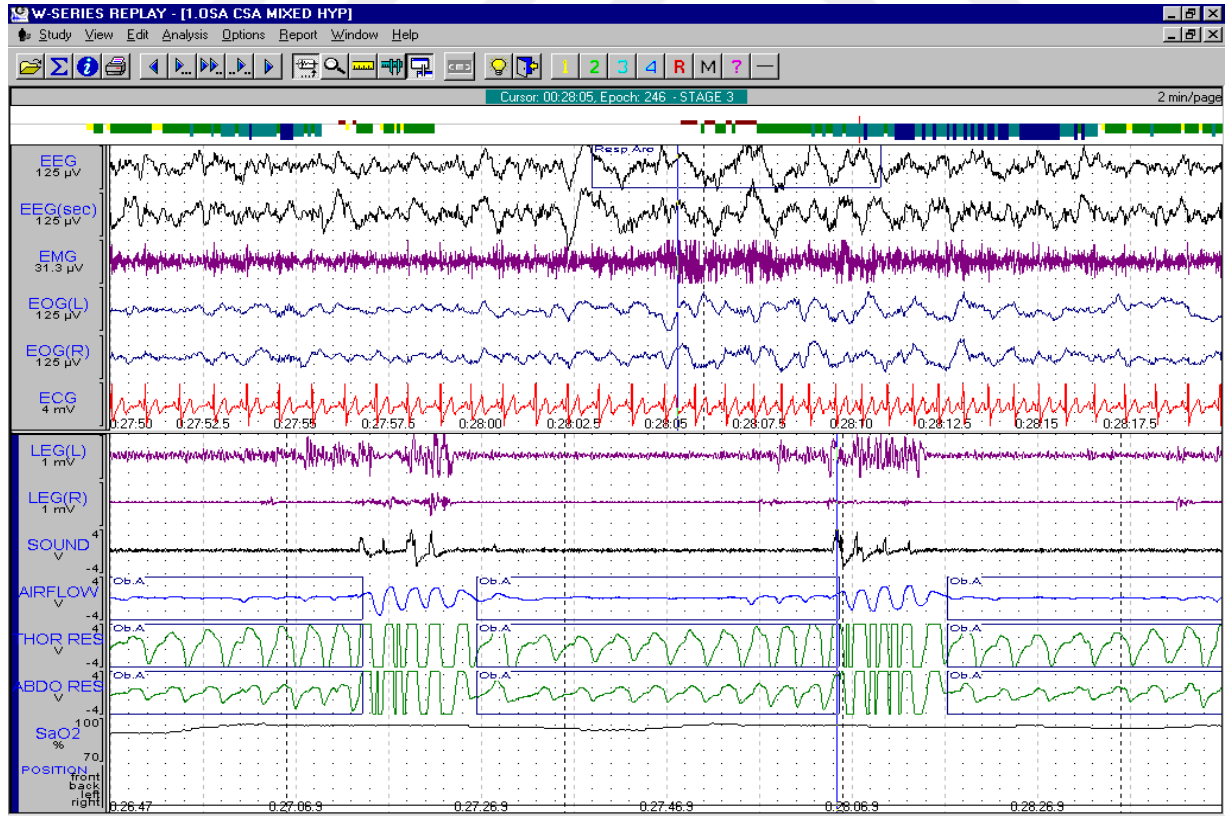
Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OSAS prevalansı %1.8 olarak bildirilmiştir (43).

2.4.3 Terminoloji

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir. OSAS uykuda tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) tıkanmaları ve buna bağlı kan oksijen saturasyonunda (SO₂) düşme ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (26). Solunum, tamamen (apne) veya kısmen (hipopne) engellenebilir. Horlama halk arasında obstrüktif uyku solunumu için kullanılan bir terimdir. Normal yetişkinlerin % 45'i en azından ara sıra ve % 25'i devamlı olarak horlar. Obez kişilerde zayıf olanlara göre 3 kez daha fazla görülür. 30-35 yaş grubu erkeklerin % 20'si, kadınların % 5'i; 60 yaş grubu erkeklerin % 60'ı, kadınların % 40'ı daima horlar(44).

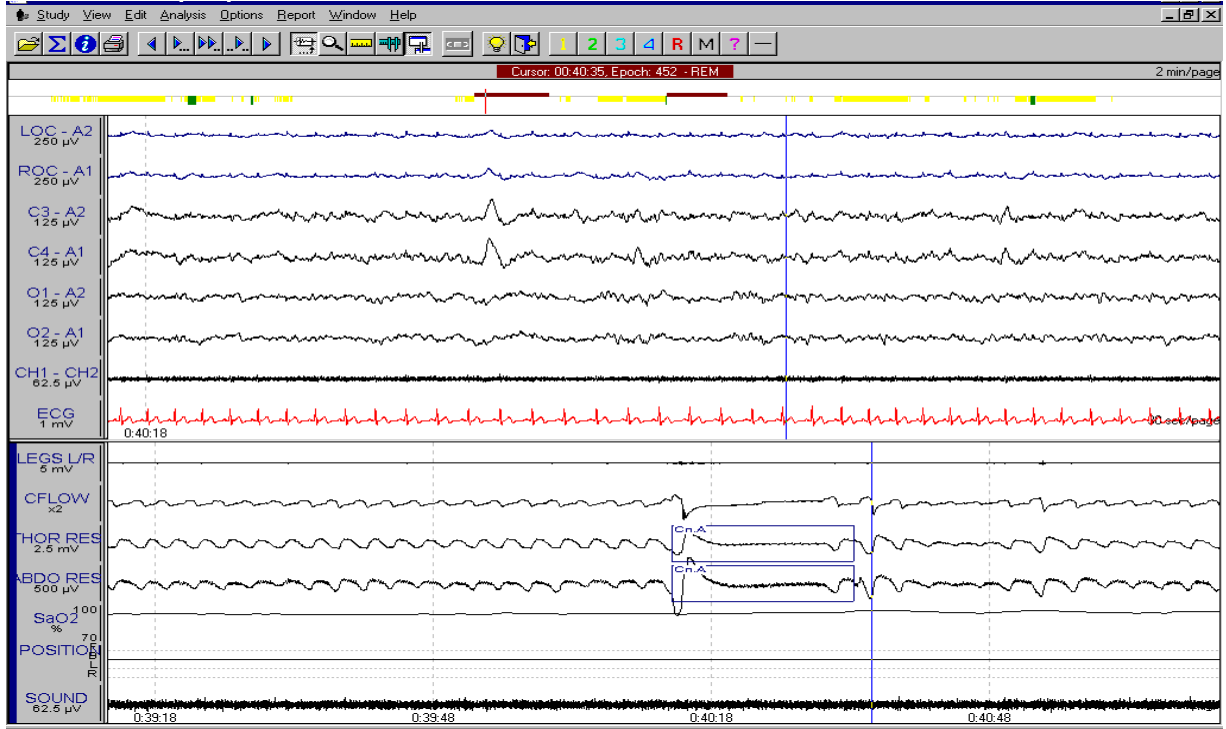
Apne: Apne kelime olarak soluk alamama anlamına gelir. Oro-nazal hava akımında 10 saniyeden daha fazla süren %90 ya da daha fazla azalma olmasıdır. Apne obstrüktif , santral ve mikst olmak üzere 3 tiptir.

Obstrüktif Apne; hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değerin % 90 ve daha altına düşmesiyle birlikte torakal ve abdominal solunum çabasının paradoksal olarak (obstrüktif apne için tipiktir) devam etmesidir.



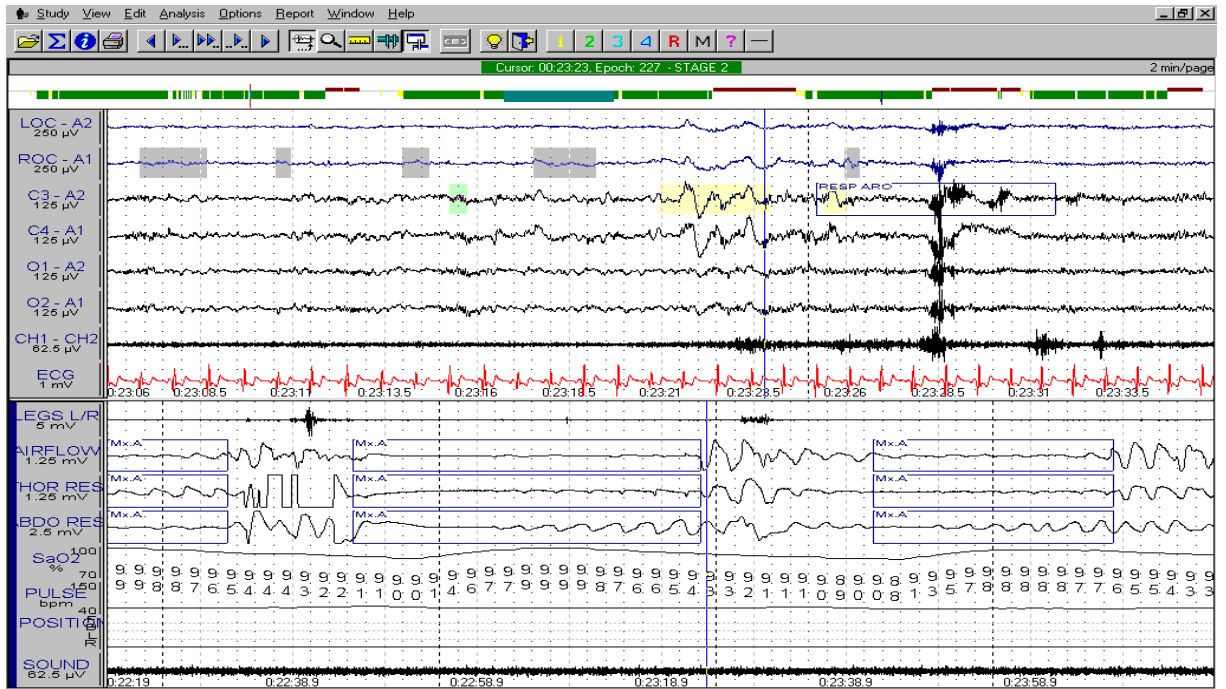
Şekil 6: PSG' de obstrüktif apne.

Santral Apne: hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değerin % 90 ve daha altına düşmesiyle birlikte torakal ve abdominal solunum çabasının da olmamasıdır (veya % 20 bazal değerin altına düşmesidir).



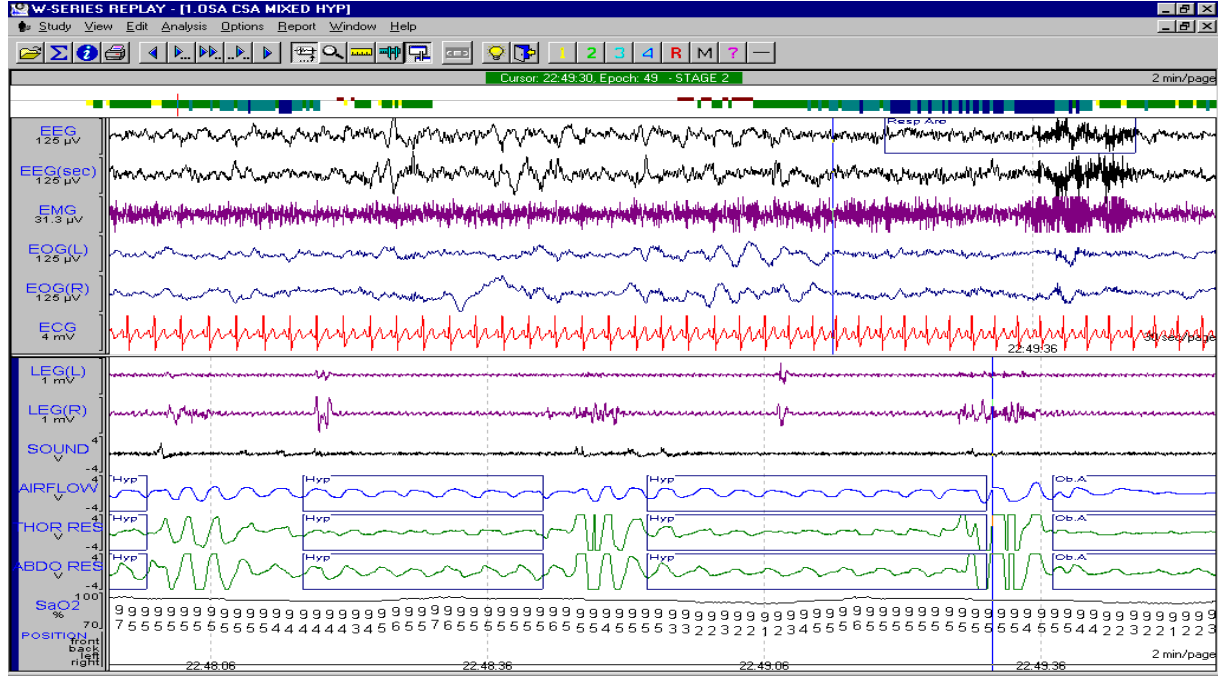
Şekil 7: PSG’de santral apne.

Mikst Apne: hava akım azalmasının “önce, santral apne gibi başlayıp daha sonra torako-abdominal çabanın geri gelmesine karşın hava akımının halen olmaması” halidir. Mikst apneler artık günümüzde obstrüktif apne gibi değerlendirilip yorumlanmaktadır.



Şekil 8: PSG’de mikst apne.

Hipopne: hava akımında en az 10 saniye süren %50 den fazla azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda %3 azalma ya da en az %30 luk düşme ile beraber oksijen satürasyonunda %4 azalma olmasıdır.



Şekil 9: PSG’de hipopne.

Apne indeksi: Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşme sayısıdır.

Hipopne indeksi: Uyku süresince görülen hipopnelerin her saat başına düşme sayısıdır.

Apne-hipopne indeksi (AHI): Uyku süresinde görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır.

Saatte 5’ten daha az olan apne hipopne indeksi normal, 5-15 arası hafif, 15-30 arası orta dereceli ve 30’dan daha fazla olması halinde ağır obstrüktif apne sendromu olarak kabul edilmektedir (26,45).

Resiratory Disturbance Index (RDI): Uykunun her saati başına apne, hipopne ve solunum ile ilişkili uyanmaların sayısıdır.

Oksijen Satürasyon İndeksi: Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır

Arousal: Uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanma neden olarak uykuyu böler ve uyku verimliliğini azaltır.

Respiratory Efort Related Arousal (RERA); Solunumsal Çaba İle İlişkili Arousal; En az 10 saniye süreyle artan solunumsal efor ve azalan nasal basıncın varlığında (apne veya hipopne kriterlerine uymayan) uykuda arousala yol açan solunumsal anormalliktir.

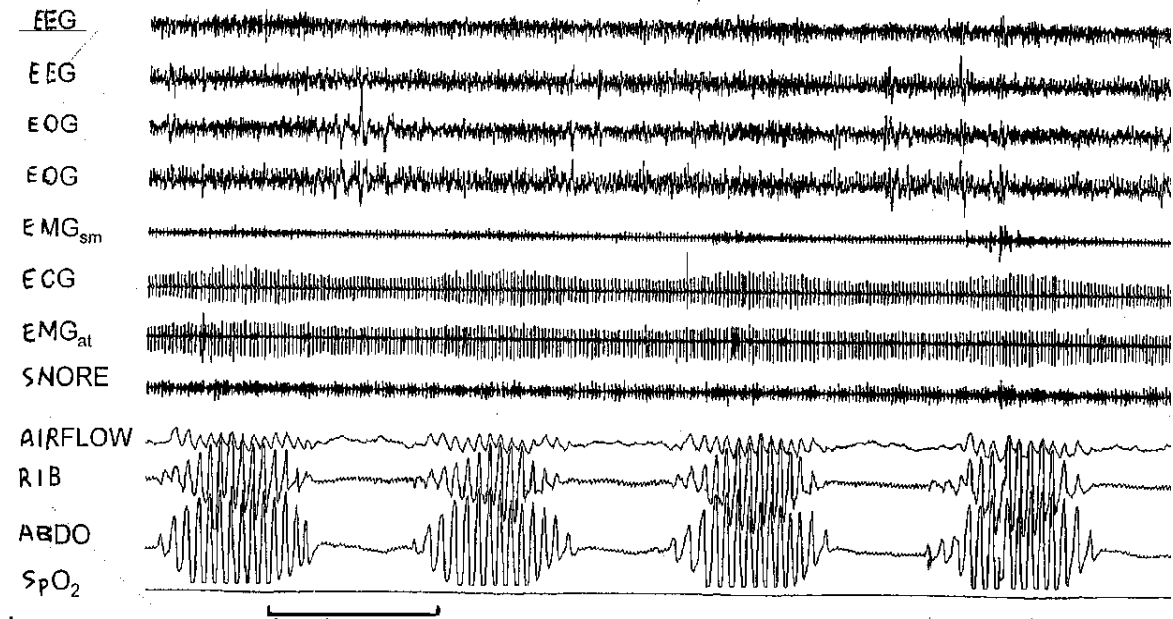
Basit Horlama Uluslararası uyku bozuklukları skorlamasına göre Apne hipopne indeksi 5'in altında olanlar basit horlama olarak kabul edilmiştir (46). Alkol alımı, kilo artışı ve sigara kullanımı(farinks irritasyonu ile) horlamayı artırmaktadır (1). Orta yaşlı erişkinde basit horlama %20 sıklıkta görülmektedir (47).

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu; obstrüktif uyku apnesinin bir varyantı olup üst solunum yolunun parsiyel kollapsına bağlı olarak hava akımına karşı artmış direnç ile karakterizedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS); Uykuda horlama, tanıklı apne veya gündüz aşırı uykululuk semptomlarından biri ya da bir kaçının olması ve PSG de apne hipopne indeksinin 5 ya da üzerinde olması gereklidir.

Santral Uyku Apne Sendromu (CSAS); Obstrüktif komponent olmadan toplam AHI %50 sinin santral orjinli olması ve saatte %5 den fazla santral apne indeksi görülmesidir.

Cheyne-Stokes solunumu; En az 3 siklus boyunca sıklık kreşendo-dekreşendo solunum paterni ile birlikte ya bu olay en az 10 dakika sürmeli yada birlikte uyku saati başına en az 5 santral apne ve hipopnenin varlığı ile karakterize durumdur



Şekil 10: PSG'de Cheyne-Stokes solunumu.

Kompleks Uyku Apne Sendromu (CompSAS): Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda CPAP tedavisi sonrası izlenen hastalarda sürekli pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisi ile birlikte obstrüktif apne- hipopneler kontrol edilmesine karşın santral apne indeksi 5 veya üstünde olan veya belirgin Cheyne-Stokes solunumu (CSR) olan hastalar CompSAS olarak kabul edilmiştir (30, 33, 34, 48,49).

Obesite hipoventilasyon sendromu: Nöromusküler ya da göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku hipoventilasyonu alt başlığı olarak sınıflanmıştır (1).

2.4.4 Tanı

Klinik Tanı: OSAS tanısında kullanılan tanı yöntemleri arasında klinik tanının önemi büyüktür. Klinik tanı, uyku laboratuvarı olanakları son derece kısıtlı ülkelerde bu merkezlere refere edilebilecek olguları belirler.

Semptomlar: OSAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Kardiyopulmoner semptomlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve diğer semptomlar (ağız kuruluğu, gece telemesi, nokturnal öksürük vs.) eşlik edebilir.

OSAS' ta en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir.(50) Genellikle hastalar gürültülü horlama ve gündüz aşırı uykululuk anamnezi verirler ve takip eden yıllar içinde OSAS tanısını alırlar (51). Tedavi almamış hastaların prognozunu hedef alan çalışmalar, OSAS'ın progresif bir hastalık olduğunu desteklemektedir (52).

Tablo 1: OSAS'ta en sık rastlanan semptom ve bulgular

1. Horlama
2. Tanıklı apne
3. Gündüz aşırı uykululuk
4. Unutkanlık
5. Kişilik bozuklukları
6. Gece terlemesi
7. Gece sık idrara çıkma
8. İmpotans ve libido azalması
9. Sabah baş ağrıları, aşırı yorgunluk

Tablo 2: OSAS gece ve gündüz semptomları

Gündüz	Gece
Aşırı uyku hali	Horlama
İş/okul performansında yetersizlik	Tanıklı Apne
Sabah baş ağrısı	Bölünmüş uyku
Depresif semptomlar	İnsomnia
Konsantrasyonda azalma	Tekrarlayan arousallar
Bellek fonksiyonlarında kötüleşme	Libido azalması/ İmpotans
Gastroözofagial reflü	Terleme
Entellektüel yetilerde kötüleşme	Boğulma hissiyle uyanma
	Noktüri/Enürezis

- **Horlama:** Uykuda inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü vibratuvar sestir. Tüm toplumlarda oldukça sık görülen bir semptomdur. Bir çalışmada toplumdaki erkeklerin % 68, kadınların % 50 ve uyku laboratuvarı incelemesine alınanların % 95'inin horladıkları tespit edilmiştir. OSAS hastalarında, horlamanın devamlı ve gürültülü olması tipiktir.

Basit horlamadan ayırtetmek için horlamanın niteliğini ve sıklığını sorgulamak gerekir. OSAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) görülmekte olup, sık tekrarlayan apneler nedeniyle horlamanın düzensiz olması tipiktir.

- **Tanıklı Apne:** OSAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle, genellikle bunlara tanıklık eden eşleri ve yakınları hastanın hekime başvurmasını sağlarlar. Apne epizodları 20 ile 60 saniye arasında değişmekte olup, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar sürer. Hastalar bu sırada uyanırlarsa nefes alamama ve boğulma hissi tarif ederler. Genelde huzursuz uyuduklarından ve yeterince uykularını alamadıklarından şikâyet ederler.

- **Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH):** OSAS'ta gece semptomları, hasta tarafından genellikle göz ardı edilse de, gündüz semptomları oldukça dikkat çekicidir. Gündüz aşırı uykululuk; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araba kullanmayı engelleyecek kadar ağır

olabilmektedir. OSAS'lı hastalarda uykuda sık tekrarlayan apne epizodları uyku bölünmesi ile sonuçlanır. Bu uyku bölünmeleri nedeniyle hastalara ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı duyarlar. OSAS dışında birçok hastalıkta (Üst hava yolu rezistansı sendromu, periyodik ekstremite hareketi bozukluğu gibi) görülmesi nedeniyle GAUH spesifitesi düşük, ancak aşırı OSAS'lı hastaların belirlenmesinde değerli bir tanı yöntemidir. Günümüzde GAUH'un belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem Epworth Uykululuk Skalası(EUS)' dır. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemde belirli durumlarda hastaların uykuya dalma olasılığı sorulur. 10 puan ve üzeri olgular pozitif kabul edilir.

Hastalığın hafif formunda televizyon seyretme, okuma, dinlenme veya çevresel uyaranların azaldığı durumlarda çok çabuk uykuya dalma söz konusudur. Hastalığın ileri formlarında ise sinema, tiyatro ve konferanslarda, karşılıklı konuşurken, arabada kırmızı ışıktaki beklerken uykuya dalma olabilir

- **Kardiyopulmoner semptomlar:** Özellikle ÜSY anomalisi olan hastalarda arousale rağmen yeterli bir ÜSY açıklığı saptanamaz ve uyandıktan sonraki inspirasyon eforu obstrüksiyonda artışa yol açar.

Bu durum hastaların nadiren boğulma hissi ile uyanmasına neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı bozukluk atipik göğüs ağrılarına neden olabilir. Bu ağrı bazen kardiyak kökenli ağrılarla karışabilmektedir. OSAS'lı hastalarda apne sırasında vagal tonusun artmasına bağlı olarak bradikardi, apne sonrasında hiperventilasyonla birlikte artan semptomatik aktivite ile taşikardi görülebilir. Hastalar bazen uyku sırasında gelişen çarpıntı ve ritm bozukluklarını tarif edebilirler. Nadiren daha ciddi aritmiler ve ani ölümler görülebilir.

- **Nöropsikiyatrik semptomlar:** OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite nedeniyle baş ağrısı ve yorgunluk hissi olur. Genellikle frontal ya da diffüz baş ağrısı olur ve hasta uyandıktan sonra günün ilerleyen saatlerinde azalır (50). Hastalar uykularının büyük bir kısmını yüzeyel uykuda geçirmeleri (NREM 1,2), apne epizodları ve sık tekrarlayan arousaller ile uykularının bölünmesi nedeniyle hiç uyumamış gibi hissedebilirler. Bir grup hasta ise gece ortası uyanıp bir daha uyumamaktan (insomnia) yakınabilirler. Benzer mekanizmalarla bilişsel bozukluklar meydana gelen hastaların günlük yaşantıları aksamaya başlayarak, çevreye uyum göstermekte zorlanabilirler ve bu durum karşısında anksiyete ve depresyona girebilirler(50). OSAS'lılarda etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler, genel zeka işlevi, dikkat, hafıza, öğrenme yeteneği, yürütücü işlevler ve motor performans olarak bildirilmektedir. OSAS'lılarda gece sık oluşan uyanmalar ile daha

çok depresyona özgül olan sabah erken uyanma semptomu klinisyenler tarafından ayırt edilemeyebilmektedir. Depresyonda görülen psikomotor retardasyon, konsantrasyon eksikliği, bellek sorunları, cinsel istekte azalma ve gün boyunca duygu durumunda değişimler, OSAS'ın gün içi semptomları ile benzerlik göstermektedir. Bazı depresyon olgularında iştah artması ve kilo alımı olması, OSAS'lılarda letarji ve apati ile ilişkili bulunan obezite sıklığı ile örtüşebilmektedir. Hem depresyon hem de OSAS olgularında gözlenen diğer ortak semptomlar ise sinirlilik ve iritabilite olarak bildirilmiştir(50).

Fizik Muayene: OSAS'ta hastalığa tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur ancak gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında olgulara multidisipliner olarak yaklaşım, göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz (KBB), endokrinoloji, kardiyoloji, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi gerekir. OSAS'ta fizik muayenenin tanısallık değeri sınırlı olsa da, hastaların mortalite ve morbiditesini arttıran ve OSAS'a eşlik eden hastalıkların belirlenmesinde önemlidir

Laboratuvar: Klinik tabloyu OSAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanı sıra laboratuvar bulguları da gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, diğer fizik ve fizyolojik parametrelerin belli bir periyot, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi olarak tanımlanır.

Standart polisomnografide kaydedilmesi gereken parametreler; EEG, elektrookülografi (EOG), submental ve tibial EMG, oronazal hava akımı ölçümü, torakoabdominal hareketler, oksijen saturasyonu, elektrokardiyografi (EKG) ve vücut pozisyonudur. EEG, EOG, submental EMG uyku evrelemesini, yüzeysel/derin uyku ve REM uykusunun ayrımı ve patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Oronazal hava akımı ve torakoabdominal hareketlerin değerlendirilmesi ile apne varlığı, tipi ve saptanabilir. Oksijen saturasyonunun izlenmesi ile desaturasyonlar ve derecesi saptanabilir. Tibial EMG ile uykuda periyodik bacak hareketleri araştırılabilir. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojiler ve apne periyotlarıyla ilişkisi izlenebilir.

OSAS'ın Polisomnografik Sınıflaması: Bir gecelik PSG sonunda tespit edilen apne-hipopne indeksine göre OSAS derecelendirilmesi yapılır. Apne-hipopne indekisinde (AHI) 5/saat ve üzeri değerler, OSAS için sınır olarak kabul edilmiş, fakat bunun gündüz semptomları ve

hastalığın uzun dönem komplikasyonları ile yeteri kadar doğru orantı gösterdiği henüz tam olarak kesinleşmemiştir (53). OSAS şiddeti AHI değeri ile ifade edilir.

AHI'si 5'in üstünde olan olgular OSAS olarak kabul edilmekle beraber klinik olarak önemi olan olgular AHI>20 olan olgulardır. Çünkü bu olgularda mortalitenin AHI<20 olan olgulara oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 3'te görülmektedir

Tablo 3. AHI'ye göre OSAS sınıflaması (Amerikan Uyku Hastalıkları Derneği)

AHI<5	Normal
AHI 5-15	Hafif
AHI16-30	Orta
AHI>30	Ağır

OSAS'da karakteristik PSG bulguları:

1. Yüzeysel uykuda (NREM evre1, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3, 4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle % 80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousaller görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda AHI>20'dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desatürasyon epizodları izlenir.
5. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur.

2.4.5 OSAS Risk Faktörleri

2.4.5.1 Anatomik faktörler

Üst solunum yolu açıklığı OSAS'ta en önemli anatomik faktördür. Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OSAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Üst solunum yolu açıklığı nazal patolojiler, parafarengeal yağ depolanması, retrognati veya mikrognati gibi kraniofasial anomaliler ve nazal septum deviyasyonu, mandibula boyutlarını

oluşturan, lateral farengea duvar ve dil boyutları gibi anatomik faktörler belirlemektedir. Ayrıca üst solunum yolunun geçirgenliği üst solunum yolu kas tonusuna ve aktivitesine, bağ dokusu içeriğine de bağlıdır.

Obesite ve boyun çevresi: Obesite, en yaygın risk faktörüdür (54). Ayrıca obezlerde daha sık görülen normalden uzun yumuşak damak ve geniş uvula, posteriordan üst hava yolunu daraltmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1997’de, BKİ:26-30kg/m² olan erişkinleri “kilolu”, BKİ>30kg/m² olanları ise “obez” olarak tanımlamıştır. BKİ > 35 kg/m² olan OSAS’lılarda hiperkapnik tip daha sıktır. Bunun nedeni abdomen ve toraksta biriken yağ dokusu nedeniyle kompliyans ve fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma olması ve solunum işinin artmasıdır.

Bu ayrıca hiperkapni ve hipoksemiye ventilatuar yanıtta da azalmaya neden olur. Boyun çevresinde aşırı yağ dokusu birikimiyle hava yolunda daralmaya neden olmaktadır. OSAS’ta boyun çapı önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm (17 inch), kadınlarda ise 38cm (15 inch) üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi üst hava yolundaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması ÜSY’de adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OSAS’lı olgularda OSAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (55).

2.4.5.2 Fizyolojik faktörler

Üst solunum yolunun nöromüsküler refleksleri üst solunum yolunun tıkanmasına karşı primer koruyucu cevaplardır. OSAS’lı hastalarda uyanıklık anında bu refleksler ve adele tonusu artış göstermektedir. Uykunun başlangıcında adelelerdeki aktivasyon azalması üst solunum yolunda tıkanıklığa neden olmaktadır. Yapılan az sayıdaki çalışmalarda da üst solunum yolu rezistansı arttığındaki kas aktivite cevapları cinsiyetler arasında fark göstermemektedir. Ayrıca normal yetişkinde uyanık iken hipoksi ve hiperkapniye karşı solunum cevabı erkeklerde daha fazladır. Bundan dolayı uykuya geçiş sırasında erkekler de daha fazla solunum azalması olmaktadır buda uyku dengesini bozmaktadır.

Hormonal etkilere bakacak olursak 53 kadından oluşan bir klinik çalışmada OSAS olan kadınlardaki 17- hidroksiprogesteron, progesteron seviyeleri OSAS olmayan bayanlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (56,57).

2.4.5.3 Diğer faktörler

-Cinsiyet; Erkek olmak, ileri yaşta olmak ve yüksek BKİ'ye sahip olmak, OSAS için anlamlı risk faktörüdür. Erkeklerde boyun çevresinde yağ doku birikimi kadınlardan daha fazla görülmektedir. Genel popülasyonda OSAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır (1). Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir(58). OSAS prevalansı, kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OSAS'da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir. Hormonal bazı mekanizmalarla solunum kontrolünde farklılıklar olabileceği düşünülmektedir (59,60).

-Yaş; Uyku apnesi sıklığı 60 yaşından sonra artmaktadır ve yaşlı kadın ve erkeklerde benzerdir (61). Postmenopozal kadınlarda progesteron azalmasına bağlı olarak artmasının neden olduğu düşünülmektedir.

Progesteron düzeyinin yüksek olduğu luteal fazda üst hava yolunda dilator kas aktivitesi yüksek bulunmuştur. Premenopozda olmak OSAS için koruyucudur (62).

-Genetik; Ailesel faktörler OSAS patogeneğinde rol oynayabilir. Bazı ailelerde OSAS insidansının ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir. Ayrıca ÜSY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir(55). OSAS için genetik predispozisyon tespit edilmiştir ancak henüz kesin faktör tanımlanamamıştır(63-66). Obezite ve kraniofasial patolojiler genetik özellik gösterebilir (66,67,68).

-Alkol, ilaçlar ve sigara: Alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlar ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini arttırarak OSAS için bir risk teşkil ederler ve /veya OSAS'ı ağırlaştırırlar. Issa ve ark. yaptığı bir çalışmada, alkolün, farenksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere uyanayazma cevabını azalttığı için, OSAS'ın şiddetini arttırdığı göstermiştir (51). Aynı çalışmada, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. Sigara, hem kadın hem de erkekte doza bağımlı olarak farengeal irritasyonu artırarak horlama prevalansını ve apne yoğunluğunu artırır(1). Sigara ve düşük vital kapasitenin de bağımsız risk faktörleri olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır, ancak kesinlik için henüz yetersizdir.

-Akciğer kapasitesi: Uyku sırasında, üst solunum yolu direnci artar ve akciğer hacim olarak azalır. Yüksek ekspiryum sonu akciğer hacmi sağlıklı kişilerde havayolu kollapsını azaltır ve OSAS hastalarında nefes aldıklarında bu bozukluk iyileşir (1,69-71).

-Uyku evresi ve yatış pozisyonu: Hızlı göz hareketlerinin olduğu dönemde ve supin pozisyonunda olayların şiddeti artar (1,55). REM uykusu, azalmış üst solunum yolu kas tonusu,

negatif basınca karşı genioglossus refleksi yanıtında bozulma ve azalmış kemosensitivite ile ilişkilidir. Bu faktörlerle, REM uykusu sırasında apne kötüleşebilir (72-75). Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkanmasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini arttırabilir. OSAS'lı hastaların en önemli semptomları yatak partneri tarafından tanımlanır; horlama, gündüz aşırı uykululuk, nefes durması ve gece horuldama. Hastaların %50'si uyku sonrasında dinlenemediklerini ifade ederler. Klinik olarak hastaların çoğunda gündüz uyuklama, kognitif fonksiyonlarda, hafızada ve iş performansında azalma görülmektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki gündüz aşırı uyku hali hastalık şiddeti ile doğru orantılıdır. OSAS derecelendirme kriteri 2 komponent içerir; uykululuk şiddeti ve uyku sırasındaki obstrüktif olaylar. Daha ciddi olan durum temel kabul edilir. Örneğin 5- 15 arasında AHI varken gündüz uyuklaması ileri derecede olan hasta ağır OSAS olarak kabul edilmelidir. Ancak PSG' de AHI ölçümü sonucu uykululuk şiddeti ile örtüşmeyebilir(76,77).

2.4.6 OSAS Komplikasyonları

OSAS tanısı alan hastalar çok sayıda sistemik hastalık gelişimi açısından riskler taşımaktadır. Hastalara tanı konulmasında gecikme olması, yanlış tedavi ya da tedaviye geç başlanması morbidite oranlarında artma ve ağır vasküler hastalıkları beraber getirmektedir. Gündüz aşırı uyku hali, nörokognitif disfonksiyon, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar ve kor pulmonale dahil çok geniş klinik sonuçları vardır (73).

-Nörokognitif etkilenim: Horlama şikayeti olan bireylerde serebrovasküler hastalık (SVH) gelişme riski %2,1-3,3 oranında artış göstermektedir. Geçici iskemik atak ya da akut inme tanılı hastalara % 69-95 oranlarında OSAS eşlik etmektedir. Oksijen desatürasyonu ve vasküler reaktivitede fonksiyonel yetersizlik kafa içi basınçta artışa yol açmaktadır. Serebral hemodinami bozulmakta ve perfüzyonun yetersiz olduğu bölgelerde iskemi oluşmaktadır. Ayrıca sempatik aktivitede ve kan katekolamin düzeyinde artış, trombosit aktivitesi ve kan viskozitesinde artışa yol açmaktadır. Bu mekanizmalar aterotrombotik süreçlere bağlı iskemik olayları hızlandırmaktadır. Hipertansiyonun eşlik ettiği serebral perfüzyon bozukluğu, endotel fonksiyon bozukluğu, ateroskleroz, tromboz ve paradoksal emboli ile serebral regülasyonun bozulması birbiriyle ilişkilidir. SVH'lara ek olarak OSAS'ta epilepsiye yatkınlığın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (78).

OSAS tedavi edilmediğinde gündüz aşırı uyku hali, kognitif bozukluk, kardiyovasküler hastalık ve beyin hasarına neden olur. OSAS dikkat ve uzun süreli hafızayı olumsuz etkiler.

OSAS'ta yapılan nörokognitif fonksiyon çalışmalarında kognitif fonksiyonlarla ilgili prefrontal kortekste hasarlanma gösterilmiştir (yönetici fonksiyonlar, çalışma belleği gibi). Ayrıca OSAS 'lı hastalarda uyanıklık, dikkat, uzun dönem hafızanın etkilendiği de gösterilmiştir. OSAS hastalarında yaşam kalitesi etkilenebilir çünkü fonksiyonel kapasitede azalma ve psikolojik değişiklikler gelişir.

Genel sağlık algılaması, enerji/yorgunluk, sosyal fonksiyon sınırlamasına bağlı emosyonel problemler uykululuk skoruyla önemli derecede ilişkilidir, uykululuk genel sağlık ve fonksiyonel durum ve enerji/yorgunluk algılamasını etkiler. OSAS depresyon gelişmesinde de rol oynar (79). OSAS'ın yaşam kalitesine etkisi horlama, gece uykusuzluk, gündüz uykululuk, halsizlik, depresyon ve obezite ilişkili problemleri kapsar (80).

-Kardiyovasküler hastalıklar: Normal uyku sırasında kalp hızı ve kan basıncında hafif bir azalma beklenir. Genelde kardiyak debi pek etkilenmez ya da %10 kadar azalabilir(14). Uykunun REM döneminde kan basıncı hafif yükselse de yine de uyanıklık durumuna göre daha düşük seyreder.

Uyku apnesinde ise sempatik aktivitede artış meydana gelir, vazokonstriksiyon arteriel kan basıncında artışa neden olur. Apne sırasında vagal aktivite kalp üzerine sempatik aktiviteden daha etkilidir. Non-Rem uyku döneminde otonom sistemdeki değişiklikler sonucu arteriyel kan basıncındaki 5-20 mmHg azalmanın eşlik ettiği, kardiyak output ve kalp hızında yavaşlama oluşur. Bradikardi en sık görülen artimilerdir (%75). REM döneminde ise sempatik sistem aktivasyonu kalp hızında ve kan basıncında belirgin artışa yol açar (28,54). Apne sırasında oksijen desaturasyonunun en belirgin olduğu dönem REM dönemi olup, oksijen desaturasyonunun şiddetinin kalp bloğu gelişmesinde major rol oynadığı ileri sürülmüştür. OSAS'ın şiddeti, REM uykusu, oksijen desaturasyonun şiddeti, obezite, OSAS'ta kalp bloğu gelişmesi için risk faktörüdür.

OSAS'lı hastalarda bilinen kardiyovasküler hastalığı olmasa bile aterosklerozun erken bulgularına sahip olduğu, endotel hasarı yapan mediatörlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. OSAS çok sayıda kardiyovasküler hastalık (sistemik arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyondur) ile ilişkilidir, kardiyak mortalite ve morbidite için bağımsız risk faktörüdür (54).

Tekrarlayan apneyle oluşan stres nedeniyle endojen endotelin artar ve bu vazokonstriksiyonu artırır. OSAS'lılarda hipertansiyon prevalansı %45 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca AHI artışı ile ortalama sistolik ve diastolik basınç yüksekliği arasında ilişki

mevcuttur ve OSAS'lılarda ilaca dirençli hipertansiyon %80 olarak saptanmıştır (81). Uyku apne varlığı sol ventrikül fonksiyonunu olumsuz etkiler ve konjestif kalp yetmezliği gelişebilir. Ciddi hipoksemi olmadan pulmoner arter basıncı artabilir (17). Çeşitli çalışmalarda pulmoner hipertansiyon prevalansı % 15-20 olarak bildirilmiştir. Hipoksinin endotel fonksiyonuna negatif etkisi ve artmış vasküler remodeling ile açıklanabilir (82).

Aritmiler: Apneye bağlı olarak gelişen hipoksi ve hiperkapni, pulmoner gerilme reseptörü kaynaklı tonik sempatik inhibisyonun ortadan kalkması ve kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışı hem vagus sinirini hem de karotis cisimciğini uyararak geçici olarak parasempatik deşarjla bradiaritmi yapabilmektedir. Apne sonrası ortaya çıkan uyanma (arousal) ve kortikal merkezlerle solunumun tekrar sağlanması sempatik aktivite artışına ve vagal

tonusun azalmasına neden olur. Böylece, apne sonrası dönemde kalp hızı ve kan basıncında belirgin bir artış olur(15). OSAS'ta en sık rastlanan aritmiler sinüzal bradikardi, sinüzal duraklama, kalp hızının sıklık değişkenliğidir(17). Gelişen hipoksinin özellikle ventriküler kaynaklı aritmilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı bilinmektedir(17)

İskemik kalp hastalığı: Uyku sırasında görülen oksijen desatürasyonlarının ciddiyeti ve süresi ile ilişkili olarak koroner olaylarda artış saptanabilmektedir. Artmış protrombotik ve proinflamatuvar mediatörler (fibrinojen, plazminojen aktivator inhibitor artışı ve fibrinolitik aktivitede azalma) endotel fonksiyonlarını bozarak, ateroskleroza yol açmaktadır(83).

Hipertansiyon (HT) : Uyku apnesi olan hastalarda özellikle gece olan ama gün boyu da devam eden artmış sempatik aktivite mevcuttur. Hipertansiyon OSAS'ta bağımsız bir risk faktörü olup OSAS'ın varlığı ve şiddeti ile HT gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardır. OSAS hastaların %40-60'ında hipertansiyon saptanmaktadır. Obstrüktif tipte apne ya da hipopneler kanda oksijen saturasyonunun düşmesine ve hiperkapniye neden olmaktadır. Obstrüksiyonu yenmek için solunum kasları aktivitesi artmakta, sonunda hastada uyanma reaksiyonu ile birlikte oluşan yoğun sempatik aktivite, uyanma reaksiyonu ile birlikte oksidatif stres ve ani kan basıncı değişikliklerine yol açmaktadır. OSAS'ta serum fibrinojen seviyeleri ve plazma viskozitesindeki artış anormal koagülasyon olaylarına yol açmakta, bu da OSAS'ta kardiyovasküler hastalık patogenezinde katkıda bulunmaktadır. OSAS'ta ayrıca atrial fibrilasyon, ventrikül erken vuruları, ventriküler taşikardi gibi ciddi aritmiler ve nadiren ani ölümler görülebilir (83). OSAS'ın kardiyovasküler ve serebrovasküler bozukluklar için; hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve strok dahil risk faktörü olduğunu destekleyen kanıtlar artmaktadır (55).

Kalp yetmezliği: Negatif intratorasik basınç, artmış ekstrakardiyak ve intrakardiyak basınçlar arasındaki dengeyi bozarak sol ventrikül transmural basıncının artmasına yol açar. Artan venöz dönüş, interventriküler septumda sola kayma yaratarak, sol ventrikül dolumu ve debisini azaltır(5). Konjestif kalp yetmezliği hastalarında santral apne ve cheyne stokes solunumu %40, OSAS ise %11-32 oranında bildirilmiştir(83). Bu uykudaki solunumsal olayların tedavisi, sol ventrikül fonksiyonlarında ve yaşam kalitesinde anlamlı düzeltilmeler yapmaktadır(83).

-Metabolik etkiye: Tip 2 Diabetes Mellitus, insülin direnci ve glukoz intoleransı gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (84). OSAS lı hastalarda sekonder enürezis ya da noktüri, kognitif hasarlanma ve göz sağlığında bozulma nedeniyle tekrarlayan düşmeler olabilir. OSAS'lı hastalarda trafik kazası oranı yüksektir. Hastalarda gündüz aşırı uykululuk hali nedeniyle dikkat, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmıştır (85).

OSAS tanısı alan olgularda % 0,3-3,1 oranlarında hipotiroidizm saptandığı bildirilmiştir. Hipotiroidi miksödem ve üst solunum yollarındaki kaslarda tonus azalmasına neden olarak anlamlı risk oluşturmaktadır. Bu olgularda hipotiroidizmin tedavi edilmesi OSAS bulgularında düzelme sağlayabilir. OSAS'lı hastaların % 60-80'i obezdir. Metabolik sendromun biyokimyasal belirteci olan leptin ile AHI arasında lineer korelasyon saptanmıştır. Dismenore, amenore, libido azalması, büyüme hormonu salımında sirkadiyen ritmin bozulması ve gelişme geriliği OSAS'ta görülebilen diğer endokrin bozuklulardır.

OSAS'ta gastroösefageal reflü hastalığı (GÖRH) sık görülmektedir. ÜSY obstrüksiyonu sırasında artmış intraabdominal basınç ve solunum çabası gastrik basıncı arttırmakta ve GÖRH'a yol açmaktadır (86).

-OSAS' ta oluşan Hemodinamik Değişiklikler; Kronik hipoksi ve hiperkarbinin etkisi en fazla santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Uykuda görülen kronik intermitant hipokside reperfüzyon hasarına benzer bir etki göstermektedir. Uyku bölünmesi proinflatuar bir süreci tetikleyerek, interlekin-6, tümör nekrozan faktör alfa salınımını arttırmaktadır(1,4). Obstrüktif uyku apne sendromunda patofizyolojik mekanizmalar; Sempatik hiperaktivasyon, endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres, artmış sistemik inflamasyon, hiperkoagülopati ve hiperleptinemidir.

2.4.7. OSAS Tedavisi

2.4.7.1 Genel Tedavi Önerileri

OSAS yönetiminde ilk adım hastaların tedaviye ihtiyaçlarının olup olmadığının belirlenmesi daha sonra hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğuna karar vermektir. Tedavide öncelikle predispozan faktörler ortadan kaldırılmalıdır. Genel tedavi önerileri içinde uyku düzeninin sağlanması, obez hastalara diyet önerileri, birliktelik gösteren hastalıkların tedavisinin düzenlenmesi, sırtüstü yatmayı önleyici tedbirler, nazal konjesyona yönelik medikal tedaviler yer alır. Altta yatan endokrin veya nörolojik hastalıklar tedavi edilmeli, retrognati, makroglossi gibi durumlarda mandibulayı veya dili öne çeken protezler uygulanmalı ve uygulama sonrası OSAS kliniğindeki düzelmeler kontrol edilmelidir.

Genel olarak uyku hijyeni açısından öneriler;

- Hastaya sağlıklı bir uykunun genel sağlık üzerindeki öneminin vurgulanması
- Günde en az 7,5-8 saat uyuması
- Mümkünse aynı saatte uyunması ve uyanılması
- Mümkün oldukça karanlık odada uyunulması
- Oda havalandırılmasının yeterli olması
- Yatak odasının güneş ışığını sabah direkt olarak alması
- Günlük düzenli olarak egzersis yapılması
- Sağlıklı beslenme alışkanlığı kazanılması
- Aşırı alkol alımı ve sigara kullanımından kaçınılması
- Uyku öncesi kişinin kendisini uykuya hazırlaması
- Gün içi ufak kestirme ve uyuklamaların sıklıkla yapılmasında kaçınılması
- Uyku gelmeden önce yatağa girilmemesi
- Yatak odasının sessiz olması
- Yatak odasının hafif serin olması
- Kafeinli gıda alımından kaçınılması
- Gün içinde ve özellikle yatmadan önce yeterli sıvı alınması
- Eğer çok sıcak ve kuru bir iklimde yaşıyorsa yatak odasının yeterince nemlendirilmesi

OSAS kliniğini ağırlaştıran faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Alkol, farenks dilatör kaslarının aktivitesini azaltarak orofarenks kollapsını kolaylaştırır, apne epizotlarını ve sayısını artırır. Hastaların özellikle uyumadan 3-4 saat önce alkol almamaları tavsiye edilmelidir. Sigara ve diğer çevresel iritanlar da hava yolu inflamasyonunu arttırmakta ve OSAS kliniğini ağırlaştırmaktadır. Ayrıca OSAS'lı hastalar trafik ve iş kazaları yönünden uyarılmalıdır.

OSAS tedavisinde protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi ilaçlarla kısmi düzelmeler bildirilmişse de günümüzde yaygın olarak kabul gören görüş OSAS tedavisinde ilaçların yeri olmadığıdır. Fazla kiloların verilmesi, alkol gibi SSS deprese eden ajanların kullanılmaması genel tavsiyedir (87). Yatak başının yükseltilmesi ve kilo kaybı daha az basınçla hava yolu açıklığının sağlanmasına etkilidir (88). Başarılı bir diyetle kilo vermek de AHI de iyileşme sağlar.

2.4.7.2 Medikal Tedavi;

OSAS medikal tedavisinin başlıca dayanağı uyku süresince noninvaziv pozitif basınçlı hava vermektir (89) .

Modafinil, pozitif basınçlı hava(PAP) tedavisi aldığı halde gündüz uyuklama şikayeti devam edenlere önerilmektedir. Nazal kortikosteroid kullanımı AHI de iyileşme yapabilir. Pozisyonel tedavi unutulmamalıdır, supin pozisyonda OSAS' ın daha kötü olduğu bilinmektedir. Ayrıca hipotiroidi varlığında tiroid hormonu, akromegali varlığında bromokriptin gibi tedaviler eklenmelidir(49). Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (34).

PAP Tedavisi:

1980' lere kadar cerrahi tedavi üzerinde yoğunlaşmıştır ve bu nedenle PAP tedavi gelişimi 1977-1980'lere kadar gecikmiştir (90). CPAP, Sullivan ve arkadaşları tarafından 1983'ten beri bilinmektedir ve orta ve ağır OSAS tedavisinde kullanılmaktadır (90,91). PAP basınçlı hava, ayarlanabilir değişken valf çapı ve türbin hızına sahip fandan oluşmaktadır. Türbin ve fan sistemi ile üretilen hava akımı (20-60 L/dk) istenen basınca (4-20 cm H₂O) dönüştürülebilmektedir. PAP tedavisi ile fonksiyonel rezidüel kapasite artırılır ve solunum iş yükü azaltılır.

PAP çeşitleri:

Önceden ayarlanmış sabit basınçta ve devamlı pozitif basınçlı hava veren (continuous positive airway pressure, CPAP)

Önceden ayarlanmış sabit bir inspiryum ve ekspiryum basınç ayarında hava veren(bilevel positive airway pressure, BİPAP)

Önceden ayarlanmış bir aralıkta dirence göre giderek artan basınçta hava veren (automatic positive airway pressure APAP)

PAP Tedavi Endikasyonları:

American Academy of Sleep Medicine PAP tedavisi kullanımı için uygun olan hastaları;

*Apne İndeksi 20 ve üzeri (uykunun bir saatindeki ortalama apne sayısı),

* AHI (apne hipopne indeksi) ya da RDI (Respiratory Arousal İndeksi) 10 -20 olan ve semptomatik olan hastalarda tavsiye etmiştir.

Bu semptomlar;

- a- Gündüz aşırı uykululuk hali
- b- Kognitif fonksiyon yetmezliği
- c- İnsomnia
- d- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- e- Restriktif akciğer hastalığı
- f- Kardiyovasküler hastalığı bulunan hastalar

CPAP (Continuous positive air pressure) Tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir. Günümüzde OSAS'ın cerrahi dışı en yaygın kullanılan nazal yoldan üst hava yoluna uygulanan pozitif hava basıncıdır. Nazal CPAP'ın anahtar özelliği üst hava yolu boyunca intraluminal basıncı arttırarak transmural basınç gradiyentini tersine çevirmesidir. Böylece kapanma eğilimi fazla olan bölgeler açık tutularak apne ve hipopne gelişimi engellenir.

OSAS'ta apnelerin ortadan kaldırılmasında, oksihemoglobin desatürasyonunun düzeltilmesinde ve anormal solunum olaylarına bağlı uyanıklık reaksiyonlarının ortadan kaldırılmasında etkili olduğu, uzun süreli kullanımda hastalıktan kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azalttığı kabul edilen tek tedavi CPAP'dır (92). CPAP tedavisi sadece OSAS tanı ve tedavisi ile ilgilenen ve bu konuda eğitim almış hekimlerce uygulanmalıdır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon (rinit, polip, septal deviyasyon vs.), hipertrofik tonsil-adenoid, maksillofasiyal

anomaliler (mikrognati, makrognati vs.) gibi durumlarda CPAP tedavisi etkili değildir. Bu hastalarda gerekli cerrahi düzeltmeler yapıldıktan sonra hasta yeniden değerlendirilmeli ve obstrüktif apne ve semptomları devam ediyorsa CPAP tedavisi verilmelidir

BİPAP tedavisi; bifazik pozitif hava yolu basıncı ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekpirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BİPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bu tedavi şekli pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen veya OSAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında uygulanmalıdır(34).

BPAP Tedavisi Endikasyonları:

- CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar
- OSAS ile birlikte alveoler hipoventilasyona yol açan hastalığın varlığı (KOA, OHS (obezite hipoventilasyon sendromu), Restriktif Akciger Hastalıkları)
- 12 cm H₂O basıncının üzerindeki CPAP basıncı

APAP tedavisi (otomatik pozitif hava yolu basıncı); horlama, hava akımının sınırlanması, apne-hipopne vb. solunum paternindeki değişiklikler algılanarak hastanın ihtiyacı olduğu anda ve ihtiyacı kadar pozitif basınç uygulanır. Bu cihazlar CPAP tedavisi başlanacak hastalarda otomatik titrasyon yapmak veya sabit basınçlı cihaz tedavilerini tolere edemeyen hastalarda otomatik CPAP tedavisi için kullanılırlar. BİPAP tedavisi endikasyonu olan hastalarda kullanılamazlar (34).

2.4.7.3 Cerrahi Tedavi

OSAS'lı olgularda cerrahinin yeri esas olarak düzeltici cerrahi şeklinde olmalıdır. Radyofrekans yöntemi bu hastaların tedavisinde gelecek vaad etmektedir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır .

Nazal Cerrahi: Burun tıkanıklığının OSAS üzerindeki etkileri net değildir. OSAS'ta nazal cerrahi sonuçları değişkendir. Nazal cerrahi ile genelde subjektif yakınmalarda düzelme sağlanmaktaysa da AHI'de aynı başarı elde edilememektedir. Bununla beraber CPAP tedavisine yardımcı olarak kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Yumuşak Damak Cerrahisi: Yumuşak damağa yönelik bir girişim planı yaparken obstrüksiyonun seviyesinin doğru saptanması gerekir. Yumuşak damağa yönelik girişimler günümüzde OSAS'ta en sık yapılan girişimlerdir. Bu cerrahilerde amaç retropalatal bölgenin

genişletilmesidir. En sık cerrahi uygulanan bölge yumuşak damak olmasına rağmen hastaların sadece % 25’inde izole yumuşak damak problemi vardır. Hastaların yarısında retropalatal ve retrolingual bölge problemleri birlikte bulunur.

OSAS’ta retropalatal obstrüksiyonun düzeltilmesinde en yaygın cerrahi girişim uvulopalatofarengoplastidir (UPPP). UPPP; uvulanın tümü, yumuşak damak distal parçasının bir kısmı, palatin tonsiller ve ön ve arka tonsil plikalarındaki hipertofik mukozanın rezeksiyonunu içerir. UPPP velofarengeal yetmezlik ve submüköz yarık damağı olan hastalarda kontrendikedir. UPPP’nin başarı oranları subjektif değerlendirildiğinde % 85-90, objektif değerlendirmede % 30-40 oranlarında bildirilmektedir. Başarıyı etkileyen en önemli faktör ise hasta seçimidir(79). Uvulektomi, uvulopalatoplasti, radyofrekans ile termal ablasyon, yumuşak damak implantları, enjeksiyon horlama plastisi, Z-palatoplasti, lateral faringoplasti, transpalatal ilerletme faringoplasti yumuşak damağa yönelik diğer cerrahi girişimlerdir(79).

Dil Kökü Cerrahisi: Dil kökü ve hipofarengeal bölge tıkanıklığını azaltmak amacı ile yapılan girişimler iki ana gruba ayrılabilir.

1. grupta tıkanıklık yapan doku hacminin küçültülmesine yönelik girişimler yer alır. Lingual tonsillektomi, midline glossektomi, linguloplasti ve dil köküne radyofrekans uygulamaları bu grup içinde yer alır.

2.grupta ise tıkanıklığa neden olan dokuların gerginliğinin arttırılmasına yönelik girişimler yer almaktadır. Bu girişimler ise mandibuler osteotomi ve genioglossal ilerletme, dil kökünün mandibulaya asılması, hiyotiroidopeksi, hyoid süspansiyonu ve maksillomandibuler ilerletme operasyonları yer almaktadır.

Cerrahi yöntemlerin başarısız olduğu ve PAP tedavilerine rağmen desatürasyonların devam ettiği ağır olgularda son seçenek olarak trakeotomi gerekebilir (79)

2.4.7.4 Cerrahi dışı diğer tedaviler

Ağızciçi araç tedavisi:

Bu cihazlar gece yatarken dişlere takılarak dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip üst solunum yolu pasajının açık kalmasını sağlar. Uygulamada dişe ve çeneye ait komplikasyonlar oldukça nadir görülür. Tolerans zor gibi görünse de hasta uyumu genellikle iyidir. Hafif-orta dereceli OSAS’lılarda, CPAP kullanamayan olgularda alternatif tedavi seçeneğidir.

Çalışmalar, ağız içi apereyleri kullanan hastalarda horlamanın azaldığı ya da tamamen kaybolduğunu, gün içi subjektif yakınmalarda düzelme olduğunu ancak AHİ'deki düzelmenin sınırlı olduğunu göstermektedir. Hastaların yaklaşık % 40'ında AHİ 20'nin üstünde kalmaktadır(93).

Günümüzde OSAS tedavisinde en etkili olan ağız içi aygıtlar mandibuler ilerletici aygıtlardır. Bu tip bir aygıt uyumadan önce alt ve üst dişler üzerine takılmakta ve sabah uykudan kalkınca ağızdan çıkarılmaktadır

2.5. Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi (OSS) kalp kasını, düz kasları ve ekzokrin bezleri inerve eden efferent bir sistemdir; ancak bu sistemin organlardan gelen duyuları taşıyan afferent kısmı da vardır. Otonom sinir sistemi, iç ve dış çevreye karşı, iç organlarımızı düzenler ve yaşama uyumumuzu sağlar. Bu sistem arter kan basıncı, gastrointestinal sistem motilitesi, terleme, vücut ısısı ve birçok otonomik aktivitenin kontrolüne yardımcı olur.

Otonom sinir sistemi; medulla spinalis, beyin sapı, hipotalamus, serebral korteks ve limbik sistem gibi bölümlerce kontrol edilir. Aynı zamanda serebral korteksin ve özellikle limbik sistemin bazı bölümleri, daha aşağıdaki merkezlere uyarılar göndererek, bu yolla otonomik kontrolü etkilerler. Otonom sinyallerin vücuda iletildiği iki büyük alt bölüm vardır. Bunlar; sempatik ve parasempatik sinir sistemi olarak iki kısımdan oluşur(9). Sempatik ve parasempatik bölümlere ayrılma, anatomik farklılıklar, nörotransmitterlerindeki farklılıklar ile fizyolojik etkilerindeki farklılıklar temeline dayanır. Sempatik ve parasempatik sistemlerin herikiside çoğu organda zıt fonksiyonlar oluşturduklarından fizyolojik antagonistler olarak kabul edilirler. Ancak herikiside birbirleriyle bağlantılı çalışır ve fonksiyonlardaki denge ile sabit iç ortamın korunması sağlarlar .

Her iki sistemin, merkezi sinir sisteminden çıkan lifleri periferde bir ganglion topluluğunda sonlandığından, bunlara pregangliyoner lifler denir. Gangliyondan çıkan ve innerve edecekleri organa kadar seyreden lifler ise postgangliyoner lifleri oluşturur(94). Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin genel özellikleri tablo 4'te özetlenmiştir.

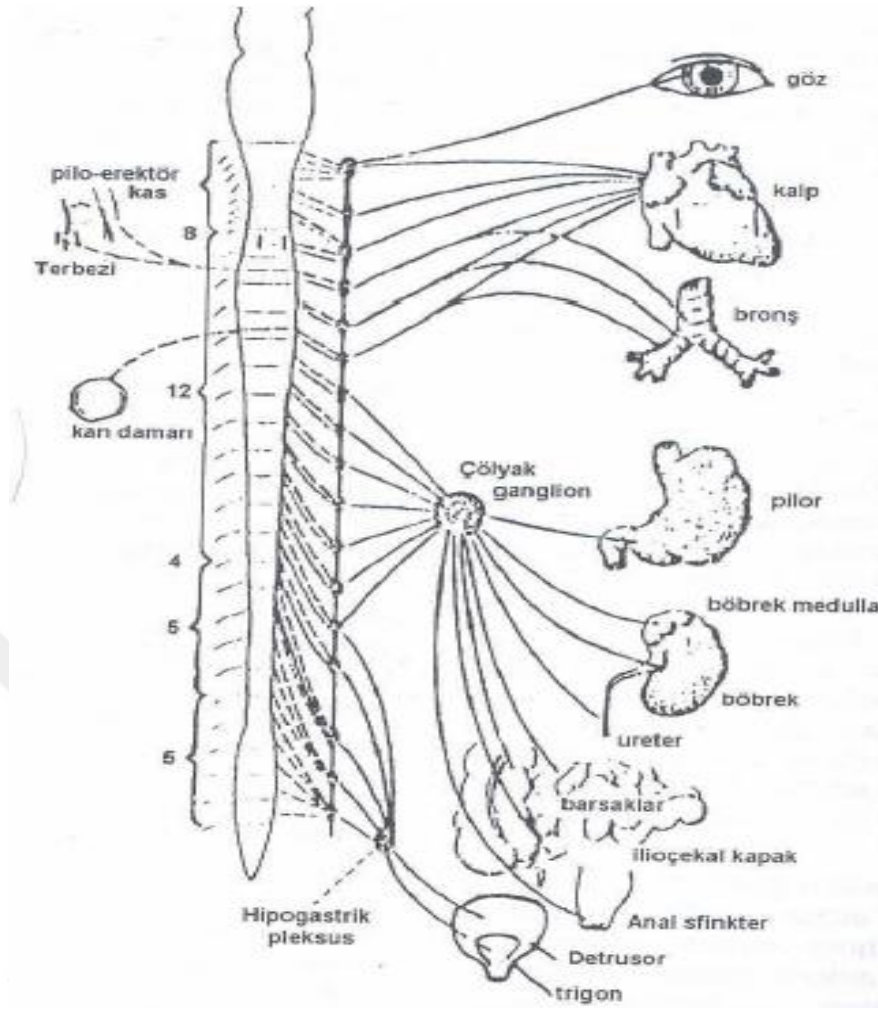
Tablo4. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin genel özellikleri

	SEMPATİK	PARASEMPATİK
Pregangliyonik Yerleşim	Torakolomber	Kraniosakral
Postgangliyonik Yerleşim	Paravertebral ve prevertebral gangliyonlar	Terminal gangliyonlar
Postgangliyonik Lifler	Uzun, daha yaygın işlev	Kısa, daha bölgesel işlev
İşlev	Organizmayı acil durumlara karşı hazırlar(dövüş veya kaç)	Organizmayı dinlenmeye hazırlar(dinlen ve sindir)

2.5.1 Sempatik Sinir Sistemi

Medulla spinalisin 1.2. ve 3. lumbal segmentlerindeki substansia grisea'nın yan boynuzlarında bulunan hücrelerden oluştuğundan bu sisteme otonom sinir sisteminin torakolomber bölümü de denir(94).

Sempatik sistemin fonksiyonu, vücudu tehlike ve acil durumlar için hazır tutmaktır. Sempatik sistem kalp hızını artırır, barsak ve derideki arteriollerini daraltır. İskelet kaslarındaki arteriollerini genişletir ve kan basıncını yükseltir. Deri ve gastrointestinal sistemdeki arteriollerin daralması ile buralardaki kan daha yaşamsal organlar olan beyin, kalp ve iskelet kaslarına dağılır. Sempatik sinirler ayrıca pupillaları genişletir, bronşların, barsakların ve mesane duvarı düz kaslarını gevşetir, sfinkterleri kapatır. Deri kıllarını dikleştirir ve terleme yaratır (95). Sempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi şekil 11 'de gösterilmiştir(96).



Şekil 11: Sempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Medulla spinaliste T1 ve L2 segmentlerinden kaynaklanan sempatik sinirler önce sempatik zincire girerler, buradan da sempatik sinirlerle stimüle edilen doku ve organları innerve ederler. Yirmi iki gangliyondan oluşan trunkus sempatikus, kolumna vertebralisin her iki yanında, kafatasının hemen altından başlayarak koksikse kadar uzanır. Bu sistem medulla spinalis rami kominikantese bağlıdır. Substansia griseanın yan boynuzundaki nöron hücrelerinden kaynağını alan sempatik pregangliyoner lifler, medulla spinalisi ön köklerle beraber terk ederler ve spinal sinirlere katılır, daha sonrada bunlardan ayrılarak, trunkus sempatikusa girerler. Genellikle her bir segmental sinir için bir gangliyon bulunur. Yalnız servikal bölgedeki sempatik gangliyonlar birleşerek, 2 veya 3. gangliyon oluştururlar: bunlar gangliyon servikale superior, medius ve inferiordur. Alt servikal gangliyon, birinci torakal gangliyonla birleşir ve gangliyon stellatumu meydana getirir(94,95)

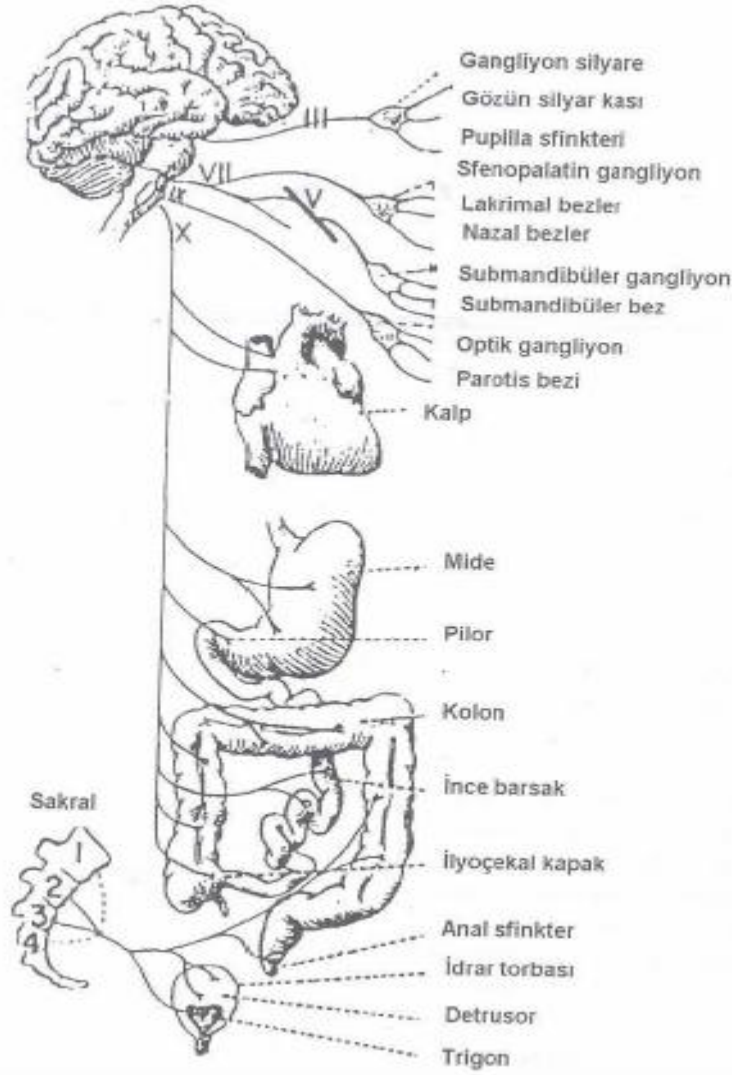
Sempatik pregangliyonik nöronların çoğu spinal sinirin radiks anteriorları içinde ramus komminikans albus (myelinli lifler) yoluyla omuriliğin iki yanında yer alan paravertebral sempatik zincire girerler ve burada postgangliyonik nöronla sinaps yapar(96). Paravertebral gangliyonlar servikal bölgede 3, torasik bölgede 12, lomber bölgede 4 ya da 5, pelvik bölgede 4 ya da 5, koksigeal bölgede 1 adet olup sempatik zinciri oluştururlar. Paravertebral gangliyondan çıkan postganglionik lifler ramus komminikans griseous (myelinsiz lifler) yoluyla spinal sinire geri döner ve spinal sinirin dalları boyunca damar duvarlarındaki düz kaslara, ter bezlerine, piloerektor kaslara ulaşır(95,96).

Bazı preganglionik nöronlar ise paravertebral gangliyonda sinaps yapmayıp splanknik sinirler vasıtasıyla prevertebral (abdominal) gangliyonlara ulaşır, çöliak gangliyon, superior ve inferior mezenterik ganglion ve erkeklerde spermatik, kadınlarda overian ganglionlar prevertebral(abdominal) ganglionlar olup abdominal aorta ve ana dalları etrafında yerleşirler. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler aort çevresinde aşağı doğru ilerleyerek aortik pleksus, hipogastrik pleksus, pelvik ve iliak pleksusları oluştururlar (95).

2.5.2 Parasempatik Sinir Sistemi

Parasempatik sinir sisteminin lifleri ise merkezi sinir sisteminin kraniyal ve sakral bölgelerinden çıktıklarından bu sistemin diğer bir adı kranio-sakral sistemdir. Parasempatik sistemin pregangliyoner lifleri organlara kadar gider, postgangliyonik nöronla sinaps yapar ve çok kısa yol kat ederek son organda sonlanır. Otonom sistemin parasempatik bölümünün aktiviteleri enerjinin sağlanması ve depolanmasına yöneliktir. Kalp hızını yavaşlatır, pupillaları daraltır, peristaltizmi ve glandüler aktiviteyi artırır, sfinkterleri açar ve mesane duvarını kasar(95). Parasempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi şekil 12 'de gösterilmiştir(96).

Parasempatik sinir sisteminin pregangliyonik nöronları beyin sapında 3, 7, 9 ve 10. kranyal sinirlerin nükleusları ile medulla spinalisin S2-S4 segmentlerinden başlar. Beyin sapında yer alan parasempatik preganglioner nöron gövdeleri beş parasempatik nükleusu oluşturur: Edinger-Westphal, lakrimal, superior salivatuvar, inferior salivatuvar ve vagusun dorsal nükleusu. Edinger- Westphal nükleusundan başlayan preganglionik lifler 3.Kranyal sinir içinde silier gangliona; lakrimal nükleustan ve süperior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler 7. Kranyal sinir içinde sırasıyla sfenopalatin ve submandibuler gangliona; inferior salivatuvar nükleustan başlayan preganglionik lifler 9. kranyal sinir içinde otik gangliona ulaşırlar.Tüm parasempatik liflerin %75'i vagus içinde yer alır (95).



Şekil 12: Parasempatik Sinir Sisteminin Fizyolojik Anatomisi

Vagusun dorsal nükleusundan başlayan pregangliyonik lifler kalp, akciğer, özefagus, mide, ince barsak, kolonun üst yansı, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve üreterlerin üst bölümünün innervasyonunu sağlarlar (97). Sakral preganglionik lifler nervi erigentesi oluşturarak inen kolon, rektum, mesane, üreterlerin alt bölümü ve dış genital organların parasempatik innervasyonunu sağlar. Sempatik ve parasempatik sistemler sürekli olarak aktif durumdadır ve bu temel aktivite düzeyi, sempatik tonus ya da parasempatik tonus olarak bilinir(96).

2.5.3 Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi

OSS'de iki önemli nörotransmitter bulunur. Bunlar asetilkolin ve nöradrenalindir. Parasempatik sinir sisteminin pre ve postgangliyonik nöronlarının tümü, sempatik sinir sisteminin pregangliyoner nöronlarının tümü ve ter bezlerine giden postgangliyoner nöronları

nörotansmitter olarak asetilkolini kullanır. Asetilkolin muskarinik ve nikotinik olmak üzere iki kolinerjik reseptör ile etki eder. Muskarinik reseptörler, parasempatik postgangliyonik ve sempatik kolinerjik liflerdeki reseptör tipidir. Nikotinik reseptörler ise sempatik ve parasempatik pregangliyonik nöronlarda adrenal medullada ter bezlerinde ve iskelet-kas kavşağında bulunur(96).

Sempatik sinir sisteminin hemen tüm postgangliyonik lifleri noradrenalin ve adrenerjik reseptörlerle iletimi sağlar. Ter bezleri sempatik sistem tarafından inerve edilmelerine karşın, genel kuraldan farklı olarak, postsinaptik nöron ile hedef organ arasında açığa çıkan nörotransmitter madde asetilkolindir.

Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinde, bir presinaptik lif birden fazla postsinaptik nöron ile sinaps yapar. Ancak sempatik sinir sisteminde bir presinaptik lif, yaklaşık olarak on kadar postsinaptik nöron ile sinaps yaparken, parasempatik sinir sistemin bir presinaptik lif, yaklaşık olarak üç postsinaptik nöron ile sinaps yapar. Bu nedenle sempatik sistemin aktivasyonu vücutta daha yaygın bir yanıtı neden olur(96).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması kalp hızı artışı, tansiyon yükselmesi, terleme, piloereksiyon, pupil dilatasyonu, bronkodilatasyon, periferik vazokonstriksiyon, hiperglisemi, peristaltizmin inhibisyonu, intestinal sfinkterlerde kasılma, erkeklerde ejakulasyon oluşmasına neden olurken parasempatik sinir sistemi genelde sempatik sinir sistemini dengeleme yönünde hareket eder.

Uyarıldığında kalp hızında yavaşlama, periferik vazodilatasyon, pupil konstriksiyonu, bronkokonstriksiyon, peristaltizm artışı, eksojen glandların sekresyonunda artış, mesanede kontraksiyon, erkeklerde penil ereksiyon ortaya çıkar. Cannon bu fonksiyonları sempatik sistem için "döğüş ve kaç" (fight and flight), parasempatik sistem için "dinlen ve sindir" (rest and digest) olarak özetlemiştir (95).

2.5.4. Otonom Fonksiyon Bozukluğu Araştırma Yöntemleri ve Otonomik Testler

Otonomik sinir sistemi, her bir organ ve sisteme spesifik etki gösteren kompleks bir yapıyı temsil eder. Bu yüzden otonom sinir sistemi hastalıkları tanısı zordur. Bu yüzden özel testler ve onların kombinasyonunu oluşturma, yorumlama ve bu testlerdeki seçim doğruluğunu temel almak gerekir

Otonomik fonksiyonlar invazif ve non-invazif bir çok testle değerlendirilebilir. Non-invazif testler otonomik nöropatinin tanısında, sempatik ve parasempatik yolların tutulumunu değerlendirmede kullanılır. Ancak bazen lezyonun lokalizasyonu için kompleks ve invazif testler gerekebilir. Somatik motor ve duyuşal sinirlerden farklı olarak otonomik sinir fonksiyonunu tam olarak değerlendirmek zordur. Genel olarak otonomik fonksiyon değerlendirilmesi; kalp hızı, kan basıncı, kan akımı veya terlemeyi ölçen non-invazif testlerle yapılmaktadır. Bir çok testin sonuçları özellikle parasempatik olanlar yaşa göre değişkenlik gösterir(98).

Hastada hangi otonomik testin uygulanacağı OSS'nin hangi bölümünün değerlendirilmek istendiğine bağlıdır. Genellikle sempatik ve parasempatik sistemler ayrı ayrı değerlendirilir(98).

OSS'nin değerlendirilmesinde kullanılan testlerin ideal olabilmeleri için OSS ile fizyolojik ve klinik olarak ilişkili olmaları, sensitif, spesifik, kolay uygulanabilir, non-invazif ve kolay standardize edilebilmeleri gerekir. İdeal bir otonomik test uygulanımı için hasta rahat ve sakin olmalı; en az bir gündür ilaç kullanımı, kafein, alkol, sigara, ağır egzersiz gibi test sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerden kaçınmış olmalıdır. Ortam ısısı 22–23°C düzeyinde vücut sıcaklığı ise 34°C üzerinde olmalıdır. Otonom fonksiyon bozukluğu için kullanılan testler Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan testler

Test	Refleks arkı
İnvazif Olmayan Testler	
Derin Solunuma Kalp Hızı Yanıtı	Parasempatik afferent ve efferent
Valsalva Oranı	Parasempatik afferent ve efferent, sempatik efferent
Ayakta Durmaya Kalp Hızı Yanıtı	Parasempatik afferent ve efferent, sempatik efferent
Ayakta Durmaya veya Vertikal TİLTE Kan Basıncı Yanıtı	Parasempatik afferent ve efferent, sempatik efferent
İsometrik Egzersize Kan Basıncı Yanıtı	Sempatik efferent
Terleme Testleri	
Sempatik Deri Yanıtı(SSR)	Postganlionik sempatik efferent, somatik afferent, sempatik efferent
Termoregülatör Terleme Testi	-
Akson Refleksi(Qsart)	Postganlionik sempatik efferent
İnvazif Testler	
Valsalva Manevrası	Parasempatik afferent ve efferent, sempatik efferent
Barorefleks Duyarlılığı	Parasempatik afferent ve efferent
Pressör İlaçların İnfüzyonu	Adrenerjik reseptörler, Parasempatik afferent ve efferentler
Diğer Testler	
Radyant Isıtma	Sempatik efferent
Soğuk Uygulama	Sempatik efferent
Emosyonel Stres	Sempatik efferent
Pupil Testleri	
%4 Kokain	Sempatik inervasyon
%0,1 Adrenalin	Postganglionik sempatik inervasyon

Otonomik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testler, diğer tüm nörolojik sistem değerlendirilmelerinde kullanılan testlere göre daha çok sayıdadır. Bu testlerin birçoğu yatak başında yapılan testlerdir.

Ancak maalesef bu yatak başı testlerin uygulanması kolay olduğu halde, yorumları güç olabilir. OSS fonksiyonlarını değerlendirme testlerinin kombine olarak uygulanması sıklıkla

gereklidir. Çünkü testlerin bir kısmı parasempatik aktiviteyi ön planda değerlendirirken diğer bir kısmı sempatik ya da baroreseptör afferentleri değerlendirebilir (9).

Otonomik testler ayrıntılı ve çeşitli olmakla birlikte uygulanması teknik olarak ileri donanım gerektirdiği için rutin değerlendirmede hepsi kullanılmaz(98,99). Otonomik bozukluklarda en sık kullanılan testler ‘ Sempatik Deri yanıtı’ (SSR) ve ‘R-R Intervali(RRIV)’dir (99).

2.5.6. Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik Deri Yanıtı(SSR), cilt rezistansındaki değişikliği kullanarak postgangliyonik miyelinsiz sempatik sudomotor liflerin fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan elektrofizyolojik bir testtir (100, 101, 102). Bu lifler standart elektrofizyolojik testlerle değerlendirilemezler. Sempatik deri cevabı: galvanik deri cevabı, elektrodermal aktivite ve deri potansiyelleri olarak da adlandırılmaktadır. Sempatik deri yanıtı; bir iç veya dış uyaran ile uyaranlarla ortaya çıkan geçici bir elektriksel cilt potansiyel değişikliği olarak tanımlanır. Yani aslında sudomotor aktiviteyi yansıtan polisinaptik bir reflektir.

Cildin elektriksel olarak aktif olduğu uzun yıllardır bilinmesine karşın SSR ile ciltteki ter bezlerinin ilişkisi ilk kez 1890’da Tarchanoff tarafından belirlenmiş; Vergaut 1904’te SSR’nin temelini oluşturan psikogalvanik refleks fenomenini tanımlanmıştır.

SSR’nin klinik nörolojide kullanılması ise daha yenidir. İnsanda ilk klinik uygulama 1960’lı yıllarda yapılmış, 1973’te Goadby ve Dowman, 1984’te ise Shahani ve arkadaşları disotonomik bazı hasta gruplarında SSR’yi incelemişlerdir (10).

SSR refleks arkı multinöraldir; myelinli sensoryel afferentler, santral yollar ve pre ve postganliyonik efferent sinir liflerinden oluşur(103). İnternal ve eksternal uyarana yanıt olarak oluşan deri voltajındaki değişiklikleri ölçer(104). Afferent yolunu periferik sinirlerin geniş miyelinli duyu lifleri oluştururken, efferent yolunu pregangliyonik, postgangliyonik sudomotor sempatik B ve C lifleri oluşturmaktadır(105,106,107). SSR latansı, somatik duyu iletimi, santral retiküler işleme, pre ve postganliyonik liflerde iletim ve nöroglandüler kavşaktan geçiş süresini kapsamaktadır. Santral süreçte medüller retiküler formasyon, orta beyin, hipotalamus ve limbik sistemin düzenleyici rolü olduğu ve bu aşamanın yaklaşık 250-300 milisaniye(msn.) sürdüğü bildirilmektedir. Ter bezlerinin depolarizasyon süresi tahminen 600-700 msn’dir(105).

Refleks arkın santral bölümü halen net anlaşılabilmiş değildir. Refleks arkında afferent ve efferent yolların bilinmesi bu testin periferik sempatik disfonksiyonların bulunduğu olgularda çalışılmasına neden olmuştur. Ancak SSR’nin emosyonel faktörler ve bilinç durumuyla olan

belirgin ilişkisi, santral yapıların refleks yol içinde yer aldığını düşündürmektedir(105). Refleksin oluşmasında, hipotalamusun posterior kısmı ve beyin sapı mezensefalik retiküler formasyonunda önemli rol aldığı ve retiküler formasyonundan geçerek; medullar seviyeye indiği düşünülmektedir (103, 105,108).

Hasta rahat bir durumdayken loş ışıktaki ölçüm yapılır. SSR ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğu için, inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. İlk uyarı verilmeden 15-20 dakika öncesinde hasta 25 derecelik oda ısısı koşullarında dinleniyor olmalıdır. El ve ayak ısısı önemlidir ancak deriyi radyatörle ısıtmaktan kaçınmak gerekir çünkü bu durum termal şoka neden olabilir ve deri yanıtını azaltabilir(110). Disk elektrodlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına, ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır. Her hastada üst ve alt ekstremitelerde kayıt yapılır. 10-30mA 0,2-0,5 sn süreli bir uyarı median, posterior tibial veya supraorbital sinire düzensiz aralıklarla verilir veya kulaklıkla da 65, 85 ve 105 dB tek bir klik uyarı verilebilir(110). Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. Verilen uyarı ne olursa olsun habituasyonu engellemek için uyarı 60sn'den daha uzun düzensiz aralıklarla ve beklenmedik şekilde verilmelidir(110). SSR kayıtlamasında dalga formu genellikle bifazik, trifazik ve nadiren monofaziktir (10). Kesin olmamakla beraber, SSR latansı yaş ile artar. SSR amplitüdünde de, yaşa bağlı bir azalma olduğu bildirilmiştir. 60 yaş üstündeki erişkinlerin ayakların sadece %50'sinde, ellerin %70'inde SSR belirlenebilir. Bunun da ter bezi yoğunluğunun yaşa bağlı olarak azalması sonucu olabileceği düşünülmüştür(105,109). Yaşın SSR'ye etkileri birkaç çalışmada araştırılmış olup değişikliklerin sempatik sinir sistemindeki anatomik ve fizyolojik değişimlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür(109).

Sempatik deri yanıtının elektriksel uyarılarla saptanamadığı durumlarda derin nefes alma ve işitsel uyarı gibi başka bir uyarılarla saptanabilmesi testin periferik sinir afferentlerinin entegrasyonuna bağlı olduğunu ve sudomotor fonksiyonu değerlendirmede sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SSR'nin kaydedilemediğini söylemek için değişik uyarılar denenmelidir(109). Yokoto 1991 yılında yaptığı bir çalışmada dört ekstremiteden birinde SSR alınamaması veya aynı taraf ve karşı taraf ekstremiteler arasında SSR amplitüd farkının %50'den fazla olmasını da patolojik olarak kabul etmiştir(111,112).

SSR latansı, stimulus artefaktının başlangıcından SSR'nin başlangıç noktasına kadar ölçülür. En yüksek amplitüdlü olan SSR'nın tepeden tepeye amplitüdü ölçülür. Amplitüd ölçümü ile teorik olarak, spontan olarak aktive olabilen ter bezi yoğunluğu değerlendirilmiş olur (113). Bununla beraber ter bezleri ile epidermal deri komponentleri arasındaki karşılıklı iletişim sanıldığından daha karışıktır. SSR'nin amplitüdünü tam olarak değerlendirmek güçtür. SSR amplitüdü kişiden kişiye göre çok fazla değişiklik gösterebilmektedir ve habitüasyon, filtre ayarları, değişik stimulus modları, deri ısısının farklılıkları gibi bir çok faktörden etkilenmektedir.

SSR'nin değişkenliğinin fazla oluşu klinik ve fizyolojik kullanımlarında sınırlamalara yol açmıştır. Bir gün içinde yapılan ölçümlerde SSR amplitüdünün el için % 42 ve ayak için % 35 oranında değişkenlik gösterdiği kanıtlanmıştır. Hatta günden güne amplitüd değişkenlik oranı çok daha fazla bulunmuştur. Her ne kadar birçok çalışmada SSR amplitüdleri de yanıtı değerlendirmek için kullanılsa da ancak SSR'nin mutlak yokluğu anormalliğin kesin bir belirtisi olabilir (10).

Otonomik fonksiyon bozuklukları, başta nöropatiler olmak üzere sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalıkta görülebilir(22). Bu nedenle otonomik tutulum düşünülen tüm olgularda otonomik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. SSR, çeşitli etiyolojilere bağlı otonomik ve periferik nöropatiler, sempatik ağrı, senkop, amiotrofik lateral skleroz, ekstrapiramidal ve serebellar dejenerasyonlar, Friedreich ataksisi, Parkinson hastalığı, özellikle beyin sapını etkileyen serebrovasküler hastalıklar, multiple skleroz ve kollojen doku hastalıkları gibi çok çeşitli nörolojik hastalıklarda araştırılmıştır (98,103,104,105,106,107,111,112,114,115,116).

2.5.7 R-R İnterval Değişkenliği

RR interval ölçümü, kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için invazif olmayan bir metoddur. Bir EMG laboratuvarında EMG aygıtını kullanarak, belkide yapılabilecek tek kardiyovasküler test, kalp atışı değişkenliğinin ölçülebilmesidir. Daha özel terim ile buna R-R interval değişkenliği denilebilir. Telemetrik EKG kullanıldığı zaman kalp vuruş ritminde değişkenlikler dikkati çeker. Bunun kardiyak sempatik ve parasempatik inervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiyak otonomik sinirler konusunda araştırma fırsatı verecektir(10).

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distres değerlendirmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur (50). 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için kalp hızı değişkenliğini kullanmışlardır(117).

-R-R İnterval değişkenliğinin dayandığı fizyolojik temeller:

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur (R-R İnterval uzunluğu). R-R interval değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır:

- 1) Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler(kalp ritmini yavaşlatır.)
- 2) Otonomik sempatik inervasyonun hızlandırıcı, kolaylaştırıcı etkileri(kalp ritmini hızlandırır)
- 3) Humoral mekanizmalar
- 4) Kardiyak 'pacemaker' dokusunun intrinsek ritmisitesi

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişiklikler şunlardır:

- 1) Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri, buna sinüs aritmisi denir.
- 2) Kan basıncı dalgalanmaları ve barorefleks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritm değişimleri olur.
- 3) Hormonal değişimler
- 4) Termoregülasyon özelliklerinin-anjiyotensin sistemi
- 5) Sirkadyen ritm(gece/gündüz) azalır.

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak, kalp ritmini etkileyen çeşitli otonomik refleks mekanizmalarından söz edilebilir. Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir: İnspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikle kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır.

Ayağa kalkarken ve kalkınca kalp ritmi değişik bir yanıt verir. Önce hemen ve hızlı olarak ritm artar ve bunu oldukça hızlı bir yavaşlama periyodu izler. Normal bireylerde ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren onbeşinci kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi otuzuncu kalp vuruş civarında ortaya çıkar(10).

R-R interval değişkenliği başlıca kardiyak parasempatik fonksiyon ve disfonksiyonu gösterir. Kalp ritmi değişimleri, başlıca parasempatik sinirler aracılığıyla oluşur. R-R interval değişimleri birçok yanıtta ve istirahatte daha çok parasempatik sinirler tarafından sağlanmaktadır. Nörolojik durumlarda R-R interval ölçümü yapılırken çoğu kez sadece istirahat ve hiperventilasyondaki değişimleri saptamak yeterli olur(10).

- R-R İnterval Ölçümünü Etkileyen Durumlar:

Bu test, sadece incelenen hastanın kalbinde sinüs ritmi varsa yapılmalıdır. Aritmi ve benzeri durumu olanlar ekarte edilmelidir. EKG’de QRS kompleksinden daha uzun bir T dalgası varsa ve bilgisayar programı ile çalışıyorsa, bilgisayar yanlışlık yapabilir. Buna dikkat edilmelidir. Hiperventilasyonda, bireyin derin şekilde iki dakika boyunca solunum yapmasına dikkat edilmelidir. Aksi halde yanlış sonuçlar çıkabilir. KOAH’lı hastalar derin solunum yapamayabilirler. Valsalva manevrası, aşikar klinik kalp yetmezliği olanlarda kontraendikedir. Proliferatif retinopatili diyabetikler de de valsalva kontraendikedir. Retinal kanama meydana gelebilir(10).

-R-R İnterval Değişken Anormallikleri:

SSR’ye göre, kısmen daha az incelenmiştir. Genel olarak R-R interval değişkenliğinde azalma, kardiyak parasempatik tutuluşun önemli bir göstergesidir. R-R interval istirahat, valsalva, hiperventilasyon, postural değişme v.b gibi testler içinde incelenir. Bunların hepsinde R-R interval değişkenliği, normal değerlere göre %50 den fazla sapma göstermişse bir kardiyak parasempatik otonomik sinir tutuluşundan söz edilebilir. Bu sonuçlar hem diğer otonomik belirti ve testlerle doğrulanmalı, hemde klinik nörolojik bulgularla karşılaştırılmalıdır. Aynı durum SSR içinde geçerlidir. Aslında otonomik disfonksiyonu saptanacak hastanın klinik tanısı genellikle konmuş olur. Burada OSS testleri adı geçen hasta ve hastalığında OSS bozukluğu olup olmadığı, varsa ne denli ve ne derecede olduğunu anlamaya yöneliktir. Otonomik sinir sistemi tutuluşunun bilinmesi, klinik tanıya yardımdan çok, prognozu ve hatta morbiditeyi ön görme bakımından önem taşır(10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Şubat 2013 - Kasım 2013 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarı ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı.

Çalışma hasta hakları yönetmeliği ve tıp etiği kurallarına uyulmak suretiyle yapılmıştır. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarına uyku apne semptomları ile başvuran ve tüm gece PSG'leri yapılarak OSAS tanısı alan ve elektrofizyolojik analizi yapılan hastalar arasından aşağıdaki dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olanlar alınmıştır..

3.1. Olguların seçimi

Hastalar için çalışmaya alınma kriterleri;

- 18-65 yaş arasında olmak

-Hafif, orta ve ağır OSAS varlığı

(Hafif OSAS: AHI= 5 -15, Orta OSAS: AHI=15 -30, Ağır OSAS: AHI >30).

Çalışmamıza eşlik eden sistemik hastalığı bulunan, yaşlı (65 yaş ve üstü) ve pediatrik hasta grubu(18 yaş ve altı) alınmadı.

Hastalar için çalışmadan dışlama kriterleri;

-18 yaş altı ya da 65 yaş üzerinde olmak

-Kronik kardiyovasküler ve bilinen başka bir kronik hastalık (DM, HT, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, vitamin B12 eksikliği, paraneoplastik süreçler gibi) ya da nörolojik bozukluğun varlığı

-Otonom sinir sistemini etkileyen ilaç-madde (antikolinerjik, atropin, alkol vs..) ya da psikotrop ilaç kullanımı

-Ciddi obezite varlığı(BKİ>38)

Çalışmada kullanılan kontrol grubu hasta grubu ile aynı yaş aralığında bulunan, hiçbir nörolojik yakınma tariflemeyen, nörolojik muayeneleri normal olan ve özgeçmişlerinde nöropati açısından risk taşımayan (diyabet, alkolizm, nörotoksik ilaç kullanımı gibi) laboratuvarımız kontrolleri (AHI<5) kullanılarak oluşturuldu.

Sağlıklı kontroller için çalışmaya alınma kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- AHİ<5 olması

Çalışmaya alınmadan önce hasta ve kontrol grubundaki bütün kişilerin ayrıntılı hikayeleri alınarak (hastalık ve aile hikayesi) ve sistemik ve nörolojik muayene (iki nokta ayırımı, vibrasyon, pozisyon duyusu, yüzeysel duyu muayenesini içeren) yapılarak yakınmalarının periferik nöropatiye uyumluluğu değerlendirildi. Beden kitle indeksleri (BKİ) kg/m^2 formülü ile hesaplandı. Hasta grubunu oluşturan tüm hastaların açlık plazma glikozu, trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, tam kan sayımı, vitamin B12, folik asit düzeyi, sT3, sT4, TSH hormon düzeyleri kayıt edildi. Kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı gönüllülerden değerlendirilmeleri sırasında tanılarına uygun olarak istenen rutin tetkiklerin dışında ek tetkik istenmedi.

3.2. Elektrofizyolojik İncelemeler

Otonomik testler yapılmadan önce OSAS hastaları ve kontrol grubu kişilerde aşağıdaki hazırlıklar yapıldı.

- Hastaya testten önceki 2-3 saat içinde aç kalması, yediği son öğünde çay ya da kahve içmemesi ve az yemesi
- Testin uygulanacağı gün sıkı giysiler giymemesi
- Hastanın rahat ve ağrısız olması
- Mesanesinin boş olması
- Son 24 saat içinde ağır egzersiz yapmaması ve
- Uykusuz kalmaması önerildi.
- Hastalar testten önce 20-30 dakika sırtüstü yatar şekilde dinlendirildi.

-Sempatik deri yanıtı analizi:

.SSR, deri rezistansındaki değişikliği kullanarak sempatik sudomotor liflerin fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan elektrofizyolojik bir yöntemdir. Diğer bir ifade ile sudomotor aktiviteyi yansıtan polisınaptik bir reflekstir. Çok değişik yollarla uyarılabilen bu refleks efferent yol olarak pre ve post gangliyonik sempatik sudomotor lifleri kullanır ve son organ olan ter bezlerine ulaşır. Kolinerjik uyarımlı ciltte tek yapı ekrin bezlerdir. Kutanoz arter ve venlerde sempatik inervasyon hakimdir. Cilt sempatik aktivitesinin yoğunluğu, kişinin emosyonel durumu ve ortamın sıcaklığı ile ilgilidir. Sempatik uyarı ile ter salgısı artar, bunu avuç içi ve ayak tabanında nöradrenalin, diğer yerlerde asetilkolin sağlar. Derinin

termoregulator fonksiyonu, vasküler yatakta genişleme ve daralmanın yanı sıra terleme ile gerçekleşir. Parasempatik uyarı ise ter bezlerini doğrudan etkilemez. Ter bezleri sempatik kolinerjik sinir lifleri ile innerve olurlar Terbezi fonksiyonu üzerinde SSR etkisi aşırıdır. Termoregulator ters olarak, ekrin ter bezleri avuç içi ve ayak tabanı ve duyu alanlarında fazladır ve terlemede bu bölgeler en belirgin rol alan yerlerdir. Bu sebeple SSR, avuç içi ve ayaktabanı gibi deri bölgelerinden kaydedilir.

Biz de OSAS'lı hastalarda otonomik sempatik sudomotor fonksiyonu non-invazif tetkik olan SSR'yi kullanarak inceledik.

Olgulara uygulanacak testin nasıl yapılacağı ile ilgili yeterli bilgi verildi ve endişeleri giderildi. İncelemenin yapıldığı oda iyi havalandırılmış, az ışıklandırılmış ve 25°C sabit sıcaklıkta idi. Hastalar sırtüstü pozisyonda yatarken ve rahat bir durumda iken el ve ayağa elektrotlar bağlandı. SSR kaydı için yüzeysel elektrotlar kullanıldı. Elektrot yerleştirilmeden önce cilt rezistansını düşürmek için elektrot yerleştirilecek bölgeler temizlendi. Aktif yüzeysel elektrotlar elin palmar yüzüne ve ayak tabanına yerleştirilirken; referans yüzeysel elektrotlar ise elin dorsal yüzüne ve ayak sırtına iletken madde sürülerek yerleştirildi. Topraklama elektrodu bileğe, kayıt elektrodunun proksimal kısmına kondu. Karşı bilekten median sinire 10-20 mA 0,1 ms süreli bir uyarı düzensiz aralıklarla verildi. Habitüasyonu engellemek için 30 sn'den daha uzun düzensiz aralıklarla beklendi. En az 5 uyarıya yanıt alınamıyorsa "yanıt yok" olarak kabul edildi. Kayıtlar Nihon Kohden Neuropack 8 model EMG cihazında yapıldı. Alet, 0,5-100 Hz frekans bandına, 100-500 mV/div amplifikasyonuna ve 500-1000 ms/div süpürme hızına ayarlandı. SSR kayıtları en az iki kez tekrarlandı. Sempatik deri yanıtı latansı olarak başlangıç elektrik uyarısının verilmesinden, aksiyon potansiyelinin ilk defleksiyona kadar geçen sürenin ölçülmesi ile, SSR amplitüdü ise negatif ve pozitif defleksiyonların tepe noktaları dikkate alınarak ölçüldü. Her olgu için en kısa latans ve en yüksek amplitüdü yanıt değerlendirmeye alındı.

- R-R interval değişkenliği:

RRIV analizi uygulanırken, temel olarak istirahat RR analizi(%R) ve derin solunumla RR analizi (%D) hesaplanır. Her ne kadar bu değerler manuel olarak ölçülse de Stalberg ve Nogves tarafından tanımlanan RR4 tekniği ile EMG ekipmanı kullanılarak otomatik hızlı RR intervali kayıtları yapılabilir(118). Biz de laboratuvarımızda RR4 tekniğini kullanarak %R, %D ve %D-%R değerlerini hesaplayarak otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünü

incedik. RRIV istirahatte ve derin solunum esnasında değerlendirildi. Aktif ve kayıt elektrotları göğüs üzerine ve toprak elektrot bilek üzerine yerleştirildi. Kayıtlama Nihon Kohden Neuropack 8 model EMG cihazı ile gerçekleştirildi. Süpürme hızı 100-200 msn/div, sensitivite 200-500 mikrovolt/div, frekans bandı 10- 100 Hz olarak ayarlandı. Tetik modu kullanarak ekranda iki QRS kompleksi gözlenecek şekilde süpürme hızı ve tetik duyarlılığı düzenlendi ve ilk QRS kompleksi tetik potansiyel olarak belirlendi. İkinci QRS kompleksinin ilk komplekse göre zamansal değişim ortalaması R-R interval değişkenliği olarak kabul edildi. Yirmi trase kayıt edilerek üst üste getirildi. Yirmi traseden oluşan beş grup istirahat sırasında(R%) ve iki grupta derin solunum sırasında(D%), dakikada 6 nefes olacak şekilde kaydedildi. R-R interval değişkenliği $\frac{(R-R_{max} - R-R_{min})}{R-R_{mean}} \times 100$ formülü kullanılarak ortalama R-R interval değerinin yüzdesi olarak hesaplandı. Bu algoritma ilk olarak Stalberg ve Nogues tarafından RR4 olarak tanımlanmıştır(118).

Aynı zamanda %D ve %R farkı(D-R) hesaplandı. RRIV cevabında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmış ise anormal kabul edildi. Ayrıca %R,%D ve Fark(%D-%R) değerlerinin tanı değeri olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amacı ile ise ROC eğrileri oluşturulmuştur. Tanı değeri olarak kullanılacak değerler için ise duyarlılık ve seçicilik değerlerinin maksimum olacağı kesim noktaları saptanmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (sürüm 22.0) istatistik paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede, öncelikle elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde(%) olarak gösterildi. Elde edilen sonuçlar için $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

Çalışmada kontrol ve farklı seviyelerde hastalardan oluşan hasta grupları kullanılmıştır. Gruplar arasında Latans, Amplitüd, %R, %D ve %D-%R (Delta) değerleri bakımından farklılık olup olmadığı incelenmiş ve bu değerlerin tanı koymada kullanılabilirliği için ROC eğrileri oluşturulmuştur. Çalışmaya alınan gruplara ilişkin sürekli değişkenlerin yapılan normallik incelemeleri sonucunda değerlerin normal dağılıma uygun olmadığı görülmüş ve parametrik olmayan testler ilgili hipotezleri sınamada kullanılmıştır.

Gruplar arasındaki farklılıkların tespiti için Kruskal-Wallis testi uygulanmış, farklılık çıkan gruplarda hangi gruplar arasında farklılık olduğunun tespiti için ikili karşılaştırmalar yapılmış ve sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak incelenmiştir.

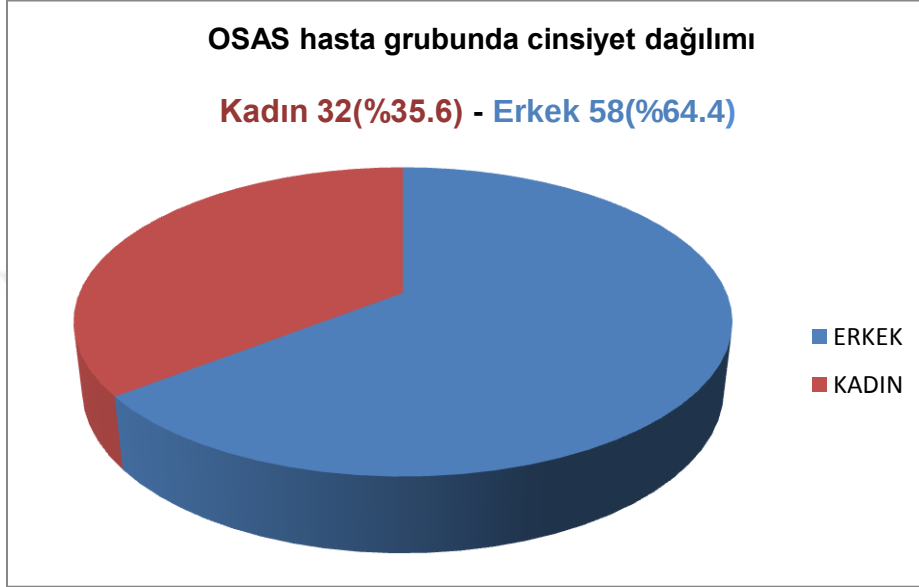
Yaş, BKİ ve AHI sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığını karşılaştırmak için Mann Whitney U testi kullanıldı. Değerlerin tanı değeri olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amacı ile ise ROC eğrileri oluşturulmuştur. Tanı değeri olarak kullanılacak değerler için ise duyarlılık ve seçicilik değerlerinin maksimum olacağı kesim noktaları saptanmıştır. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle incelenmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 120 kişiden 90'ını hasta grubunu, 30'u ise sağlıklı kontrol grubunu oluşturdu (Grafik 1).

Polisomnografi(PSG) sonuçlarına göre çalışmaya katılan 90 hastanın 58'i erkek(%64.4) ve 32'si kadındı(%35.6).



Grafik 1: OSAS hasta grubunda cinsiyet dağılımı

Çalışmaya alınan hastalar PSG'de saptanan AHİ skoruna göre 4 gruba ayrıldı;

Kontrol Grubu (AHİ <5)

1.Grup- Hafif OSAS (AHİ 5-15)

2.Grup- Orta OSAS (AHİ 16-30)

3.Grup-Ağır OSAS (AHİ >30)

Hafif OSAS 30 hastanın 13'ü kadın(%43.3), 17'si erkek(%56.7); orta OSAS 30 hastanın 11'i kadın(%36.7), 19'u erkek(%63.3); ağır OSAS 30 hastanın 8'i kadın(%26.7), 22'si erkekti(%73.3). Hastaların ortalama yaşları hafif OSAS grubunda 46.33(24-65), orta OSAS grubunda 47.83(27-65), ağır OSAS grubunda 47.23(21-65) idi. Apne- hipopne indeksleri(AHİ) hafif OSAS grubunda 5.3 ile 14.7 arasında olup ortalama 8.73 idi; orta OSAS grubuna 15.8 ile 29.1 arasında olup ortalama 20.82 idi; ağır OSAS grubunda 41.1 ile 108 arasında olup ortalama 70.54 idi. Çalışmaya katılan hastaların beden kitle indeksleri(BKİ) hafif OSAS grubunda ortalama 28.85 iken orta OSAS grubunda 31.16 ve ağır OSAS grubunda 29.25'ti.

Tablo 6: Yaş, BKİ ve AHİ ortalama değerleri(Hasta grupları)

Grup	Değişkenler	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
1.grup (hafif OSAS)	Yaş	30	24	65	46,33	9,364
	BKİ	30	23,1	36,2	28,85	3,067
	AHİ	30	5,3	14,7	8,73	2,961
2.grup (orta OSAS)	Yaş	30	27	65	47,83	10,462
	BKİ	30	23,7	42,1	31,16	3,906
	AHİ	30	15,8	29,1	20,82	4,190
3.grup (ağır OSAS)	Yaş	30	21	65	47,23	11,693
	BKİ	30	23,5	38	29,25	3,940
	AHİ	30	41,1	108	70,54	17,718

Grafik 2’deki pasta grafiğinden ve Tablo 7’den görüldüğü üzere 30 kişiden oluşturulan kontrol grubunun 14’ü kadın(%46.6) 16’sı erkek(%53.4) olup, ortalama yaşları 38.8 idi(18-65). AHİ skorları 0.8 ile 4.6 arasında olmakla birlikte, ortalaması 2.84 idi. Beden kitle indekslerinin ortalaması 25.85’ti.



Grafik 2: Kontrol grubunda cinsiyet dağılımı

Tablo 7: Yaş, BKİ ve AHİ ortalama değerleri(Kontrol grubu)

	Değişkenler	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Kontrol grubu (AHI<5)	Yaş	30	18	65	38,80	12,850
	BKİ	30	21,5	34,9	25,85	28,13
	AHİ	30	0,8	4,6	2,84	1,117

Elektrofizyolojik İnceleme:

Yapılan elektrofizyolojik incelemede Sempatik deri yanıtı(SSR) toplam 120 olgunun incelemesinde, kontrol grubundaki tüm olguların SSR yanıtları elde edilirken, hasta grubunda 14 hastanın en az bir ekstremitede(el yada ayak) SSR yanıtı elde edilemedi.

Tablo 8: Hasta ve Kontrol gruplarının elde SSR(+/-)varlığı/yokluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)

Ki-Kare: 1,026		Grup		
sd	:1	Kontrol	Hasta	Toplam
p	0,572			
SSR(+/-) El	-	N	0	3
		%	0,0	3,3
	+	N	30	87
		%	100,0	96,7
Toplam		N	30	90
		%	100,0	100,0

Kontrol grubundaki SSR pozitiflik oranı %100 iken hasta grubundaki pozitiflik oranı %96,7'dir. Uygulanan Ki-Kare testi sonucunda, elde SSR pozitiflik durumuna göre deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır (Ki-Kare:1.026, p>0.05).

Tablo 9: SSR latans(el) ve SSR amplitüd (el) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)

	Grup	N	Medyan (Min - Max)	Kruskal Wallis	p	Fark
LATANS (el)	Kontrol	30	0,992 (0,935 - 1,660)	6,596	0,086	-
	1.Grup	29	1,010 (0,925 - 1,965)			
	2.Grup	29	1,020 (0,945 - 1,700)			
	3.Grup	29	1,235 (0,955 - 1,680)			
AMPLİTÜD (el)	Kontrol	30	2,845 (0,64 - 6,35)	12,163	0,007	K – 2.G, 3.G
	1.Grup	29	1,890 (0,28 - 4,31)			
	2.Grup	29	1,230 (0,16 – 5,42)			
	3.Grup	29	1,290 (0,30 - 2,72)			

SSR latans (el) medyan(ortanca) cinsinden ortalaması için kontrol grubunun düzeyi 0.992 iken 1.grup düzeyi 1.010, 2.grup düzeyi 1.020 ve 3.grup düzeyi ise 1.235'tir. Uygulanan Kruskal Wallis Testi sonucunda, gruplar arasında SSR latans(el) ortalaması bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Kruskal Wallis: 6.596, $p>0.05$). Hasta gruplarında SSR el latansları ortalamasında kontrol grubuna göre uzama olmasına karşın %5 önem düzeyinde istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi($p>0.05$).

SSR amplitüd (el) ortalaması için kontrol grubunun düzeyi 2.845 iken 1.grup düzeyi 1.890, 2.grup düzeyi 1.230 ve 3.grup düzeyi ise 1.290'dır. Gruplar arası ortalama değerleri arasında farklılık olup olmadığına ilişkin yapılan Kruskal Wallis Testi'ne göre, SSR amplitüd (el) ortalama değeri bakımından anlamlı farklılık bulunduğu sonucuna varıldı (Kruskal Wallis: 12.163, $p<0.05$). Buna göre, 2. grup ve 3. grup SSR amplitüd(el) ortalaması kontrol grubunun SSR amplitüd (el) ortalama düzeyinden anlamlı derecede daha düşüktür. Kontrol grubu ile kıyaslandığında 1.grubun SSR amplitüd(el) ortalaması daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi($p>0.05$)

Tablo 10: Hasta ve Kontrol gruplarının ayakta SSR(+/-)varlığı/yokluğu arasındaki ilişkinin incelenmesi (Ki-Kare)

Ki-Kare: 5,283			Grup		Toplam
sd	:	1	Kontrol	Hasta	
p	0,022				
SSR(+/-) ayak	-	N	0	14	14
		%	0,0	15,6	11,7
	+	N	30	76	106
		%	100,0	84,4	88,3
Toplam		N	30	90	120
		%	100,0	100,0	100,0

Kontrol grubundaki SSR(ayak) pozitiflik oranı %100 iken hasta grubundaki pozitiflik oranı %84.4'tür. Uygulanan Ki-Kare testi sonucunda, SSR(ayak) pozitiflik durumuna göre deney ve kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır (Ki-Kare:5.283, $p<0.05$). Buna göre, kontrol grubundaki SSR(ayak) pozitiflik oranı, hasta grubundaki SSR(ayak) pozitiflik oranından anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 11: SSR latans(ayak) ve SSR amplitüd (ayak) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)

	Grup	N	Medyan (Min - Max)	Kruskal Wallis	p	Fark
LATANS (ayak)	Kontrol	30	1,260 (0,955 - 2,010)	9,879	0,020	Kontrol - 2.Grup
	1.Grup	27	1,250 (0,955 - 2,780)			
	2.Grup	24	1,930 (0,945 - 2,380)			
	3.Grup	25	1,745 (0,935 - 2,940)			
AMPLİTÜD (ayak)	Kontrol	30	1,035 (0,21 - 3,45)	8,611	0,035	Kontrol - 2.Grup
	1.Grup	27	0,840 (0,25 - 4,32)			
	2.Grup	24	0,470 (0,15 - 1,97)			
	3.Grup	25	0,510 (0,25 - 2,45)			

SSR latans (ayak) medyan(ortanca) cinsinden ortalama değeri kontrol grubunun düzeyi 1.260 iken 1.grup düzeyi 1.250, 2.grup düzeyi 1.930 ve 3.grup düzeyi ise 1.745'tir. Uygulanan Kruskal Wallis Testi'ne göre, gruplar arasında SSR latanı (ayak) ortalaması bakımından anlamlı farklılık bulunmaktadır (Kruskal Wallis: 9.879, $p < 0.05$). Buna göre, 2. grubun SSR latans (ayak) ortalaması değeri kontrol grubunun SSR latans(ayak) ortalaması değerinden daha uzundur. 3.grubun SSR latans(ayak) ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilememiştir($p > 0.05$).

Örneklerimizde kontrol grubunda yer alan bireylerin SSR amplitüd(ayak) medyan(ortanca)cinsinden ortalama değeri 1,035'tir. Ortanca değerler 1.grup için 0.840, 2.grup için 0.470 ve 3.grup için 0.510'dur. Kruskal Wallis Testi sonucunda, gruplar arasında SSR amplitüd(ayak) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu sonucuna varılmıştır(Kruskal Wallis: 8.611, $p < 0.05$). Buna göre, 2. grubun SSR amplitüd (ayak) düzeyi kontrol grubunun SSR amplitüd (ayak) düzeyinden anlamlı derecede daha düşüktür. 1.grup ve 3.grup amplitüdlere düşüklük kontrol grubuna göre belirgin olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi($p > 0.05$)

Toplam 120 olgunun elektrofizyolojik incelemesinde SSR yanıtı alınamayan(enaz bir ekstremitte) 14 denek ile, SSR yanıtı alınan 106 denek arasında yaş, BKİ ve AHİ skoru sonuçlarına göre gruplar arasında bir farklılık olup olmadığı incelenmiştir.

Tablo 12: Yaş, BKİ ve AHİ sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi

	Grup	N	Medyan (Min - Max)	t Mann-Whitney U	p
Yaş	SSR (-)	14	48,57 ± 9,843	1,209	0,229
	SSR (+)	106	44,58 ± 11,797		
BKİ	SSR (-)	14	29,85 ± 3,949	1,389	0,195
	SSR (+)	106	28,50 ± 3,700		
AHİ	SSR (-)	14	22,1 (5,3 - 102,9)	455,5	0,019*
	SSR (+)	106	12,5 (0,8 – 108,0)		

Örneklerimizde SSR yanıtı alınamayan grubun yaş ortanca değeri yaklaşık 48.57 iken, yanıt alınan grupta ise yaklaşık 44.58'tir. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda yanıt alınan ve yanıt alınmayan gruplar arasında yaş bakımından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (t: 1.209, p>0.05).

BKİ ortanca değeri SSR yanıtı alınamayan grupta 29.85 ve yanıt alınan grupta 28.5'tir. Uygulanan bağımsız örneklem t testi sonucunda yanıt alınan ve yanıt alınmayan gruplar arasında BKİ bakımından farklılık bulunmamıştır (t: 1.389, p>0.05).

SSR yanıtı alınamayan grupta AHİ düzeyi 22,1, yanıt alınan grupta ise 12,5 olarak tespit edilmiştir. Uygulanan Mann-Whitney U testi sonucunda yanıt alınan ve yanıt alınmayan gruplar arasında AHİ bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (Mann-Whitney U: 455.5, p<0.05). Buna göre, SSR yanıtı alınamayan gruptaki AHİ düzeyi yanıt alınan gruptaki düzeyden anlamlı derecede daha yüksektir.

Tablo 13: SSR el ve SSR ayak latansları ile AHİ skoru arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri (Spearman Korelasyon Analizi)

		SSR(el) latansı	SSR(ayak) latansı
AHİ	r	0,172	0,246
	p	0,064	0,011*

p: istatistiksel anlamlılık, r : korelasyon katsayısı

SSR yanıtı elde edilen hastaların, AHİ skorları ile SSR latansları kıyaslandı. SSR yanıtı elde edilen hastaların AHİ skorları ile SSR latansları için hesaplanan Spearman korelasyon katsayısından hareketle, bu iki değişken arasında pozitif, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan ve oldukça düşük doğrusal bir ilişki olduğu söylenebilir (r=0.172, p>0,05)

Bununla birlikte SSR(ayak) latansı ile AHİ skoru arasında hesaplanan korelasyon katsayısı $r=0,246$ olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Buna göre AHİ skoru ile SSR(ayak)latansları arasında pozitif yönde bir ilişki olduğu söylenebilir. Başka bir deyişle, AHİ skoru arttıkça alt ekstremitte SSR(ayak) latans değeri uzar.

Tablo 14: SSR el ve SSR ayak amplitüdlere ile AHI skoru arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri (Spearman Korelasyon Analizi)

		AMPLİTÜD(el)	AMPLİTÜD(ayak)
AHI	r	-0,312	-0,240
	p	0,001*	0,013*

p: istatistiksel anlamlılık, r : korelasyon katsayısı

SSR yanıtı elde edilen hastalarda, AHI skorları ile SSR amplitüdlere arasında bir ilişki olup olmadığı da incelendi. AHİ skorları ile SSR(el) yanıtı amplitüdü arasındaki Spearman korelasyon katsayısı 0.001 p değeri ile -0,372'dir. AHİ skorları ile SSR(ayak)yanıtı amplitüdü arasında korelasyon katsayısı ise 0.013 p değeri ile -0.24'tür. Buna göre AHİ skoru ile SSR(el)yanıtı amplitüdü ve SSR(ayak)yanıtı amplitüdü arasında ters yönlü doğrusal bir ilişki söz konusudur. Diğer bir ifade ile AHİ skoru arttıkça üst ekstremitte ve alt ekstremitte SSR amplitüd değeri azalır.

Diğer bir elektrofizyolojik inceleme olan R-R interval değişkenliği için RRIV istirahatte %R, RRIV derin solunumla %D olarak $(R-R_{\min} - R-R_{\max}) \times 100 / R-R_{\text{mean}}$ formülüne göre hesaplandı. Ayrıca %D-%R farkı(delta) da hesaplandı.

Tablo 15: %R, %D ve Delta(%D-%R) sonuçlarına göre gruplar arasında farklılık olup olmadığının incelenmesi (Kruskal Wallis Testi)

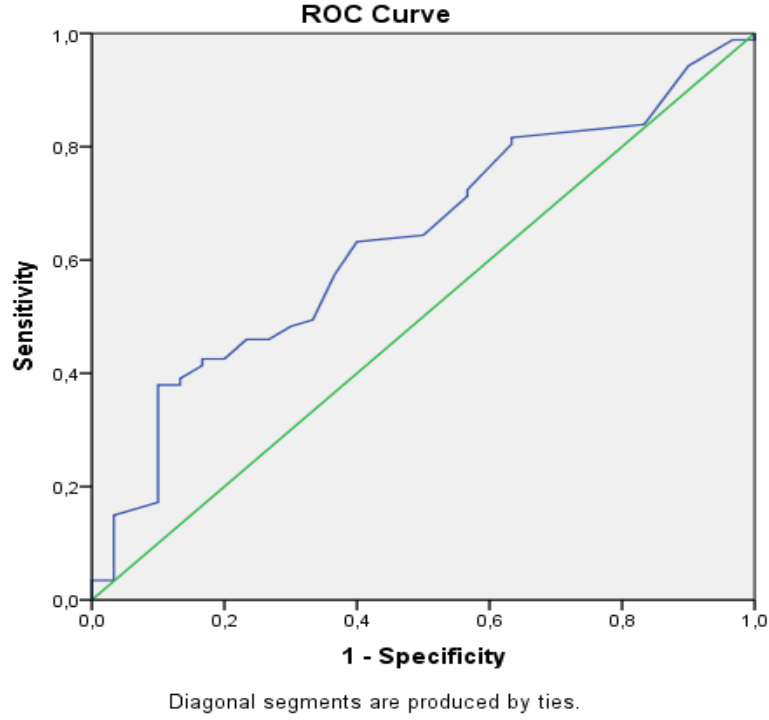
	Grup	N	Medyan (Min - Max)	Kruskal Wallis	p	Fark
%R	Kontrol	30	33,5 (13 - 133,7)	1,529	0,676	
	1.Grup	30	54,1 (8,9 - 131,9)			
	2.Grup	30	46,5 (6,5 - 110,8)			
	3.Grup	30	36,95 (7,5 - 125)			
%D	Kontrol	30	85,6 (26,9 - 275,6)	11,168	0,011*	kontrol-2,3
	1.Grup	30	60,8 (14,9 - 180,8)			
	2.Grup	30	53,6 (12,6 - 141,2)			
	3.Grup	30	56,25 (12 - 145,6)			
Fark (%D-%R)	Kontrol	30	47 (3,9 - 256,3)	14,972	0,002**	kontrol-1,2,3
	1.Grup	30	24,5 (0,8 - 75)			
	2.Grup	30	24 (3,6 - 67,2)			
	3.Grup	30	17,15 (2,2 - 81,8)			

%R için kontrol grubunun medyan(ortanca) cinsinden ortalaması 33.5 iken, bu ortalama 1.grup için 54.1, 2.grup için 46.5 ve 3.grup için 36.95'tir. Kruskal Wallis Testi gruplar arasında %R bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını göstermiştir (Kruskal Wallis: 1.529, $p>0.05$).

%D için kontrol grubunun medyan(ortanca) cinsinden ortalaması 85.60 iken, bu ortalama 1.grup için 60.8, 2.grup için 53.6 ve 3.grup için 56.25'tir. Kruskal Wallis Testi gruplar arasında %D bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğuna işaret etmektedir.(Kruskal Wallis: 11.168, $p<0.05$). Buna göre, 2.grup ve 3.gruba ait değerler kontrol grubuna ait değerlerden anlamlı derecede daha düşüktür.

Fark için kontrol grubunun medyan(ortanca) cinsinden ortalaması mutlak değerce 47 iken, bu ortalama 1.grup için 24.5, 2.grup için 24 ve 3.grup için 17.15'tir. Kruskal Wallis Testi gruplar arasında fark bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğunu göstermektedir(Kruskal Wallis: 14.972, $p<0.05$). Buna göre, 1.grup, 2. grup ve 3. gruba ait değerler kontrol grubuna ait değerlerden anlamlı derecede daha düşüktür.

Çalışmada ayrıca SSR el latans ve amplitüdü, SSR ayak latans ve amplitüdü ve RRIV %R,%D ve Fark(%D-%R) değerlerinin tanı değeri olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amacı ile ROC eğrileri oluşturulmuştur. Tanı değeri olarak kullanılabilecek değerler için ise duyarlılık ve seçicilik değerlerinin maksimum olacağı kesim noktaları saptanmıştır.



Grafik 3: SSR latans (el) için ROC eğrisi

Tablo 16: SSR latans (el) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

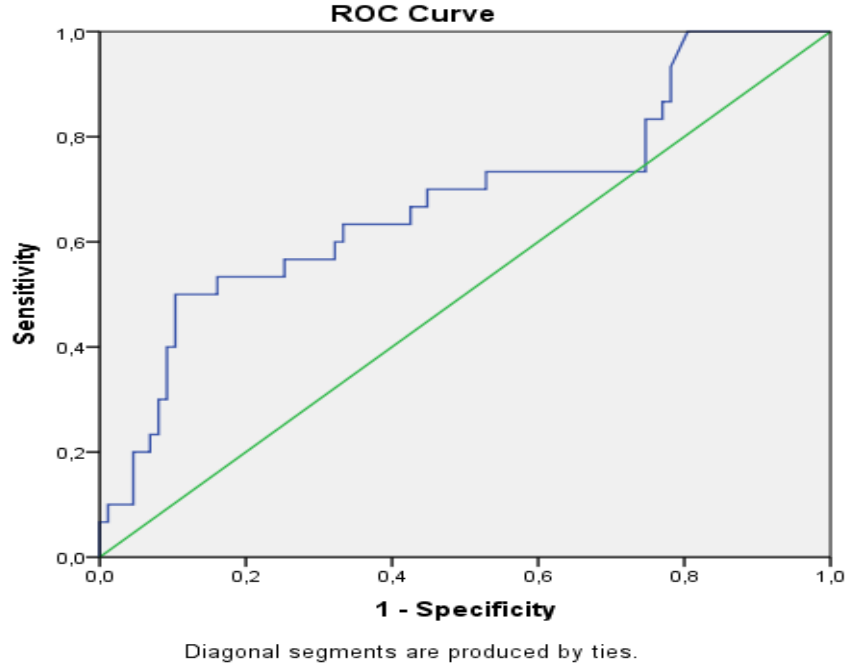
Değerler	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
LATANS (el)	0,634	0,056	0,029	0,524	0,744

Grafik 3’te SSR latans (el) değerine ait eğrinin(mavi çizgi) altında kalan alan 0.634 olup bu alanın tanısal değersizlik olan 0,500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ($p < 0,05$) %5 önem düzeyinde söylenebilir.

Tablo 17: Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

	Değer	Duyarlılık	Seçicilik
LATANS (el)	0,997	0,632	0,600
	1,005	0,575	0,633

SSR latans(el) değerinin belirlenmesinde kesim noktası olabilecek iki sınır değer bulunmuştur. “0.997” değeri %63.2 duyarlılık ve %60.0 seçicilik düzeyine sahip bir nokta iken, “1,005” değeri %57.5 duyarlılık ve %63.3 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının üstünde kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır.



Grafik 4: SSR amplitüd (el) için ROC eğrisi

Tablo 18: SSR amplitüd (el) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

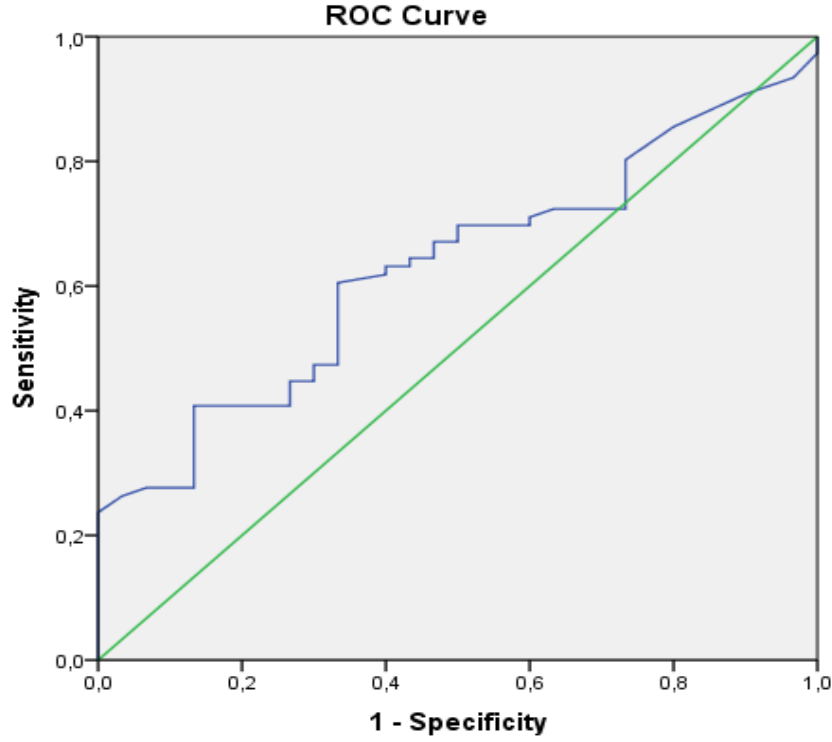
Değerler	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AMLİTÜD (el)	0,680	0,061	0,003	0,561	0,799

SSR amplitüd (el) değerine ait eğrinin altında kalan alan 0.680 olup bu alanın tanısal değersizliğini gösteren 0.500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ($p < 0.05$) %5 önem düzeyinde söylenebilir (Tablo 18).

Tablo 19: Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

	Değer	Duyarlılık	Seçicilik
AMLİTÜD (el)	1,840	0,633	0,667
	1,925	0,600	0,678

Tablo 19 SSR amplitüd (el) değerinin belirlenmesinde kesim noktası olabilecek iki sınır değeri göstermektedir. “1.840” değeri %63.3 duyarlılık ve %66.7 seçicilik düzeyine sahip bir nokta iken, “1.925” değeri %60 duyarlılık ve %67.8 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının altında kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır. Grafik 4, SSR amplitüd(el) değeri değişkenine göre ROC eğrisini göstermektedir.



Grafik 5: SSR latans(ayak) için ROC eğrisi

Tablo 20: SSR latans(ayak) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

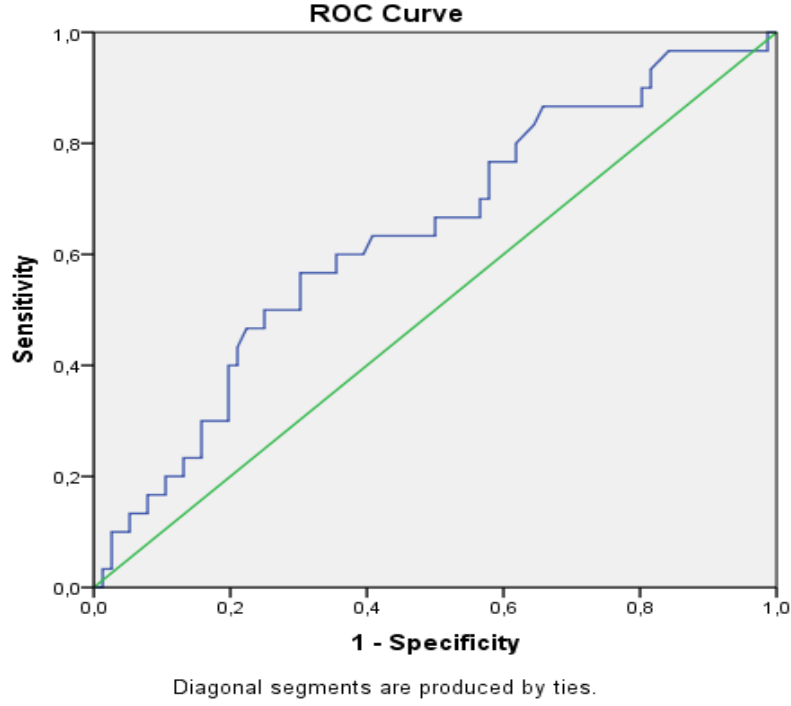
Değerler	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
LATANS (ayak)	0,629	0,055	0,039	0,521	0,737

SSR Latans (ayak) değerine ait eğrinin altında kalan alan 0.629 olup bu alanın tanısal değersizlik değeri olan 0.500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu ($p < 0.05$) %5 önem düzeyinde söylenebilir(Tablo 20).

Tablo 21: Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

	Değer	Duyarlılık	Seçicilik
LATANS (ayak)	1,493	0,632	0,600
	1,505	0,605	0,667

SSR latans (ayak) değerinin belirlenmesinde kesim noktası olabilecek iki sınır değer bulunmuş ve Tablo 21’de özetlenmiştir. “1.493” değeri %63.2 duyarlılık ve %60.0 seçicilik düzeyine sahip bir nokta iken, “1.505” değeri %60.5 duyarlılık, %66.7 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının üstünde kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır.



Grafik 6: SSR amplitüd (ayak) için ROC eğrisi

Tablo 22: SSR amplitüd(ayak) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

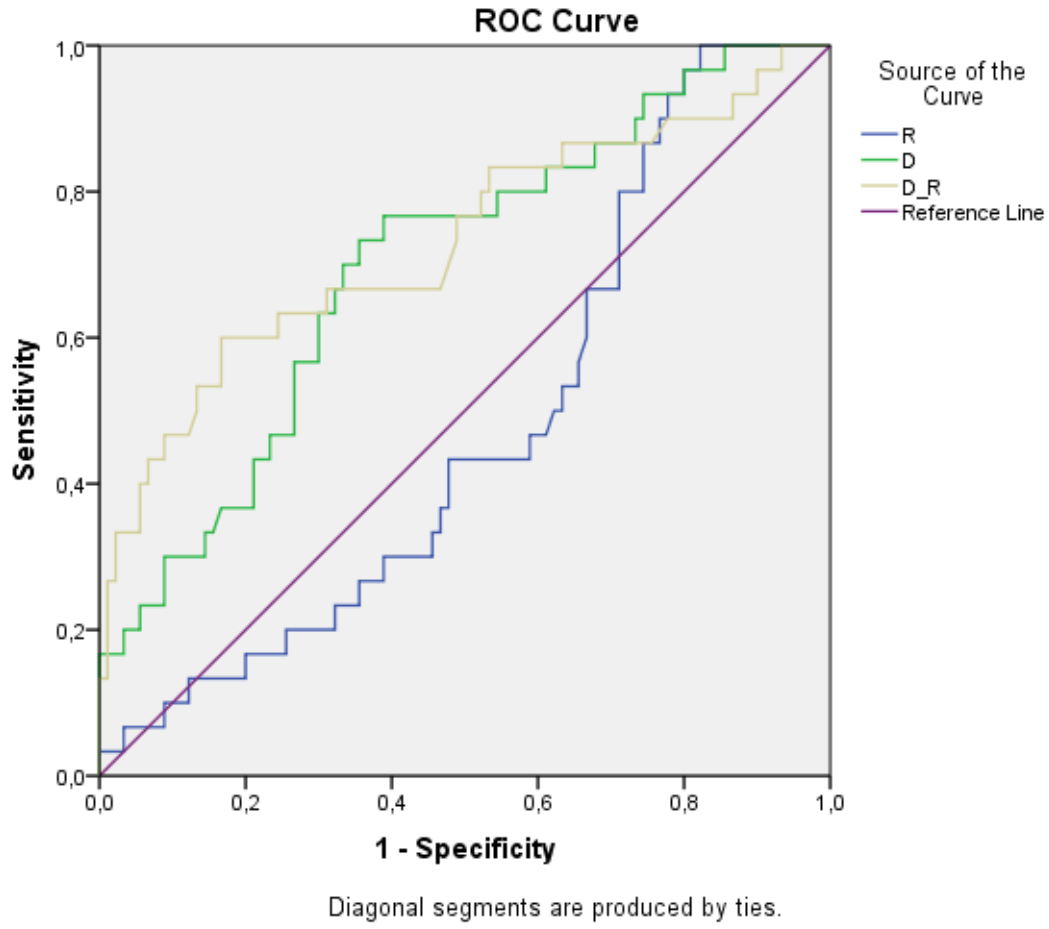
Değerler	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
AMLİTÜD (ayak)	0,635	0,060	0,030	0,518	0,752

Tablo 22 ve Grafik 6’da SSR amplitüd (ayak) değerine ait eğrinin altında kalan alanın 0.635 olduğunu ve bu alanın tanısal değersizlik değeri olan 0.500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğunu ($p < 0.05$) %5 önem düzeyinde göstermektedir.

Tablo 23: Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

	Değer	Duyarlılık	Seçicilik
AMLİTÜD (ayak)	0,745	0,633	0,592
	0,805	0,600	0,645

SSR amplitüd(ayak) değerinin belirlenmesinde kesim noktası olabilecek iki sınır değeri bulunmuştur. “0.745” değeri %63.3 duyarlılık ve %59.2 seçicilik düzeyine sahip bir nokta iken “0.805” değeri %60.0 duyarlılık ve %64.5 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının altında kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır.



Grafik 7: R, D, Fark(D-R) İçin ROC eğrisi

Tablo 24: R, D ve Fark(D-R) tanısal değerlerinin anlamlılık değerlendirmesi

Değerler	Alan	Std. Hata	p	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
R	0,479	0,057	0,730	0,367	0,591
D	0,700	0,055	0,001	0,593	0,807
Fark	0,730	0,059	0,000	0,614	0,846

R değerine ait eğrinin altında kalan alan 0.479'dur ve bu alanın tanısal değersizlik olan 0,500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olmadığı %5 önem düzeyinde söylenebilir($p>0,05$).

D değerine ait eğrinin altında kalan alan ise 0.700 olarak belirlenmiş ve bu alanın tanısızlık değersizlik olan 0.500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu sonucuna varılmıştır($p<0.05$).

Fark değerine ait eğrinin altında kalan alan 0.730 olup ve bu alanın tanısızlık değeri 0.500 değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0,05$).

Bu sonuçlara göre çalışılan OSAS hastalarında R değeri tanı koymakta kullanılabilecek anlamlı bir değer değil iken, D ve (D-R) Fark değeri tanı koymakta kullanılabilecek değerlerdir.

Tablo 25: Hastalığın belirlenmesinde kesim noktası olabilecek değerler

	Değer	Duyarlılık	Seçicilik
%D	63	0,767	0,611
	73,25	0,733	0,644
Fark(%D-%R)	36,85	0,600	0,833

%D değeri için kesim noktası olabilecek iki sınır değer belirlenmiştir. “63” değeri %76.7 duyarlılık ve %61.1 seçicilik düzeyine sahip bir nokta iken, “73.25” değeri %73.3 duyarlılık ve %64.4 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının altında kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır.

Fark(%D-%R) değeri için kesim noktası olabilecek tek sınır değer belirlenmiştir. “36.85” değeri %60 duyarlılık ve %83.3 seçicilik düzeyine sahip bir noktadır. Seçilen kesim noktasının altında kalan değerlerde “kişi hastadır” tanısı konmaktadır

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile birlikte gündüz aşırı uykululuk ile karakterize bir sendromdur(1). Genel erişkin popülasyonda prevalansı kadınlarda %2, erkeklerde %4'tür. Sadece apne hipopne indeksi (AHİ) baz alındığında ise yetişkin erkeklerin %24'ünde, kadınların ise %9'unda AHİ>5 olarak bulunmuştur. Yetişkin erkeklerin %9'unda, kadınların ise %4'ünde AHİ >15 olarak saptanmıştır(1). OSAS yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. İnsan vücudunda birçok sistemi etkilemektedir. Günümüzde OSAS, ciddi kardiyovasküler ve nörokognitif komplikasyonları nedeniyle gittikçe önemi artan bir hastalıktır.

Kısa arousallar, tekrarlayan oksijen desatürasyonu, apne-hipopne epizotları ve bununla ilişkili anormal solunum paterni ile karakterize olan OSAS hastalığında otonomik sinir sistemi aktivitesi değişiklikleri sıklıkla gözlenir (119). OSAS'lı hastalara uygulanmış ve sonuçta belirgin otonomik anormallik gösterilmiş birçok çalışma vardır. Bunun yanında OSAS' ta minor otonomik değişiklik olduğu yönünde sonuç bildiren az sayıda çalışma da vardır. Bu farklılıklar; beden kitle indeksi, hastalık süresi, apne-hipopne sıklığı ve hastaların yaşı gibi birçok etkenden kaynaklanmış olabilir. Parasempatik tonus genellikle uyku süresince artış gösterir(5,120). Sempatik sistem ise sıklıkla apne dönemi boyunca aktive olur (121,122,123). Artmış sempatik aktivite; artmış ekzitasyon ve azalmış inhibisyon sonucu etkilenmiş nöral süreç ya da tüm bu mekanizmaların kombinasyonu sonucu olabilir. Son çalışmalar uykuda her iki apne arası dönem ve apne süresince otonomik sistem aktivitesinin rolüne dikkati çekmektedir(124). Son 10 yıla kadar, postural değişikliklerde kan basıncı ölçümü, soğuk basınç testi ve pupiller cevap testini içeren efektör organ kaydı gibi indirekt testler temelli değerlendirme dışında insanlarda elektrofizyolojik açıdan otonomik aktiviteyi değerlendirmek zordu(125-129). Otonomik fonksiyonu değerlendirmek için, elektrofizyolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirilen sempatik ve parasempatik disfonksiyonu ortaya koyan, farklı yöntemler kullanmak çok önemlidir. Otonomik bozukluklar SSR ve RRIV olan iki elektrofizyolojik testle değerlendirilir(125,130,131).

Bizde çalışmamızda OSAS'lı hastalarda erken dönem nöropati varlığını ve subklinik otonom disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla iki non-invazif test olan SSR'yi ve RRIV'i kullandık.

Çeşitli uyarılar verilerek ciltten elektriksel potansiyelin kaydı, uzun süredir kullanılan bir metottur. Cilt potansiyellerini anlamamızdaki önemli gelişme 1972' de Hagbarth'ın sempatik sinir liflerinde mikronörografiye kullanması ile yaşandı. Daha sonraki çalışmalar refleksin afferent ve efferent yollarını açıkladı(131). SSR üst beyin sapı retiküler ağı, hipotalamus arka bölümleri ve omurilikle koordineli olarak çalışır.

Shahani ve ark. Sempatik Deri Cevabının(SSR) klinik nörofizyolojide kullanımını ilk tarif eden bilim adamıdır. SSR bugün için önemli bir klinik otonomik testtir. SSR sıklıkla diyabetik nöropatide ince miyelinsiz lif hasarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (113).

SSR değerlendirilmesinde bugün için akademik tıp dünyasında üzerinde konsensus sağlanan ortak bir metod bulunmamaktadır. Genel olarak kalitatif olarak değerlendirme yapan otörler SSR'nin alınmamasını tek patolojik bulgu kabul ederlerken; kuantitatif değerlendirme yöntemini benimseyen yazarlar latans veya amplitüd değişkenliklerini göz önüne almaktadırlar. Latansın değerlendirilmesinde ki avantaj latans değişkenliğinin düşük olmasıdır. Bazı çalışmalarda ise amplitüd değerleri temel alınarak SSR değerlendirilmesi yapılmaktadır. Amplitüd üzerinden çalışma yapılmasının sebebi, latansların başlangıç değerlerinin tespit etmedeki zorluklar olarak açıklanmıştır (113). Bazı otörler ise birden fazla SSR'nin ortalamasını alma metodunu kullanmaktadırlar. Fakat bu metod habituasyon denen ardışık SSR'lerdeki azalmış cevap ve SSR dalga çeşitliliği gibi problemleri içermektedir. Yine bazı otörler ilk SSR değerinin mutlak amplitüd ve latansını baz almışlardır ki bu muhtemelen en yüksek amplitüd ve en kısa latans değeridir. Bir grup otörün uyguladığı yöntem ise uygun zaman dilimleri içinde bakılan SSR'lerin içinde en yüksek mutlak amplitüd ve en kısa latans değerinin alınması şeklindedir.

Biz çalışmamızda hem SSR cevabının varlığını inceledik, hem de latans ve amplitüd değerleri üzerinden kıyaslama yaptık.

Sempatik deri cevabının varlığı 30'u kontrol, 90'ı hasta olmak üzere toplam 120 olgu üzerinden değerlendirildi. Kontrol grubundaki tüm olguların SSR yanıtları elde edilirken, hasta grubunda 14 hastanın en az bir ekstremitede (el yada ayak) SSR yanıtı elde edilemedi. El için SSR yanıtını incelediğimizde kontrol grubunun hepsinde el yanıtı elde edilirken, OSAS'lı hastalarda 3 hastanın el yanıtı elde edilemedi. El için SSR yanıtı elde edilemeyen 3 hastanın aynı zamanda ayak yanıtları da yoktu. Ayak için SSR yanıtına bakıldığında kontrol grubundaki tüm hastaların ayak yanıtları pozitif saptanırken, OSAS'lı toplam 90 hastanın 14'ünde (%15.5) ayak için SSR kaydı elde edilemedi. Ayak yanıtının kontrol grubunda tüm hastalarda elde edilmesine karşın hasta grubunda 14 hastada elde edilememesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuca göre bu hastalarda miyelinsiz ince liflerin etkilenmesine sekonder ince lif nöropatisi olabileceği düşünüldü. Literatür verileride bizim sonucumuzu destekler nitelikteydi. Shahani ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, periferik nöropatili 33 hastanın 16'sında SSR yanıtı elde edilemediği belirtilmiştir(106). Yine aynı çalışmada periferik nöropatilerde motor ve duysal iletim normal bulunurken, SSR elde edilemeyen olgular saptanmıştır. Bu duruma subklinik otonomik bir tutuluşun yol açabileceği ifade edilmiştir(106). Benzer şekilde Fagius ve Wallin'in 18 hasta ile yaptıkları çalışmada ciddi diyabetik nöropatili hastalarda SSR yokluğu olan hastalarda küçük çaplı miyelinsiz liflerin etkilenmesi ve sudomotor fonksiyonların subklinik etkilenmesi lehine yorumlanmıştır(132). Beata Zakrzewska-Pniewska ve ark.'nın 15 OSAS'lı hastayı SSR ile değerlendirdiği çalışmada da en çarpıcı bulgu, 15 OSAS hastasının 12'sinde ayak yanıtı elde edilememesidir(133).

Ayrıca el ve ayak açısından kıyaslandığında, sıklıkla ayakta (alt ekstremitede) SSR yokluğu en karakteristik anormallik olarak göze çarpmaktadır. Bu yanıtın yokluğu şöyle açıklanabilir; alt ekstremitayı inerve eden uzun sempatik lifler hasara daha yatkındırlar ve bu uzun periferik alt ekstremita küçük lif hasarlanması üst ekstremiteye kıyasla daha ön plandadır.

Otonomik sinir sistemi tutulumu semptomları; dizziness, üriner disfonksiyon, hazımsızlık, kabızlık, terleme bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, tükürük salgısında artış ve impotanstır. Bu çalışmada incelediğimiz hasta ve kontrol grubu olgularının hiçbirinde anamnezlerinde, otonomik disfonksiyonu düşündürecek herhangi bir yakınma yoktu ve klinik olarak disotonomi bulgusu yoktu. Nörolojik muayenelerinde periferik nöropati ile uyumlu bulgu saptanmadı. Nörolojik muayeneleri normal iken; 14 hastada otonomik disfonksiyonun bir

göstergesi olan SSR yanıtını elde edemedik. Otonomik sistem sorgusunda hiçbir şikayeti bulunmayan ve nörolojik muayeneleri normal olan hasta grubunda SSR yanıtının elde edilememesi durumu, bu hastalarda erken subklinik nöropatiyle ilişkili olabilir. Bizim hastalarımızda olduğu gibi H.Ö.Turhan ve ark.'nın B12 vitamin eksikliği ve pernisiyöz anemisi olan 26 hastayı SSR ile incelediği çalışmada da hastaların anamnezlerinde, otonomik disfonksiyonu düşündürecek herhangi bir yakınma yokken; 4 hastada otonomik disfonksiyonun bir göstergesi olan SSR elde edilememiştir(104). L.S.Bir ve ark. 30 KOAH'lı hastanın deney, 21 sağlıklı kişinin kontrol grubunu oluşturduğu çalışmalarında SSR yanıtları incelemişler ve sağlıklı kontrollerin hepsinde SSR yanıtlarını elde etmelerine karşın, KOAH hastalarının 3'ünde yanıt alamamışlardır(134).

Beata Zakrzewska-Pniewska ve ark. yaptıkları çalışmada aynı zamanda OSAS'lı hastalarda SSR yanıtı ile AHİ, BKİ, oksijen satürasyonu gibi PSG parametreleri arasında korelasyon varlığı açısından yapılan incelemede değerler arasında korelasyon bulunamamış(135).

Bizde bu çalışmamızda toplam 120 olgunun elektrofizyolojik incelemesinde SSR yanıtı alınamayan (enaz bir ekstremite) 14 denek ile, SSR yanıtı alınan 106 denek arasında yaş, BKİ ve AHİ skoru sonuçlarına göre farklılık olup olmadığını inceledik. Analiz sonuçlarına göre, her iki grup arasında BKİ ve yaş açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bununla birlikte SSR yanıtı alınamayan gruptaki AHİ düzeyi yanıt alınan gruptaki AHİ düzeyinden anlamlı derecede daha yüksek saptandı. Dolayısıyla OSAS hastalarında AHİ değeri arttıkça, SSR yanıtının elde edilememesi ihtimali yani erken ince lif nöropatisi ihtimali de artar sonucuna varıldı.

Bizim çalışmamızda bütün olgular birlikte değerlendirildiğinde AHİ skoru ile SSR ayak latans değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). Buna göre AHİ skoru arttıkça alt ekstremite SSR(ayak) latans değeri uzamaktadır. Ayrıca AHİ skoru ile SSR el ve SSR ayak amplitüdları arasında negatif yönlü anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). AHİ skoru arttıkça üst ekstremite ve alt ekstremite SSR amplitüd değerleri azalmaktadır. OSAS'lı hastalarda ince lif etkilenmesine bağlı otonom nöropati saptanabilir ve bunun şiddeti hastalık ciddiyeti ve gece hipoksi düzeyi ile ilgili olabilir.

Çalışmanın sonraki aşamasında AHİ değerlerine göre hafif, orta ve ağır OSAS olarak ayrılan 3 grubun el ve ayaktan kayıtlanan SSR yanıtının latans ve amplitüd ortanca değerleri kıyaslandı. Üst ekstremitelerde SSR latansları kontrol grubuna kıyasla uzamış bulundu. SSR amplitüdü ise kontrol grubuna göre düşük bulundu. Orta ve ağır OSAS grubunun amplitüd değerlerinde düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Alt ekstremitelerde incelemede orta ve ağır OSAS grubunun SSR latans değerleri kontrol grubundan uzundu ve orta OSAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,05$). SSR amplitüdüne göre her üç grupta da kontrol grubuna kıyasla amplitüdüde bir düşüş saptandı. Orta OSAS grubunun amplitüd değerlerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$).

L.S.Bir ve ark. KOAH'lı hastalarda SSR yanıtlarını inceledikleri çalışmalarında; SSR latans ve amplitüd değerleri ortalaması kontrol grubuna göre kıyaslanmış. Hastaların SSR latans değerleri uzun, amplitüd değerleri ise düşük gözlenmiştir(134). Beata Zakrzewska-Pniewska ve ark.'nın 34 OSAS'lı ve 32 sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı bir başka çalışmada da yine benzer şekilde kontrol grubuna kıyasla üst ve alt ekstremitelerde ortalama SSR latansları uzun saptanmıştır(135).

Birçok yazar tarafından; sempatik sudomotor etkilenim açısından SSR yokluğu, latans uzaması ve amplitüd düşüklüğü gibi değerler göz önünde bulundurulsa da biz kesin sempatik etkilenim için hasta grubumuzda daha çok SSR yokluğunu geçerli saydık. Buna karşın, kontrol grubu ile kıyaslandığında ortalama latans ve amplitüdüde hasta gruplarında etkilenmiş bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı saptanan bu değerlerin tanı değeri olarak kullanılabilirliğinin incelenmesi amacı ile ROC eğrileri oluşturuldu.

Otonom sinir sisteminin sempatik kısmını değerlendirdiğimiz SSR yanıtlarından elde edilen sonuca göre çalışmamız, OSAS hastalarında SSR'nin sıklıkla alınamadığını ya da SSR latansları geciktiğini göstermiştir. Gecikmiş latans ya da SSR yokluğu, otonomik sempatik sudomotor aktivitenin etkilendiğine işaret eder (106,108,136). Bu durum farklı sempatik düzeylerde fonksiyonel bir lezyona bağlı olabilir. SSR refleksi arkının afferent yolu deri sinirleri tarafından temsil edilirken, efferent yolu sudomotor sempatik liflerden oluşur. Bu yüzden SSR gecikmesi ya da yokluğu sadece periferik etkinliğin yol açtığı değişmiş ter bezi yanıtını temsil etmeyebilir. OSAS'ta, SSR cevabının alınmamasına yol açacak ya da cevabın gecikmesini etkileyecek şekilde bulunan bir anormallik, merkez sempatik yoldaki bir lezyon

sonucu olabilir(120). Sempatik aktivitenin santral nöral süreci kronik uyku bozukluğundan ve uyku yoksunluğundan etkilenebilir. Bu yüzden OSAS hastalarında uyku süresince kronik uyku bozukluğunun yol açtığı apneik epizodlar sempatik sudomotor merkez mekanizmalarının kontrolünü değiştirir ve SSR değişikliğini indükler. Bu bilgiler ışığında bizim sonuçlarımıza göre OSAS'lı hastalarda SSR yokluğu yada gecikmiş SSR latansları erken subklinik ince lif nöropatisine işaret edebilir.

T. Tuğ ve ark.'nın kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda otonomik disfonksiyonu araştırdığı çalışmada SSR' nin kronik obstruktif akciğer hastalıklarında etkilendiğini ve bunun da KOAH hastalarında sempatik sinir sisteminin disfonksiyonuna işaret ettiği ileri sürülmüştür(137). Aynı zamanda SSR etkileniminin derecesinin KOAH hastalarında hava yolu obstrüksiyonunun ciddiyetine cevap olabileceği önerilmiş ve muhtemelen sempatik otonomik nöropatinin sebebinin hipoksi olabileceği düşünülmüştür. Tüm bu bulgular ışığında, KOAH patogenezinde sempatik disfonksiyon major rol almadığı, fakat KOAH'ın sempatik disfonksiyona sebep olabileceği düşünülmüştür. Yazarlar bu çalışmada diyabetik nöropatide tanımlanan patojenik mekanizma olan intranöral hipoksemi mekanizmasına benzer şekilde KOAH'lı hastalarda benzer patofizyolojik süreç olabileceğini vurgulamaktadırlar. Ayrıca KOAH'lı hastalarda hipoksemik nöral hasar bulunmasa bile hava yolu rezistansında artış olur ve bu durum solunum işinde artışa yol açarak döngüsel biçimde otonomik fonksiyonları da etkileyebilir(137). 1992'de Hedner ve ark. tarafından bildirilen çalışmada, uyku apnesi hastalarında hipoksiye anormal kemoreseptör yanıtın olduğunu ve bu anormal yanıtı sekonder hastalarda kemoreseptör fonksiyonunun bozulabileceği önerilmiştir(138). Kronik hava akımı obstrüksiyonu ve kronik hipoksemi ile birlikte otonomik sinir sistemi disfonksiyonu OSAS'lı hastalarda bildirilmiştir(139). Kronik pulmoner hastalıklarda olduğu gibi OSAS'ta da düşük kan oksijen düzeyi periferik sinirlerde değişikliklere sebep olur ya da diyabetik nöropatide olduğu gibi vasa nervorum hasar verip iskemiye neden olur. Kronik hipoksi, periferik nöropatinin iyi bilinen sebeplerinden biridir ve hipoksi ile ilişkili nöropatide oksidatif stres ana rol oynar(139,140). Benzer şekilde OSAS'lı hastalarda bizde erken sempatik disfonksiyonun muhtemelen hipoksiye bağlı sekonder nedenlerle olabileceğini düşünmekteyiz. SSR yanıtı alamadığımız hastalarda AHI skorunun, SSR yanıtı alınan hastalara kıyasla yüksek bulunması aynı zamanda AHI skoru ile SSR ayak latansları arasında pozitif korelasyon ve AHI skoru ile SSR el ve ayak amplitüdları arasında negatif korelasyon bulunması da bu hipotezi destekler nitelikte olup, hipoksi ve hastalık ciddiyeti(AHI düzeyi) arttıkça erken ince lif etkilenmesi ihtimali de artmaktadır ($p<0.05$).

Otonom sinir sistemini değerlendirmek amacıyla kullanılan testlerden bir diğeri de istirahat ve hiperventilasyonda R-R interval değişikliklerini incelemektir. RRIV nin kardiyovagal otonomik fonksiyonu değerlendirmek için en güvenilir non-invazif test olduğu önerilmiştir ve bu test standart EMG ekipmanı ile kolayca yapılır(141-143). RRIV' ın nöronal kontrolü kısmen parasempatik reflekse bağlıdır. Parasempatik çıkış kaynağı vagus siniridir ve bu sinir ince miyelinli vagal lifler aracılığıyla kalbe doğru tonik kardiyoinhibitör uyarılar iletir. Vagal nükleus baroreseptörler ve diğer periferik reseptörlerden uyarı alarak çalışan tractus solitarus çekirdeği tarafından kontrol edilir.

Vagal otonomik disfonksiyonu araştırmada RRIV basit ve en kabul görmüş analizdir.(141-143). Normalde beklenen etki; bütün yaş gruplarına derin solunum etkisi ile her nekad farklı derecelerde olsa da RRIV de artma olmasıdır.

İstirahatte RR analizi için yapılan değerlendirmede OSAS'lı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Normal bireylerde . derin solunumla RR analizinde(%D) beklenen etki RRIV'de artma iken, orta OSAS ve ağır OSAS grubu hastaların ortalama %D değerindeki azalma kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur($p<0.05$). Ek olarak %D-%R farkı değerlendirilmiş olup yine kontrol grubuna göre kıyaslandığında hafif, orta ve ağır olmak üzere üç grupta da anlamlı azalma tespit edilmiştir($p<0.05$). İstatistiksel olarak anlamlılık tespit ettiğimiz %D ve fark(%D-%R) değerleri beklediğimiz kadar yüksek sensitive göstermedi. Bunun sebebi hastalarımızın hiperventilasyona tam koopere olamaması olabilir.

Kardiyovasküler testler OSAS'ta otonomik sinir sistemi değerlendirmesi için çok fazla kullanılmaz(144). Daha önce birçok araştırmacı tarafından OSAS'lı hastalarda kalp hızı değişkenliği analiz edilmiştir(145). Shiomi ve ark.'nın yaptığı çalışmada sempatik tonusla ilişkili çok düşük frekanslı kalp hızı bileşenin OSAS'lı hastalarda arttığı gösterilmiştir(145). OSAS insan vücudunda birçok sistemi etkilemektedir. Bunlardan en belirginini kardiyovasküler sistemdir. Uyku apne sendromunda artmış kardiyak aritmi gelişimiyle ilgili veriler mevcut olsa da, büyük çaplı çalışmalarla kanıtlanmış değildir. Henüz OSAS'lı hastalarda görülen taşiaritmi ve bradiaritmi sıklığı ile ilgili net bir fikir birliği yoktur. Kronik hipoksi ve hiperkarbinin etkisi en fazla santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemde yaşam kalitesini etkileyen komplikasyonlara ve hastalıklara neden olmaktadır. Uykuda görülen kronik intermittan hipokside reperfüzyon hasarına benzer bir etki göstermektedir. Uyku apne

sendromunda apnenin ilk dönemlerinde hipoksi ve hiperkapni ile birlikte sempatik inhibisyonun ortadan kalkması ve tıkanmış havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının vagus sinirini ve hipokseminin de karotis cisimciğini uyarması ile artmış ve geçici bir parasempatik aktivite artışı ile bradiaritmiler oluşmaktadır. Apne epizodu sonrası ortaya çıkan uyanma ve kortikal merkezlerle solunumun tekrar sağlanmasıyla sempatik deşarja ve vagal tonusun azalmasına neden olur. Böylece apne sonrası dönemde kalp hızı ve kan basıncında belirgin bir artış olur (146). Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarda bilinen bradi-taşiaritmi öyküsü ve hipertansiyon öyküsü yoktu.

RRIV analizi çalışmamızda derin solunumla kalp hızı değişkenliğinde(%D) orta ve ağır OSAS hasta grubunda ve fark(%D-%R) için yapılan değerlendirmede de hafif, orta ve ağır OSAS grubunda kontrol grubuna kıyasla parasempatik etkilenmeyi destekler tarzda istatistiksel anlamlılık saptanmıştır($P<0.05$). Bu verilere göre OSAS hastalarında hastalık ağırlığı gözetmeksizin kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmek için RR interval ölçümünün, kolay uygulanabilir ve non-invazif bir metot olduğu söylenebilir.

RRIV vagal sinir disfonksiyonuna bağlı parasempatik bozukluğu belirlemekte kullanılırken, SSR ise sempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilen sudomotor fonksiyonu değerlendirmede kullanılır. Bu iki sistem otonomik nöropatilerde sıklıkla etkilenir. SSR ve RRIV otonom sinir sisteminin farklı komponentlerini değerlendirir. Otonom sinir sisteminin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesinde kullanılan bu iki test, bugüne kadar birçok hastalıkta çalışılmıştır. Shahani, SSR ve RRIV testlerinin periferik nöropatilerde, otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için faydalı olduğunu bildirmiştir(99). Beata Zakrzewska-Pniewska ve ark'nın SSR ve RRIV kullanarak 34 OSAS'lı hastayı analiz ettiği çalışmada, hastalarda hem sempatik ve parasempatik sistem etkilenimi saptanmış(135).

Çalışmamızda otonom etkilenim açısından hiçbir semptom ve şikayeti olmayan OSAS'lı hastaların otonomik fonksiyonlarını non-invazif iki test olan SSR ve RRIV ile inceledik. Bu çalışmada çıkan sonuç; OSAS'lı hastalarda uzamış SSR latansı, düşük SSR amplitüdü ve SSR cevabının alınamamasıydı. Ayrıca derin solunumla RRIV yanıtı(%D) ve fark(%D-%R) değerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu bulundu($p<0.05$). Bizim sonuçlarımız; OSAS hastalarında, sempatik ve parasempatik sistemin herikisinde de disfonksiyon olabileceğini ve otonom nöropatiye ait semptom ve bulgu olmasa bile OSAS hastalarında erken otonom nöropati gelişebileceğini destekledi. Apne sendromlarının postapneik fazında otonomik sinir

sistemi önemli bir rol oynar. OSAS' lı hastalarda etkilenmiş ya da bozulmuş otonomik cevap sıklığıdır(5). Bunu destekler hipotez şudur; OSAS'ta kronik sempatik aşırı uyarılma ile otonomik adaptasyon eşiği bozulur. Oldukça muhtemeldir ki, apne sonrası süre boyunca otonom sinir sistemi aynı anda hipoksi, arousal ve akciğer parankim değişikliği gibi birçok farklı faktörden etkilenir.

Sonuç olarak; bizim çalışmamız da otonom nöropati varlığı ile uyumlu olan çalışmalara paralel olarak OSAS'lı hastalarda sempatik ve parasempatik otonom sinir sisteminin etkilenebileceğini göstermiştir. İnvazif araştırmalar yapılmadan önce, non invazif elektrofizyolojik testlerle bu durum değerlendirilebilir. Bizim sonuçlarımıza göre, non invazif elektrofizyolojik iki test olan SSR ve RRIV OSAS'lı hastalarda küçük çaplı miyelinsiz liflerin etkilenmesi ve sudomotor fonksiyonların subklinik etkilenmesi hakkında fikir verir. Ayrıca parasempatik ve sempatik sistem etkilenmesini değerlendirmede ve sürekli apne epizodu nedeniyle ani ölüm riski yüksek hastalarda uyku boyunca disotonominin varlığını değerlendirmek için taramada yardımcıdır.

Hastalarda aşikar nöropati olmadan da, elektrofizyolojik anormallikler ortaya çıkabilir. SSR ve RRIV testleri bu konuda yararlı testlerdir. Sensivitesinin yanında basit, hızlı, kolay uygulanabilir ve çok pahalı olmayan bir metoddur.

6. KAYNAKLAR

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
2. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: 279-89.
3. Köktürk O. Obstrüktif uyku Apne Sendromu Klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 117–26.
4. Scharf SM, Sounder NA, Sullivan CE: Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. *Sleep and breathing*. New York :Merce Dekker 1984: 221-229
5. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J*. 1994 Apr;7(4):786-805.
6. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):261-4
7. Kiely JL, McNicholas WT. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 2000 Jul;16(1):128-33.
8. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Dec 15;164(12):2147-65
9. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition. New York: McGraw Hill, 2001: 550-83.
10. Ertekin C. Santral ve periferik EMG Otonom sinir sistemi. 2006:883-911
11. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension *J Hypertens Suppl* 1988;6:S529–S531
12. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103:1763-1768
13. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:772–776

14. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 1998;11:1284– 1289
15. Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud JB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995;79:205–213
16. Köktürk O, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005
http://www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108
17. İtil O, Tarihçe, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005,
http://www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108
18. Rechtschaffen A. , Kales A, manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subject. Washington, DC 1968
19. Anders T, Emde R, Parmelee A, editors. A manual of standardized Terminology techniques and criteria for scoring states of sleep and wakefulness in newborn infants. 1971
20. Bertoletti F, Indelicato A, Banfi P, Capolunghi B. Sleep apnoea/hypopnoea syndrome: combination therapy with the Pillar palatal implant technique and continuous positive airway pressure (CPAP). A preliminary report. Department of Otorhinolaryngology "Mellino Mellini" Hospital, Chiari, Brescia, Italy. *B-ENT*. 2009;5(4):251-7
21. Zonato A, LiaRita A., Bittencourt, Louise F, Martinho, Gregorio LC. Upper airway surgery: the effecton nasal continuous positive airway pressure titration on obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263:481–486
22. Gordon P, Sanders MH. Sleep {middle dot} 7: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2005 January 1, 2005;60(1):68-75
23. Lindberg E, Taube A, Janson C, et al. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998;114:1048 55
24. Boyd JH, Petrof J, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:541–6
25. Chadwick GA, Crowley P, Fitzgerald MX, et al. Obstructive sleep apnea following topical oropharyngeal anesthesia in loud snorers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143(4 Pt 1):810–813
26. Block AJ, Boysen PG, Wynne JW, et al. Sleep apnea, hypoapnea and oxygen saturation in normal subjects: A male predominans. *N Eng J Med* 1979; 300:513-7
27. Coşkun F. Obstrüktif uyku apnesi sendromu patofizyolojisi, tanımı, şiddet derecelendirmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(23):11-14
28. International Classification of Sleep Disorders In: Michael J, Sateria MD, ed. (American Academy of Sleep Medicine-Westchester, IL) 2nd ed.51-5

29. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2002; 347(7):498–504
30. Gilmartin G.S, Daly RW, Thomas RJ, Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2005, 11; 485-493.
31. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL, Adult Obstructive Sleep Apnea Pathophysiology and Diagnosis. Chest. 2007; 132: 325-337
32. Bülbül Y, Yeni Sınıflamada Uykuda Solunum Sorunları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008, 428-433.
33. Acıcan T, Gülbay BE, Uykuda Solunum Bozuklukları, Göğüs Hastalıkları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, Mart 2009; 439-446.
34. Köktürk O, Uykuda solunum bozuklukları, Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 187-203
35. Barış Yİ, Obstruktif sleep apne sendromunun tarihçesi. In: Barış Yİ(ed). Obstruktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4
36. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427.
37. Krinshan V, Collop NA: gender differences in obstructive sleep apnea. In: obstructive sleep apnea diagnosis and treatment. Newyork 2007.p 247-259
38. Malhortra A, Crowley S, Pillar G, Kikinis R, White DP, Agingrelated changes in the pharyngeal structure and function in normal subjects. Sleep 2000; 23: A42.
39. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med 2004;169 (2): 168–173.
40. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C, Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170 (10): 1108–1113
41. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002;162 (8): 893–900
42. Zamarron C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR. Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50- to 70-year-old individuals A survey. Respiration 1999; 66 (4): 317–322.
43. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(2):193–201

44. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994; 1-16
45. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. Tüberküloz Toraks Dergisi 1999; 5: 285-305
46. Edstrom L, Larsson H, Larsson L. Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:916–920
47. Douglas NJ, ABC of sleep disorders. The sleep apnoea/hypopnoea syndrome and snoring. BMJ. 1993;17; 306 (6884):1057-1060
48. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L, Weiss JW. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern- a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications, Sleep. 2004; 27 (2): 229-234.
49. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? Sleep 2006; 29:1203-1209.
50. Lavie P. Sleep apnea in industrial workers. In Guilleminault C, Lugaresi E, editors. Sleep-wake disorders: natural history, epidemiology and long-term evolution. Philadelphia: Lippincott Raven Press, 1983; 127-135
51. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. Thorax 1991; 46:85–90
52. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middle-aged women. Chest 1993; 103:1147-51
53. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Prevalence. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:711-716
54. Lavie L. Obstructive sleep apnea syndrome-an oxidative stress disorder. Sleep Med Rev 2003;7:35-51
55. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw- Hill Book Company 1998; 1617-1637
56. Lin CM, Davidson MD, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implication sleep med rev 2008;12. 481-96

57. Bixler EO, Vgontzas AN, Have TT, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J. Clin endocrinology and metabolism* 2005;90:4510-15
58. Guilleminault C, Quera-Selva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1988; 93:104–109
59. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:653-655.
60. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, et al. Upper Airway Epithelial Structural Changes in Obstructive Sleep Disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:501-509
61. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I. et al. Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. *Prog in Lipid Res*, 2004;43:200-227
62. Mac-Nee, W, Rahman, I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Trends In Mol Med*, 2001;7:55-62
63. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A, Kales SN, A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep*. 2011 ;34(11):1461-8
64. Kim J, Chehade J, Pinnas J.L, et al. Effects of select antioxidants on malondialdehyde modification of proteins. *Nutrition* 2000;16:1079-81
65. Cooper C.E, Vollaard N.B.J, Choueiri T, et al. Exercise free radicals and oxidative stress. *Biochem Soc Transact*, 2002;2:280-85
66. Gutteridge J.M.C, Halliwell B. Oxygen the breath of life or oxygen, the first toxic oxidizing air pollutant; Antioxidants In *Nutrition, Health And Disease* 1994;1-16
67. Anderson L, Brattstrom V. Cephalometric analysis of permanently snoring patient with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1991;20:159-62
68. Klezker R, Bastian RW. Acquired airway obstruction from histologically normal, abnormally mobile supraglottic soft tissues. *Laryngoscope* 1990;100:375-79
69. Goldman M, Barners DJ, Pohl DV. Obstructive sleep apnea due to a dermoid cyst of the floor of the mouth. *Thorax* 1990;45:76-78
70. Hoffstein V, Mateika JH, Mateika S. Snoring and sleep architecture. *Am Rev Res Dis* 1991;143:92-96
71. Kessler YP, Pearlman SJ, Kelder A. Laser assisted uvulopalatoplasty for snoring. *J Otolaryngol* 1994;23:328-34
72. Marcus CL, McColley SA, Carroll JL, et al. Upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1994;77:918-24.

73. Katz ES, Marcus CL, White DP. Influence of airway pressure on genioglossus activity during sleep in normal children. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:902-9
74. Marcus CL, Fernandes Do Prado LB, et al. Developmental changes in upper airway dynamics. *J Appl Physiol* 2004;97:98-108
75. Nguyen ATD, Jobin V, Payne R, et al. Laryngeal and velopharyngeal sensory impairment in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2005;28:585-93
76. Lobstein T, Baur L, Uauy R, et al. Obesity in children and young people: a crisis in public health. [see comment]. *Obes Rev* 2004;5 Suppl 1:4-104
77. Huang J, Colrain IM, Melendres MC, et al. Cortical processing of respiratory afferent stimuli during sleep in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2008;31:403-10
78. Basetti C, Aldrich MS, Chervin RD, et al. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-73
79. Fujita S, Conway W, Zorick F, et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;89(6):923-34
80. Aydoğan LB. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda tedavi: Yumuşak damak cerrahisi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(23):93-100
81. Berde CB, Strichartz GR. Local Anesthetics: Anesthesia Miller RD (ed), 5.ed. Churchill Livingstone, Philadelphia 2000;491-521
82. Erdine S, Yücel A. Periferik sinir fizyolojisi ve lokal anestezi ajanları. *Rejyonel Anestezi. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul.* 2005;23-44
83. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 1077-8.
84. Boyd JH, Hamid Q, Fraser R, et al. Upper airway muscle inflammation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:A303
85. Orth M, Duchna HW, Leidag M, et al. Driving simulator and neuropsychological [corrected] testing in OSAS before and under CPAP therapy. *Eur Respir J.* 2005;26(5):898-903
86. Benumof JL Obstructive sleep apnea in the adult obese patient: implications for airway management. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002;20(4):789-811. Review
87. Töpfer V, Kirsten A, Woehrle H, Trschler H, Magnussen H. Modern therapy of sleep apnea, *Internist (Berl).* 2008; 49 (12):1446-1451.

88. Neill, AM, Angus, SM, Sajkov, D, McEvoy RD, Effects of sleep posture on upper airway stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:199-204
89. Gordon P, Sanders MH. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2005; 60: 68–75.
90. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS; American Academy of Sleep Medicine, Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29:375-380.
91. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA, Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* 1999;115:863-866.
92. Liam S. Doherty, MD; John L. Kiely, MD; Valerie Swam. Long- term Effect of Nazal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-2084
93. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18: 511-513
94. Terzioğlu M, Çakar L. Fizyoloji Ders Kitabı cilt 1. Üçüncü baskı. Prof. Dr. Nazım Terzioğlu Basım atölyesi. İstanbul 1989
95. Snell RS (Çeviri: M. Yıldırım). Klinik Nöroanatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000: 459-83
96. Guyton AC. Textbook of Medical Physiology, Türkçe 1.baskı seventh edition. İstanbul: W.B. Saunders Company. Nobel Tıp Kitabevi, 1987:987-1004
97. Lindsay KW, Bone I, Callender R. Neurology and Neurosurgery illustrated Cev ed: M.Bozbuğa 2000:341-347.
98. MC Leod JG. Evaluation of autonomic nervous system. In Aminoff MJ, editor. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. New york: Churchill livinstone, 1992:421-432
99. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR Interval Variation and the Sympathetic Skin Response in the Assesment of Autonomic Function in Peripheral Neuropathy. *Arch Neurol*. 1990;47:659-664
100. Şener H.Ö, Taşçılar N.F, Balaban H, Selçuki D. Sympathetic skin response in carpal tunel syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 2000;111:1395-1399

101. Nair K.P.S, Taly A.B, Rao S, Muralli T. Affereant pathways of sympathetic skin Response in spinal cord: a clinical and elektrophysiological study. *Journal of the Neurological Sciences*, 2001;187:77-80
102. Kim C, Chun S. Sempatetic skin response recorded by 4 channel recording system. *Yonsei Medical Journal*, 1994; 35: 149-54.
103. Özcan C, Bölük A, Şenol M, Yılmaz H. Multipl sklerozda sempatik deri cevabı. *Jorunal of Turgut Özal Medical Center*, 1994;1(4):268-271
104. Özişik H, Talashoğlu A, Arman F, Ünal A. B12 Vitamin eksikliğinde ve Pernisyöz Anemili Hastalarda Sempatik Deri Yanıtı. *Düşünen Adam*, 1977;10(2):26-29
105. Yılmaz H, Neyal AM, Özcan C, İlhan A, Ekmekçi H. Migren Başağrısında Sempatik Deri Yanıtı. *Journal OF Turgut Özal Medical Center*, 1997;4(3): 285-290
106. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropaties. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1984; 47: 536-542
107. Ozcan C, Bölük A, Şenol M, Yılmaz H, Yoloğlu S. Lepra Hastalarında Sempatik Deri Cevabı. *Lepr. Mec.* 1994;14-22
108. Uncini A, Pullman SL, Lovelace RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *Journal of the Neurological Sciences*. 1988; 81: 299-306
109. Hay JE, Taylor PK, Nukada H. Auditory and inspiratory gasp-evoked sympathetic Skin response: age effects. *Journal of the Neurological Sciences*. 1997;148:19-23
110. Elie B, Guiheneuc P. Symphathetic skin response: normal results in different e Experimental conditions *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990;76:258-267
111. Yokota T, Matsunaga T, Okiyama R, Hirose K, Tanabe H, Frukawa T, Tsukagoshi H. Sympathetic Skin Response in Patients with Multiple Sclerosis compared with Spinal Cord Transection and Normal Controls. *Brain*, 1991;114:1381-1394
112. Schondorf R. The Role of the Sympathetic Skin Response in the Assesment of Autonomic Funciton. IN:P.A Low, ed, *Clinical Autonomic Disorders*, 2 edn. Chapt 17. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:221.
113. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004;105: 108-16.
114. Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic Dysfunciton in Periprehal Nerve Disease. *Muscle&Nerve* . 2003; 646-661

115. Hilz MJ, Stemper B, Axelrod FB. Sympathetic skin response differentiates hereditary sensory autonomic neuropathies III and IV. *Neurology*, 1999 May; 52(1):1652-1657
116. Obach V, Valls-Sole J, Vila N, Gonzalez E, Chamorro A. Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome. *Journal of Neurological Sciences* 1998;155:55-59
117. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:144–148
118. Stalberg E, Nogues MA, Autonomic analysis of heart rate variation: I, Method and reference values in healthy controls. *Muscle&Nerve* 1989;12:993-1000
119. Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MAA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ. (1988) The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 137:895– 898.
120. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K, Blom H, Bjerle P, Niklasson U. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* . 2000; 20:234 –241.
121. Cullen Hardy J, Gray K, Whisler S, Lenenberg U. Sympathetic and blood pressure responses to voluntary apnea are augmented by hypoxemia. *J Appl Physiol* 1994; 77:2360 – 2365.
122. Elam M, McKenzie D, Macefield V. Mechanisms of sympathoexcitation: single-unit analysis of muscle vasoconstrictor neurons in awake OSAS subjects. *J Appl Physiol* 2002; 93:297–303.
123. Elam M, Sverrisdottir YB, Rundqvist B, McKenzie D, Wallin BG, Macefield VG. Pathological sympathoexcitation: how is it achieved? *Acta Physiol Scand* 2003; 177:405– 411.
124. Macefield VG, Wallin BG. Effects of static lung inflation on sympathetic activity in human muscle nerve at rest and during asphyxia. *J Auton Nerv Syst* 1995; 53:148-156.
125. Baba M, Watahiki J, Matsunaga M, Takebe K. Sympathetic skin response in healthy man. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988;28:277–283.
126. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, Pratt J, Axelrod S. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 1999; 9:345–351.
127. Micieli G, Manni R, Tassorelli C, Osipova V, Tartara A, Nappi G. Sleep-apnoea and autonomic dysfunction: a cardiopressor and pupillometric study. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:382–388.
128. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998; 21:271–276.

129. Resta O, Rana L, Procacci V, Guido P, Picca V, Scarpelli F. Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:23–29.
130. Gutrecht JA. Sympathetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:519–524.
131. Habgarth KE, Hallin RG, Hongell A, Torbjork HE, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human skin nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; 84:164 –176
132. Fagius J, Wallin BG. Sympathetic reflex, latencies and conduction velocities in patients with polyneuropathy. *J.Neurol Sci.* 1980 ; 47:449-461
133. Beata Z-P, Tadeusz P, Krzysztof B, Anna K-P, Wacław D, Barbara E-S ,Sympathetic skin response in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Neurobiol. Exp.* 1998,58:113-121
134. L.S. Bir, S.Özkurt, G.Daloğlu, T.Kurt Impaired Sympathetic Skin Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tohoku J.Exp. Med.* 2005, 207, 243-248
135. Beata Z-P, Monika N,Tadeusz P, and Krzysztof B. Clinical Versus Electrophysiological Assessment of Dysautonomia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Journal of Clinical Neurophysiology* 2004; 21; 6
136. Knezevic W.,Bajada S. Peripheral autonomic surface potentials: a quantitative technique for recording sympathetic conduction in man. *J. Neurol.*1985 *Sci.* 67: 239-251
137. T.Tuğ, S.M.Terzi, T.K.Yoldaş. Relationship between the frequency of autonomic dysfunction and the severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Acta Neurol. Scand* 2005,112: 183-188
138. Hedner J.A., Wilcox I., Laks L., Grunstein R.R., Sullivan C.E. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1992;146: 1240-1245.
139. P.Mayer, M.Dematteis, J.L.Pepin, B.Wuyam, D.Veale, A.Vila, P.Levy Peripheral Neuropathy in Sleep Apnea. *Am J Respir. Crit. Care. Med.* 1999;159:213-219
140. Malik, R. A, E. A. Masson, A. K. Sharma, R. H. Lye, A. K. Ah-See, A. M. Compton, D. R. Tomlinson, S. P. Hanley, and A. J. M. Boulton. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990. 33:311–318
141. Akyuz G, Turkdogan-Sozuer D, Turan B, et al: Normative data sympathetic skin response and RR interval variation in Turkish children. *Brain Dev* 21:99- 102, 1999.
142. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M: Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR).*Neurophysiol Clin* 2001 31:181-193,

143. Berilgen MS, Sari T, Bulut S, et al: Effects of epilepsy on autonomic nervous system and respiratory function tests. *Epilepsy Behav* 2004. 5:513-516,
144. Belozeroff V, Berry RB, Khoo MC. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003; 26:63–73.
145. Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, Hirota I, Mackawa M, Kobayashi T. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:370 –377.
146. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CF, editors. *Sleep and Breathing*. New York: Marcel Dekker;1994. p.221-39.

ÖZET

OSAS(Obstrüktif Uyku Apne Sendromu) üst solunum yolu kollapsı sonucu apne hipopne atakları ile seyreden bir hastalıktır. İstem dışı yaşamsal faaliyetlerimizden olan viseral ve homeostatik fonksiyonların sürdürülebilmesi için otonom sinir sisteminin görevini yapabilmesi gerekmektedir. OSAS birçok sistemi etkilemektedir. Bunlardan birtanesi de otonom sinir sistemidir. Bu çalışmada Obstrüktif uyku apne sendromunun patofizyolojisi ve komplikasyonları sonucu otonom sinir sisteminde meydana gelen olası değişiklikleri Sempatik deri yanıtı(SSR) ve R-R interval değişkenliği(RRIV) ile göstermek amaçlandı.

Bu çalışma Şubat 2013 - Kasım 2013 tarihleri arasında Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarı ve Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Uyku Bozuklukları Laboratuvarına uyku apne semptomları ile başvuran ve tüm gece polisomnografi (PSG)'leri yapılarak OSAS tanısı alan ve elektrofizyolojik analizi yapılan hastalar arasından, 18 ile 65 yaş arası, AHİ skoru >5 olan 30'u hafif OSAS (1.grup), 30'u orta OSAS (2.grup), 30'u ağır OSAS (3.grup) olacak şekilde (32 kadın, 58 erkek) 90 hasta alındı. AHİ skoru<5 olan 30 sağlıklı kontrol (14 kadın,16 erkek) alındı. Hem OSAS hastalarının hemde kontrol grubunun parestezi yakınmaları yoktu ve nörolojik muayeneleri normaldi.

Her iki gruba da, elektromiyografi ile “sempatik deri yanıt” ve “R-R interval değişim” testi yapıldı. OSAS hasta gruplarında üst ekstremitte sempatik deri yanıtı ortalama amplitüd değeri kontrol grubu olgularına göre daha düşük olarak bulunurken, 2.grup ve 3.grup amplitüd değerleri anlamlı şekilde kontrol grubuna göre düşük saptandı. Üst ekstremitte sempatik deri yanıtı ortalama latans değerleri arasında her üç grubun latans değeri kontrol grubuna göre uzun saptansa da, gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı. OSAS hasta gruplarında alt ekstremitte sempatik deri yanıtı ortalama amplitüd değeri kontrol grubu olgularına göre daha düşük olarak bulunurken, 2.grup amplitüd değerleri anlamlı şekilde kontrol grubuna göre düşük saptandı. Alt ekstremitte sempatik deri yanıtı ortalama latans değerleri arasında her üç grubun latans değeri kontrol grubuna göre uzun saptansa da, 2.grup latans değerleri anlamlı şekilde kontrol grubuna göre uzun saptandı. Sempatik deri yanıtı hastaların 14'ünde (%15,5) en az bir ekstremitede alınamazken; sağlıklı kontrollerin hepsinde

yanıt alındı. İstirahatte esnasında R-R interval değişimi açısından hastalarla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamadı. Hiperventilasyon esnasında R-R intervali 2. grup ve 3. gruba ait değerler kontrol grubuna ait değerler, anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca fark (%D-%R) için kontrol grubuna ait değerler, 1. grup, 2. grup ve 3. gruba ait değerlerden anlamlı derecede yüksektir.

Kardiovasküler otonomik fonksiyon testleri ve sudomotor fonksiyon testleri ile yaş ve BKİ parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı($p>0.05$). Fakat, SSR yanıtı alınmayan gruptaki olguların AHİ düzeyi, alınan gruptaki düzeyden anlamlı derecede daha yüksek saptandı.

OSAS hastalarında sudomotor ve kardiyovasküler otonomik test bozuklukları normal topluma göre daha sık olarak görülmektedir. Fakat klinik otonomik şikayetlerle ilişkili değildir. Sudomotor ve kardiyovasküler testleri hastalığın daha erken dönemlerinde kullanmak otonomik bozukluğu erken tespit etmek için yararlı olabilir.

Çalışmamız sonucunda kolay uygulanabilir ve non invazif bir test olan SSR ve RRIV ile OSAS'lı hastalarda otonom fonksiyonları incelemenin mümkün olabileceği ileri sürülebilir

Anahtar Kelimeler: OSAS, Otonom Sinir Sistemi, Sempatik Deri Yanıtı, R-R interval değişkenliği

ABSTRACT

OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome) is a disease with apnea-hypopnea attacks resulting from upper respiratory tract collapse. The autonomic nervous system must continue working in order to maintain involuntary vital activities including visceral and homeostatic functions. OSAS affects many systems. One of them is the autonomic nervous system. In this study, we aimed to demonstrate the possible changes in the autonomic nervous system that occurred as a result of Obstructive Sleep Apnea Syndrome's pathophysiology and complications, by using Sympathetic Skin Response (SSR) and R-R Interval Variation (RRIV).

This study was carried out at Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Sleep Disorders Laboratory and at Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital Neurophysiology Laboratory between February 2013 and November 2013. This retrospective study was conducted on the participants between the ages of 18 and 65. 30 healthy subjects (14 female, 16 male) with an apnea-hypopnea index (AHI) <5 and 90 patients with OSAS (32 female, 58 male) with AHI >5 , who were diagnosed with OSAS after all-night-long polysomnography (PSG) and whose electrophysiological analysis was done, were included in the study. OSAS patients were divided into three groups: 30 with mild OSAS (1st group), 30 with moderate OSAS (2nd group) and 30 with severe OSAS (3rd group). Neither the OSAS patients nor the control group had any paresthesia complaints and their neurological examinations were normal.

Both groups were tested with electromyography for "Sympathetic Skin Response" and "R-R Interval Variation". While the OSAS patient groups were found to have lower sympathetic skin response mean amplitude values for upper extremities compared to the control group, 2nd and 3rd patient group amplitude values were significantly lower than the control group. While the upper extremity sympathetic skin response mean latency value of all three groups was longer than the control group, there was no statistically significant difference among the groups. Compared to the control group cases, while the lower extremity sympathetic skin response mean amplitude value was lower in the OSAS patient groups, 2nd group amplitude values were found as significantly lower than the control group. Lower extremity sympathetic skin response average-mean latency value for all three groups was

longer than the control group, and 2nd group latency values were significantly longer than the control group. In 14 of the patients (15,5%), sympathetic skin response couldn't be received for at least one extremity; whereas response was obtained from all healthy controls. During rest, there was no significant difference between the patient group and the control group in terms of R-R interval variation. During hyperventilation, R-R interval for the 2nd Group and 3rd Group values and control group values were significantly high. Also the control group values for the difference (D%-R%) were significantly higher than the values for the 1st Group, the 2nd Group and the 3rd Group.

There was no significant relationship between cardiovascular autonomic function tests/ sudomotor function tests and age/ BKI parameters ($p>0.05$). However, the AHI level of the no-SSR response group cases was found to be significantly higher than the level of the group from which SSR response was obtained.

Compared to normal society, OSAS patients have a higher rate of sudomotor ve cardiovascular autonomic test disorders. But this is not related to clinical autonomic complaints. Using the sudomotor and cardiovascular tests in the early stages of the disease may be useful for an early diagnosis of the autonomic disorder.

In the light of these results of our study, it can be stated that analyzing autonomic functions in OSAS patients is possible by using the SSR and RRIV tests which are easily applicable and non-invasive.

Keywords: OSAS, Autonomic Nervous System, Sympathetic Skin Response, R-R Interval Variation

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Caner BAYDAR

Doğum Tarihi ve Yeri : 14.05.1984 - Torul

Medeni Durumu : Evli

E-Posta : canerbaydar@hotmail.com

Telefon : 0 535 853 19 25

Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fak.

Dernek Üyelikleri : Türk Nöroloji Derneği

Yabancı Diller : İngilizce