

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POZİSYON VE REM İLİŞKİLİ OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU
TANISINDA KULLANILAN FARKLI KRİTERLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI VE PROGNOZU BELİRLEMEDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melike BADOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK

ANKARA 2015

TEŞEKKÜR

Başladığım günün dün gibi olduğu zorlu asistanlık süreci ve bu sürecin belki de en zor kısmı olan tez aşamasında benden engin bilgilerini, emeğini ve desteğini esirgemeyen, yetkin bir göğüs hastalıkları uzmanı ve kendi tabiriyle “iyi bir uykucu” olabilmem için elinden geleni yapan sevgili hocam, değerli tez danışmanım ve anabilim dalı başkanım Prof. Dr. Oğuz KÖKTÜRK’e,

Sadece medikal değil, hayata dair bilgi ve tecrübelerini de bana katan; çoğunlukla tatlı, kimi zaman tatlı sert, ama her zaman iyi niyetli öneri ve yapıcı eleştirileriyle binlerce ders aldığım birbirinden değerli hocalarım Prof. Dr. Numan EKİM, Prof. Dr. Haluk TÜRKTAŞ, Prof. Dr. Can ÖZTÜRK, Prof. Dr. Gül GÜRSEL, Prof. Dr. Kıvılcım OĞUZÜLGEN, Prof. Dr. Nurdan KÖKTÜRK, Prof. Dr. Tansu ULUKAVAK ÇİFTÇİ, Prof. Dr. Ahmet Selim YURDAKUL, Prof. Dr. Zeki YILDIRIM, Doç. Dr. Müge AYDOĞDU ve Öğr. Gör. Dr. Nilgün YILMAZ DEMİRCİ’ye,

Mesai arkadaşlığı ve kader ortaklığı yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez dönemim boyunca benden pozitif enerji ve yardımlarını eksik etmeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Merkezi çalışanlarına,

Ekip ruhunun vücut bulmuş hali olan tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tezimin istatistiksel çalışmasındaki yardımları için Halk Sağlığı Anabilim Dalı’ndan Öğr. Gör. Dr. Asiye UĞRAŞ DİKMEN ve Arş. Gör. Dr. Önder AYDEMİR’e,

En kıymetlilerime; aileme ve ailem saydıklarına

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Melike BADOĞLU

Aralık 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. UYKU.....	5
2.1.1. Tanım.....	5
2.1.2. Tarihçe.....	5
2.1.3. Uyku Fizyolojisi.....	8
2.1.3.1. Uyku Evreleri.....	9
2.1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	12
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU.....	14
2.2.1. Genel Tanımlar	14
2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	16
2.2.3. Fizyopatoloji.....	21
2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri.....	25
2.2.4.1. Semptomlar.....	25
2.2.4.2. Fizik Muayene	30
2.2.4.3. Tanı Yöntemleri.....	30

2.2.4.4. Tanı Kriterleri	33
2.2.5. OSAS Tipleri	34
2.2.6. OSAS Tedavisi.....	35
2.2.6.1. Genel Önlemler.....	36
2.2.6.2. Medikal Tedavi	37
2.2.6.3. Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi.....	39
2.2.7. OSAS Sonuçları.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	73
7. ÖZET	75
8. SUMMARY	77
9. KAYNAKLAR.....	79

TABLÖLAR

- Tablo 1.** Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3)
- Tablo 2.** Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler
- Tablo 3.** OSAS semptomları
- Tablo 4.** Epworth uykululuk anketi
- Tablo 5.** Standart polisomnografi parametreleri
- Tablo 6.** PSG endikasyonları
- Tablo 7.** Geniş tanılamada kullanılan kriterler
- Tablo 8.** Dar tanılamada kullanılan kriterler
- Tablo 9.** Olguların demografik özellikleri
- Tablo 10.** Tüm olguların polisomnografik özellikleri
- Tablo 11.** OSAS tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (Geniş tanımlama)
- Tablo 12.** OSAS tiplerinin polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması (Geniş tanımlama)
- Tablo 13.** OSAS tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (Dar tanımlama)
- Tablo 14.** OSAS tiplerinin polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması (Dar tanımlama)
- Tablo 15.** Ağır OSAS görülme sıklığını artıran parametreler

ŞEKİLLER

Şekil 1. Obstrüktif apne

Şekil 2. Santral apne

Şekil 3. Mikst apne

Şekil 4. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması

Şekil 5. OSAS tedavi algoritması

Şekil 6. Sigara, komorbidite ve gündüz aşırı uyku hali varlığına göre dağılım

Şekil 7. Komorbidite yüzdelerinin dağılımı

Şekil 8. OSAS tiplerine göre dağılım (Geniş tanımlama)

Şekil 9. OSAS tiplerine göre dağılım (Dar ve geniş tanımlama)

Şekil 10. OSAS ağırlığına göre dağılım

KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
ACP	American College of Physicians
AHI	Apne-hipopne indeksi
ASDA	American Sleep Disorders Association
BPAP	Bilevel positive airway pressure
CPAP	Continuous positive airway pressure
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EOG	Elektrookülografi
ESS	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Uykululuk Skalası)
GAUH	Gündüz aşırı uyku hali
GÖRH	Gastroözofageal reflü hastalığı
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
NO	Nitrik oksit
NREM	Non rapid eye movement
OCST	Out of center sleep testing (Evde uyku çalışması)
ODİ	Oksijen desatürasyon indeksi
OSAS	Obstructive sleep apnea syndrome (Obstrüktif uyku apne sendromu)
PAP	Positive airway pressure (Pozitif hava yolu basıncı)

PSG	Polisomnografi
RDI	Respiratory disturbance index (Solunum sıkıntısı indeksi)
REM	Rapid eye movement
RERA	Respiratory effort related arousal (Solunum çabası artışına bağlı arousal)
USB	Uykuda solunum bozuklukları
ÜSY	Üst solunum yolu
VKİ	Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), uyku sırasında üst solunum yolunda tekrarlayan tam veya parsiyel obstrüksiyon atakları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). OSAS etyolojisi ve risk faktörleri arasında obezite, orta yaş, erkek cinsiyet, boyun çevresi, ırk, mandibüler anormallikler, sigara, alkol, sedatif kullanımı, eşlik eden hastalıklar ve genetik faktörler sayılabilir (2-4). OSAS'lı hastalar horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, yetersiz uyku, bilişsel bozukluklar, impotans, karakter ve kişilik değişikliği gibi uyku bozukluğuna bağlı semptomlarla başvurabileceği gibi; kardiyak aritmiler, sistemik hipertansiyon, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, pulmoner hipertansiyon, polisitemi ve ani ölüme varan sistemik semptom ve sonuçlarla da karşımıza çıkabilmektedir (3). Kabaca OSAS'lı hastaların %85'inin henüz tanı almadığı tahmin edilmektedir ve tedavisiz kalan bu hastalar özellikle artmış kardiyovasküler hastalık gelişme riski taşımaktadır. Apne-hipopne indeksi'nin (AHİ) 40'ın üstünde olduğu olgularda trafik kazası geçirme riski de yükselmektedir (5). Tüm bu özellikleriyle OSAS, toplum sağlığı ve sağlık harcamaları konusunda oldukça önemli yere sahiptir.

OSAS tanısında altın standart tanı yöntemi tüm gece boyunca yapılan polisomnografidir (PSG). Alınan PSG kaydı Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM) kriterlerine göre değerlendirilerek uyku evreleri ve solunumsal olaylar skorlanır. OSAS kliniğinin olduğu olgularda obstrüktif apne-hipopne indeksinin (AHİ) (uykuda geçen her saat başına düşen apne ve hipopne sayısı) 5 ve üstünde

olduğu, ya da klinik olmaksızın obstrüktif AHİ'nin 15 ve üstünde olduğu durumda hastaya OSAS tanısı konulur.

Çalışmalarda erişkin popülasyonda OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali semptomuna ek olarak laboratuvarında PSG ile OSAS tanı oranı 30-60 yaş erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bulunmuştur (4).

Uyku bozuklukları sınıflamasında AASM kriterleri esas alınmaktadır. Son yayınlanan AASM sınıflamasına (ICSD-3, 2014) göre uyku bozuklukları: insomniler, uyku ilişkili solunum bozuklukları, hipersomnolansa neden olan santral bozukluklar, sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları, parasomniler, uyku ilişkili hareket bozuklukları ve diğer uyku bozuklukları şeklinde 7 başlıkta sınıflandırılmıştır. Uyku ilişkili solunum bozuklukları da obstrüktif uyku apne bozuklukları, santral uyku apne sendromları, uyku ilişkili hipoverilasyon bozuklukları ve uyku ilişkili hipoksemi bozukluğu şeklinde alt başlıklarda incelenmektedir (6).

AASM sınıflamasında OSAS için alt gruplar yer almasa da; yapılan çalışmalarda pozisyon ilişkili, REM ilişkili, hem REM hem pozisyon ilişkili, pozisyon ve uyku evresinden bağımsız OSAS'lı hasta grupları olduğu saptanmış, ve OSAS klinik tiplerini inceleyen çalışmalar hız kazanmıştır. İlk kez Cartwright, 1984'te OSAS hastalarının non-pozisyonel ve pozisyonel (supin pozisyonundaki AHİ'nin nonsupin pozisyonundakinin iki katından fazla olduğu olgular) olarak ayrılabilceğini bildirmiştir (7). Pozisyonel OSAS'ın daha çok genç ve erkeklerde

görüldüğü saptanmıştır (8-12). REM uykusunda AHİ'nin non-REM'dekinin iki katından fazla olduğu olgular ise literatürde REM ilişkili OSAS olarak adlandırılmıştır; bu grup hastaların da daha çok genç ve kadınlardan oluştuğu bildirilmektedir (13). Pozisyon ilişkili ve REM ilişkili OSAS'ın nedenleri, gelişim mekanizmaları ve belirleyicileri net bilinmemektedir. Literatürde bu alt grupları daha çok ayrı ayrı, az sayıda da karşılaştırmalı olarak inceleyen çalışmalar mevcuttur; ancak pozisyon ve uyku evresinden bağımsız OSAS ile, hem pozisyon hem REM ilişkili OSAS olgularına ilişkin yeterli çalışma mevcut değildir.

Sunulan çalışmada, çalışma örneklemindeki tüm OSAS tipleri (olası alt grupları; REM ilişkili, pozisyon ilişkili, REM + pozisyon ilişkili OSAS; pozisyon bağımlı OSAS, pozisyonla ağırlaşan OSAS, REM bağımlı OSAS, REM ile ağırlaşan OSAS, REM + pozisyon bağımlı OSAS, REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS, uyku evresi ve pozisyon bağımsız (pür) OSAS) klinik ve polisomnografik parametreler yönünden karşılaştırılmış ve bu grupları birbirinden ayıran faktörler araştırılmıştır.

OSAS klinik tipleri için literatürde iki farklı tanımlama mevcuttur. Bir tanımlamada nonsupin-AHİ ve/veya NREM-AHİ'nin <5 olma koşulu aranırken, diğer tanımlamada aranmamaktadır. Ancak; supin-AHİ değeri 85 olup nonsupin-AHİ değerleri 4 ve 40 olan iki olgu ele alınacak olursa, ikinci olgunun zaten ağır OSAS'ının olması ve pozisyonla OSAS ağırlık derecesinin değişmemesi, ilk olgunun ise nonsupin pozisyonda AHİ değeri normal iken sadece supin pozisyonda ağır dereceli OSAS'ının olması bu iki olgunun hastalık prognozu ve tedavi yanıtları yönünden farklı olacağını, dolayısıyla bu iki olgunun farklı

tanımlanması gerektiğini düşündürmektedir. Literatürdeki iki tanımlama çalışmamızda “dar tanımlama” ve “geniş tanımlama” olarak adlandırılmış olup; hastalar her iki tanımlamaya göre gruplandırılıp karşılaştırmalı analizler yapılarak, hangi tanımlamanın kullanılmasının daha faydalı olacağı ve hastalık prognozunu belirlemedeki değeri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

2.1.1. Tanım

Uyku; iyi organize olmuş, dış ortamlarla bağların görece koptuğu, karmaşık davranışlarla karakterize ve değişkenlik gösteren özel bir beyin aktivitesidir. Normal koşullarda uyku; çok az kas aktivitesi, stereotipik pozisyon ve dış ortandan gelen uyarılara azalmış yanıtla birliktedir. Uyku, insanın yaşamını sürdürmesi için zorunludur. Aslında içsel oluşturulan, homeostatik olarak düzenlenen ve geri dönüşlü bir durumdur (14). Dekker'in 17. yüzyılda söylediği "Uyku, sağlık ve vücudumuzu birbirine bağlayan altın bir zincirdir." sözündeki gibi uyku, sağlıklı bir yaşam için mutlak gerekli bir olgudur. Hayatımızın üçte birini uykuda geçirmemize rağmen bu konuda bildiklerimiz yakın zamana kadar bir sır olarak kalmış ve uykunun solunum üzerine etkileri de ancak son dekadlarda anlaşılabilmiştir (15).

2.1.2. Tarihçe

Uykuda solunum bozukluklarının (USB) tarihi aslında insanlık tarihi kadar eskidir. Claudius Aelianus "Various History" isimli kitabında, milattan önce 3. yüzyılda, Büyük İskender devrinde, Pontus Heraclia'sı olarak bilinen Karadeniz Ereğlisi'nde yaşayan kral Dionysus'un obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) bütün klinik belirtilerini gösterdiğini bildirmektedir. Kralın aşırı derecede şişman olduğu, horladığı, nefesi kesildiği zaman uyandırılması için yanındakilerin vücuduna iğne batırdıkları ve iğne ancak derine girdiğinde uyandığı anlatılmaktadır (15).

İlk kez 1919 yılında W. Osler genç obezlerde bu tabloyu “kontrol edilemeyen uyku eğilimi” ile karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır.

Uyku araştırmaları konusunda ilk gelişme ise 1929’da Berger’in ilk elektroensefalografıyı (EEG) kaydetmesi ile olmuştur.

1956’da Burwell; aşırı obezite, alveolar hipoventilasyon, periyodik solunum ve patolojik uyku hali olan olgusu için Charles Dickens’ın OSAS’ın tüm özelliklerini taşıyan roman kahramanı Joe’ya atfen ilk kez Pickwickian sendromu adını kullanmıştır.

Dement ve Kleitman ise 1957 yılında uyku evrelerinin geceleri 3-5 kez siklik periyodlar halinde birbirini izlediğini göstermişlerdir.

Uyku araştırmaları konusunda dönüm noktası olan yıl ise 1965 olmuştur. Bugün uyku apne sendromu için “altın standart” tanı yöntemi olarak kabul edilen polisomnografi (PSG) ilk kez 1965 yılında uygulanmış ve Gastaut, bu sendromdaki tipik solunum durmalarının esas olarak periferik (obstrüktif) tipte olduğunu yayınlamıştır.

Aynı yıl Jung ve Kuhl, Pickwickian sendromu olarak tanımlanan hastalarda uyku sırasındaki solunum özelliklerini yayınlamışlardır.

Hipersomnolans ve uykuda sık apneik epizodları olan obez olgulardan oluşan ilk seri, 1966 yılında Gastaut tarafından yayınlanmıştır (15).

İlk uluslararası uyku bozuklukları toplantısı ise 1967’de Bologna’da yapılmış, ve endoözofageal basınç kayıtları ile bu hastalık için tanımlanan ilk bulguların desteklendiği bildirilmiştir.

1972 yılında normal kilolu olgularda da bu hastalığın varlığının gösterilmesiyle birlikte uyku apne sendromunun önemli bir halk sağlığı problemi olmadığı, ileri derecede obez ve birçok morbiditesi olan hastalarla sınırlı olduğu inancı yıkılmıştır.

Uyku apne ismi ilk kez 1973’te Guilleminault tarafından yeni bir sendrom olarak kullanılmıştır.

1975’de ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütölmeye başlanmıştır.

1981’de ise Collin Sullivan tarafından OSAS tedavisinde CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisi ilk kez uygulanmıştır.

Lugaressi 1984 yılında horlamanın OSAS’ın başlangıç evresi (Evre 0), ve bu tablonun komplike hastalığa kadar giden (Evre 3) patofizyolojik bir süreç olduğu teorisini gündeme getirmiştir.

1988 yılında Gould “uyku hipopne sendromu” adını kullanmıştır, ancak apne ve hipopnenin fizyolojik etkilerinin benzer olduğu anlaşıldıktan sonra uyku apne hipopne sendromu denilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür (15).

İlk kez 1991 yılında ASDA tarafından “The International Classification of Sleep Disorders (ICSD)” yayınlanıp uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır.

Gastaut tarafından 1965 yılında PSG'nin ilk kez uygulanmasından sonra, daha önce nörolog ve psikiyatristlerin ilgi alanına giren uyku çalışmaları yeni bir boyut kazanmış, ve bu konudaki araştırmalar göğüs hastalıkları alanında yoğunlaşmaya başlamıştır (15).

Bu konudaki gelişmeler ışığında multidisipliner yaklaşımla Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından uykuda solunum bozuklukları sınıflandırılmıştır, üçüncü ve son uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması Şubat 2014'te yayınlanmıştır (6).

2.1.3. Uyku Fizyolojisi

Uyku, diğer fizyolojik değişkenler kadar, döngüsel zamanlama sistemi tarafından düzenlenir. Hipotalamustaki suprakiazmatik çekirdek, sirkadiyen zamanlama sisteminin santral nöral ayarlayıcısı olarak görev yapar.

İnsan döngüsel pacemaker'ının baskın senkronize edici uyararı ortam ışığıdır. Retina-hipotalamik aks, retina ile suprakiazmatik çekirdek arasında ilişkiyi sağlayarak ışığa bağlı uyararla karanlık-aydınlık döngüsünün senkronizasyonunu sağlar. İnsanlar 24 saatlik güne göre senkronize olur, birçok erişkinde uyku

geceye yoğunlaşır. Döngüsel pacemaker ve uykunun homeostatik kontrolünün geçici etkileşimi; uyanıklığı, nöro-davranışsal performansı ve uykuyu tanımlar.

Uyku sırasında gözlenen birçok fizyolojik değişiklik otonom sinir sistemi aktivite düzeyindeki değişikliklerle birlikte (14).

Uyku, homojen bir süreç değildir. Beynin farklı bölgelerinden kontrol edilen ve birbirinden farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren bazı evrelerden oluşur. Uyumak amacıyla gözleri kapamak ile tam uykuya geçmek arasındaki döneme “latent dönem” adı verilir ve bu dönemden sonra Rapid Eye Movements (REM) ve Non-REM (NREM) evreleri başlar (15, 16).

2.1.3.1. Uyku Evreleri

Rechtschaffen ve Kales’in editörlüğünde ilk kez 1968 yılında; insan uykusu evreleri ile ilgili bir kitap hazırlanmış ve sağlıklı bir kişide normal uykunun iki ana bölüm ve 5 evreden oluştuğu kabul edilmiştir. Günümüzde; AASM tarafından, uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik 2007’de yayınlanan ve 2012 yılında “Manual for Scoring Sleep-Version 2” adıyla revize edilen skorlama kriterleri esas alınmaktadır. Bu yeni skorlamaya göre artık derin uyku Evre 3 ve 4 olarak değil, sadece Evre 3 olarak kabul edilmekte, yani NREM (Non-REM) artık 4 değil 3 evreden oluşmakta, ve uyku toplamda 4 evreye ayrılmaktadır (17-20).

Non-REM (NREM) Uykusu: 3 evreden oluşur; 1. ve 2. evrelere “yüzeyel uyku”, 3. evreye ise “derin uyku” denilmektedir (21).

NREM uykusu;

NREM Evre 1: Tüm gece uykusunun %2-5'i,

NREM Evre 2: Tüm gece uykusunun %45-55'i,

NREM Evre 3: Tüm gece uykusunun %20-25'i olmak üzere toplam uyku süresinin %75-80'ini oluşturur.

REM Uykusu: Paradoksal uyku da denilmektedir. Tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur (21).

Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG'de elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG) ve elektromyogram (EMG) kanallarına ihtiyaç vardır (17, 21).

Uyku başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan dönem bir uyku siklusu olarak değerlendirilir. Bu sikluslar 90-120 dakika sürer, gece boyunca 4-6 kez tekrarlar. Uykunun ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM uykusu baskındır.

Sağlıklı bir kişide uyku NREM evresi ile başlar, bu durum normal ve patolojik uyku ayırımında önemlidir. Sağlıklı genç erişkin bireylerde uyku NREM Evre 1 ile başlar. Bu evre geçiş uykusu özelliğinde olup birkaç dakika sürer ve Evre 2 ile devam eder. Evre 1'de uyanma eşiği düşüktür ve uyku kolaylıkla bölünebilir. Evre 2; 10 - 25 dakika sürer, bu evrenin tipik özellikleri EEG'de uyku içciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesidir. EMG aktivitesi, uyanıklıkla karşılaştırıldığında azalmış olarak gözlenir. Yavaş dalga uykusu, derin uyku ve delta uykusu gibi farklı şekillerde de adlandırılan Evre 3, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika sürer. NREM Evre 3 uykusunda kişiyi uyandırmak zordur. Bu evre

fiziksel dinlenmeyi sağlar ve erişkinlerde hücre yenilenmesini, onarımını hızlandırır (16, 21).

NREM uykusunun esas otonomik özelliği parasempatik aktivitenin artması, sempatik aktivitenin düşmesidir (22). Uyku sırasında vücut ısısında düşme özellikle NREM evresinde meydana gelir. Yine bu dönemde kalp hızı ve solunum sayısında azalma olur.

İlk REM periyoduna geçiş öncesi derin uyku tekrar yüzeyelleşir. 5 -10 dakika süren, vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan Evre 2 uykusundan sonra ilk REM periyoduna girilir. REM döneminde kişinin uyandırılması kolaydır. Rüyalar en çok bu uyku döneminde görülür. REM uykusunun tonik ve fazik dönemleri bulunur, ancak REM uykusu evrelere ayrılmaz (16, 21). REM uykusunun esas otonomik özelliği; fazik REM döneminde oluşan sempatik aktivitenin aralıklı artışı ile birlikte, parasempatik aktivitenin daha da artması, sempatik aktivitenin daha da düşmesidir (22). REM uykusunda polisomnografik incelemede, EEG’de karışık frekanslı hızlı aktivite ve EMG kayıtlarında belirgin kas atonisi görülür. Termoregülasyon büyük oranda bozulur. Hızlı göz hareketleri, otonom sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncında, kardiyak ve respiratuar sistemde düzensizlikler ile kas seğirmeleri görülür. Spinal motor nöronların beyin sapı mekanizmalarıyla inhibe edilmesi sonucu postural motor tonus kaybolur. REM uykusu; beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklıktakine benzemekle birlikte bireyin uyur durumda olması ve uyaranlara yanıtsız olmasından dolayı “paradoksal uyku”, “aktif uyku” olarak da adlandırılır (16, 21).

2.1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

İlk uyku bozuklukları sınıflaması 1979 yılında “Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders” başlığı altında yayınlanmıştır. Bu ilk sınıflamada uyku bozuklukları, uyku bozukluğu semptomları temel alınarak sınıflanmış ve bugün kullandığımız sınıflamaların temelini oluşturmuştur. 1990 yılında ikinci uyku bozuklukları sınıflaması yayınlanmıştır. Bu sınıflama da 1997 yılında gözden geçirilerek tekrar yayınlanmış, birçok hekim ve merkez tarafından uzun süre kullanılmıştır. 2003 yılında "American Academy of Sleep Medicine" yeni bir çalışma başlatmış ve 2005 yılında ikinci sınıflamayı yayınlamıştır. Bu sınıflamada katı kurallara bağlı kalınmamış; uyku bozuklukları semptom, fizyopatoloji ve zaman zaman da sistem bazında incelenerek sınıflandırılmıştır. 2014 yılında güncellenen sınıflama yeni terminolojiler, sınıflandırmalar ve tanılar dahil olmak üzere belirgin değişiklikler içermektedir (Tablo.1) (6).

1	İnsomnialar
2	Uykuda solunum bozuklukları
3	Hipersomnolansa neden olan santral bozukluklar
4	Sirkadiyen ritim uyku/uyanıklık bozuklukları
5	Parasomniler
6	Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7	Diğer uyku bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları: Uyku sırasında solunumdaki patolojik düzeyde değişikliklere bağlı olarak gelişen, hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir (15).

ICSD-3'e göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 4 ana başlıkta incelenir (6):

1- Obstrüktif uyku apne bozuklukları

- Erişkinlerde
- Çocuklarda

2- Santral uyku apne sendromu

- Cheyne Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Cheyne Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- Yüksek irtifada görülen santral uyku apnesi
- İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
- Primer santral uyku apne sendromu
- Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne

3- Uykuyla ilişkili hipoventilasyon bozuklukları

- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik disfonksiyonla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç ve madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

4- Uykuyla ilişkili hipoksemi bozukluğu

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

2.2.1. Genel Tanımlar

Apne: Grekçe soluk almama anlamına gelir. Aşağıdaki koşulların varlığı apne skorlamak için yeterlidir (17,19);

1. Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde $\geq\%90$ azalma,
2. Süre ≥ 10 saniye.

Obstrüktif apne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığıdır (19).



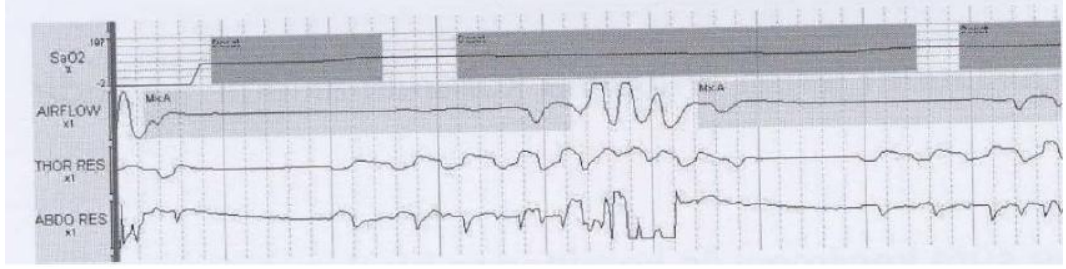
Şekil 1. Obstrüktif apne

Santral apne: Hava akımı yokluğunda solunum çabası yokludur (19, 23).



Şekil 2. Santral apne

Mikst apne: İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı ile karakterizedir (19).



Şekil 3. Mikst apne

Hipopne: AASM 2007’de hipopne için 2 ayrı tanımlama mevcutken, AASM’nin 2012 skorum kılavuzunda hava akımı ve oksijen desatürasyonundaki iki ayrı öneri kaldırılmış ve yeni hipopne kriterleri getirilmiştir (18, 19, 23);

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

Hipopnenin **obstrüktif hipopne** olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden birinin varlığı gereklidir (19);

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

Hipopnenin **santral hipopne** olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden hiçbirinin olmaması gereklidir (19);

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

RERA (Respiratory Effort Related Arousal – Solunum çabası artışına bağlı arousal): Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nazal basınç sinyalinde düzleşme sonrası *arousal* şeklinde tanımlanmıştır. Solunum çabasını ölçmek için tercih edilen sensör özofagus manometresidir. Ancak nazal kanül ve indüktans pletismografisi de kullanılabilir (18, 24).

AHI (Apne-hipopne indeksi): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (25).

ODİ (Oksijen desatürasyon indeksi): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır (25).

RDI (Solunum sıkıntısı indeksi): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların her saat başına düşen sayısıdır (25).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler olmasıdır (25).

2.2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

OSAS prevalansı 20-100 yaş arası erkeklerde %3,9; kadınlarda ise %1,2'dir (26). OSAS'ın kadın popülasyonunun %9'unu, erkek popülasyonunun ise %24'ünü etkilediği bildirilmektedir (27). Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplumumuzdaki OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak saptanmıştır (28).

OSAS'lı hastalar kötü genel sağlık durumuna sahiptir (29-31). OSAS, klinik pratikte sıklıkla ihmal edilen bir hastalıktır. Kabaca OSAS'lı hastaların %85'i tanısız kalmıştır (32). OSAS gelişimine katkıda bulunan faktörlerin daha iyi

anlaşılması, OSAS farkındalığının ve tanı alma oranlarının artmasına, OSAS tedavisinde gelişmelere faydalı olacaktır (33).

OSAS gelişimine ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, ilaçlar, genetik faktörler, hava yolu konfigürasyon ve çapı, uyku pozisyonu, üst solunum yolu kas ve refleksleri, ve sitokinler gibi birçok faktörün katkıda bulunduğu bilinmektedir (2, 34).

Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler Tablo.2’de özetlenmiştir (35).

İrk, OSAS risk faktörleri arasında önemli yere sahiptir, Afrika kökenli genç Amerikalılarda beyaz ırka göre OSAS sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (26). OSAS etyolojisinde anatomik faktörlerin de yeri olduğu bildirilmektedir. Asyalıların kranium, yüz orta uzunluğu, maksilla ve mandibulaları daha kısa olduğu için kraniofasiyal kemik restriksiyonları daha fazladır (36). Beyaz ırk ile karşılaştırıldığında Asyalılarda posterior hava yolu açıklığı daha geniş ve hyoid yerleşimleri daha az inferior yerleşimli bulunmuştur (37). Boyun genişliği, supin pozisyondaki fasiyal derinlik ve 4-7 mesafesi (4: üst 1. molar diş, 7: alt 1. premolar diş hizası) azaldıkça OSAS ağırlığının arttığı belirtilmektedir (38). Uyku ve anestezi sırasında farengeal hava yolu boyutunun kemik yapı boyutu ve kemik yapıların içindeki yumuşak doku hacmi arasındaki anatomik denge ile belirlendiği düşünülmektedir (39, 40).

Tablo 2. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler

<p>1. Genel faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">- Cinsiyet- Yaş- Obezite- Horlama- İlaçlar- Genetik
<p>2. Anatomik faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">- Spesifik anatomik lezyonlar- Boyun çapı- Baş ve boyun pozisyonu- Nazal obstrüksiyon
<p>3. Mekanik faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">- Hava yolu çapı ve şekli- Supin pozisyon- Üst solunum yolu (ÜSY) rezistansı- ÜSY kompliyansı- İntraluminal basınç- Ekstraluminal basınç- Torasik kaudal traksiyon- Mukozal adheziv etkiler- Vasküler faktörler
<p>4. Nöromusküler faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">- ÜSY dilatör kasları- Dilatör kas/diyafram ilişkisi- ÜSY refleksleri
<p>5. Santral faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">- Hipokapnik apneik eşik- Periyodik solunum- Arousal- Sitokinler

Boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm'nin üstünde olması anlamlı bulunmuştur (41).

Horlayanlarda rölatif olarak düşük farengeal kapanma basınçları saptanmıştır (-6 cm H₂O). Ancak horlama sırasında kapanma basıncı -50 cm H₂O'ya kadar da çıkabilmektedir. Bu da horlamanın obstrüksiyondan koruyucu etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan horlamaya bağlı yumuşak damaktaki vibrasyon hasarı hava yolu çaplarında değişikliklere yol açarak OSAS gelişimine katkıda bulunabilmektedir (42, 43).

Obez ve obezitesi olmayan OSAS'lı grupların PSG özellikleri karşılaştırıldığında ilk göze çarpan bulgu, obez olgularda hastalığın daha ağır olmasıdır. Daha yüksek AHİ değerlerine ek olarak arousal indeksi, minimum periferik arteriyel oksijen saturasyonu (SpO₂) ve ortalama SpO₂ değerleri de obez olgularda belirgin olarak daha kötüdür. Obezitede bu bulgulara neden olan ana etken, artmış farengeal hava yolu kollapsibilitesidir. Hava yolu kollapsını kolaylaştıran birbirinden bağımsız iki mekanizma vardır. Birincisi, farengeal hava yolu çevresinde artış gösteren yumuşak dokudaki yağ birikimidir. Bu durum boyun çevresinde genişleme ile birlikte maksillomandibüler kapanmayı engelleyerek hava yolu açıklığını kısıtlamaktadır. İkincisi ise, visseral yağ hacmindeki artış akciğer volümlerinde - fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ve ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) gibi - azalmaya neden olarak longitudinal trakeal gerilmeyi azaltıp farengeal duvarın kollapsını kolaylaştırır. Sonuç olarak obezite hem üst solunum yollarında hem de solunum sisteminde mekanik yükte artışa

neden olarak üst solunum yollarında daralma, kollaps ve uyku sırasında hava yolunda tıkanmayı kolaylaştırmaktadır (44).

OSAS'lı hastalarda bulunan cinsiyet ve yaş farkının seks hormon düzeylerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Östrojen ve progesteron OSAS ile ilişkilidir. Kadın OSAS hastalarının OSAS olmayanlara göre anlamlı şekilde daha düşük estradiol ve progesteron düzeylerine sahip olduğu gösterilmiştir (45). Postmenopozal kadınlarda AHI'nin reproduktif kadınlara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Erkeklerde OSAS sıklığının daha yüksek olması da benzer mekanizmayla açıklanabilmektedir.

Metabolik sendromu olan OSAS hastalarının AHI düzeyleri daha yüksek, desatürasyon indeksi ve minimum SpO₂ değerleri ise daha düşük bulunmuştur. OSAS ağırlığı ile metabolik sendrom ve komponentlerinin varlığı arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Eldeki bu verilerle OSAS'ın metabolik sendromun bir komponenti veya metabolik sendrom gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (47). Abdominal obezite, OSAS ve metabolik sendrom arasındaki ilişkide en temel faktördür (48). Lam ve arkadaşlarının 255 kişiyi aldığı çalışmada OSAS'lı grupta metabolik sendrom görülme riskinin OSAS olmayan grubun 5 katı olduğu; OSAS'ın hem metabolik sendrom hem de onun bileşenleri olan bel çevresi, diastolik kan basıncı ve açlık kan glukozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada OSAS için bağımsız risk faktörleri de yaş, cinsiyet, VKİ ve metabolik sendrom varlığı olarak bulunmuştur (49).

Teodorescu ve arkadaşlarının çalışmasında, astımı olan ve olmayan 547 hastanın 4 yıllık takibinde 81 astımlı hastanın 22'sinde, astımı olmayan 466 hastanın 75'inde OSAS gelişmiştir. Astımda OSAS gelişimi için rölatif risk=1,39 olarak hesaplanmıştır. Astım ayrıca yeni tanı OSAS + gündüz aşırı uyku hali (GAUH) ile de ilişkili bulunmuştur. Astım süresi ile hem yeni tanı OSAS ($p=0,01$), hem de yeni tanı OSAS + GAUH ($p=0,02$) gelişimi ile arasında ilişki saptanmıştır (50).

Astronotlarda yapılan apne hipopne indeksi değerlendirmesinde; yer çekimi yokluğunda saptanan AHİ değerleri, standart yer çekimi varlığındaki AHİ'den daha düşük bulunmuştur (51). Yani yer çekimi de başlı başına OSAS gelişimi için bir faktördür.

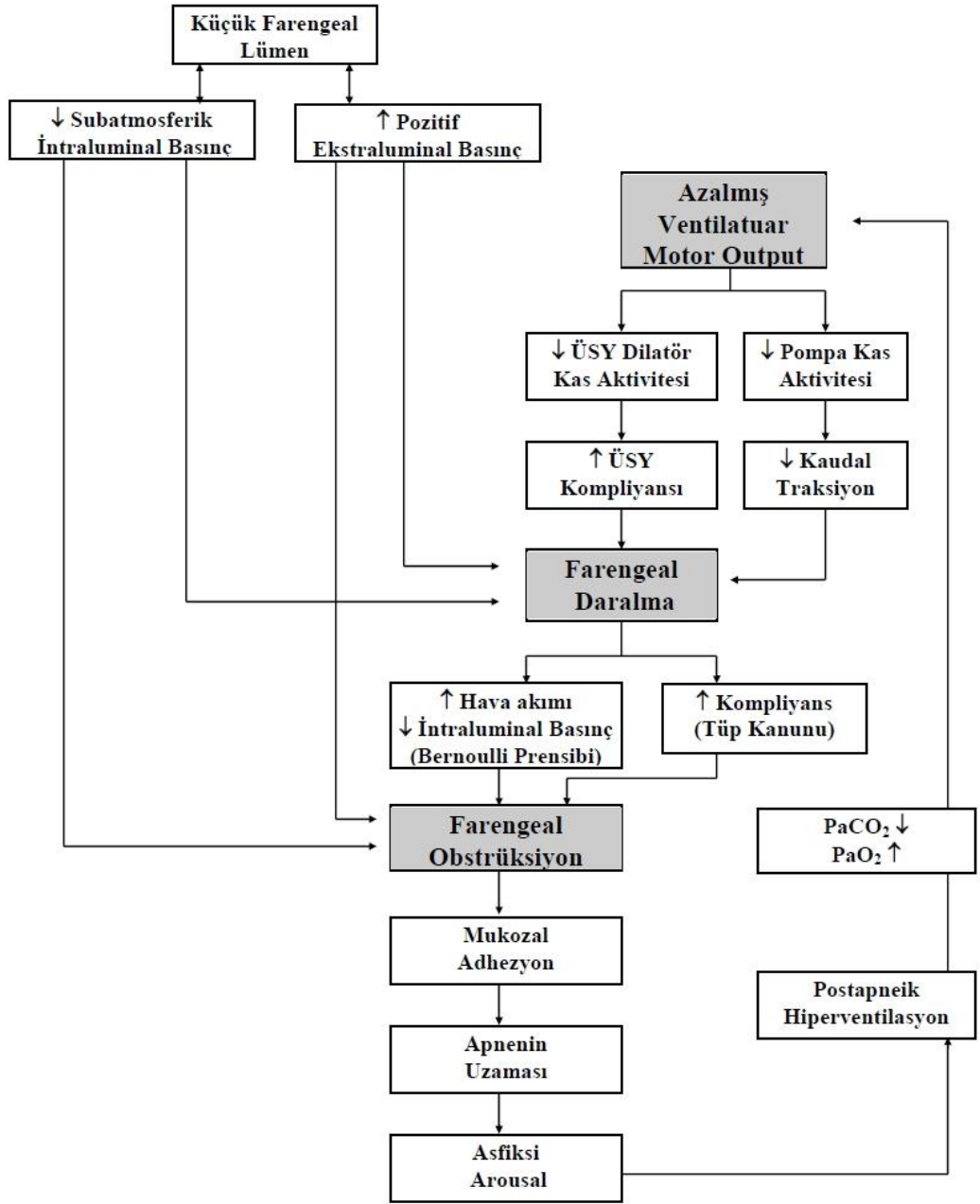
2.2.3. Fiziopatoloji

OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir. ÜSY açıklığı; inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması hala tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve

literatürde en çok kabul görmüş "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "Starling rezistansı" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış, ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile "birleşik teori" oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı, ya küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farenkstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatuar motor output azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerindeki nöral uyarıda ve sonuçta farengeal tonüste azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY çapında azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal hava yolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir (35). Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (P_{crit}) olarak tanımlanmaktadır. Segmentteki basınç gradienti, segmentin üst ($P_{upstream} = P_{us}$) ve alt kısımlarındaki ($P_{downstream} = P_{ds}$) basınç farkıdır ($P_{us} - P_{ds}$). P_{us} atmosfer basıncı, P_{ds} trakea basıncıdır. P_{us} ve P_{ds} , P_{crit} 'in üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır; P_{crit} , P_{ds} 'nin ($P_{downstream}$) üzerinde fakat P_{us} 'un altında olduğu zaman kollabe olabilen segmentte hava akımı sınırlanması

(parsiyel kollaps) bulunmaktadır. Eğer Pcrit, P_{us}'un üzerinde ise hava akımında tam kollaps vardır (52). Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar. Ancak bu mekanizmalar siklusun nasıl başladığını açıklayamamaktadır. Teorik olarak; azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibisyona neden olan yutma işlemi gibi basit bir nedenle tetiklenebilir veya sekresyonlara sekonder geçici hipoksi ya da mikroatektaziler olayı tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne veya hipopneye neden olabilir (35). Fizyopatoloji özet halinde Şekil.4'te görülmektedir (35).

Sonuç olarak, ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Subatmosferik intraluminal basınç transmural basıncın artmasına katkıda bulunursa da uykuda ÜSY obstrüksiyonunun tek olası mekanizması değildir. Ayrıca olayın üst solunum yollarında gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup, tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (35).



Şekil 4. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşunun fizyopatolojik mekanizması

2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

2.2.4.1. Semptomlar

Obstrüktif uyku apne sendromunun en sık görülen semptomları; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali (GAUH), boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur (53-55). Bunun yanında hastalar kardiyak aritmiler, sistemik hipertansiyon, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, pulmoner hipertansiyon, polisitemi ve ani ölüme varan sistemik semptom ve sonuçlarla da karşımıza çıkabilmektedir (1). Dolayısıyla hastalardan anamnez alınırken majör semptomlarla birlikte diğer sistemik semptomlar da sorgulanmalıdır (Tablo.3) (25).

Horlama: OSAS'lı hastalarının değişmez ve en sık semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü ve vibratuar bir sestir. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (25).

Tanıklı apne: OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiriyum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (25).

Tablo 3. OSAS semptomları	
Majör semptomlar	Kardiyopulmoner semptomlar
Horlama	Uykuda boğulma hissi
Tanımlı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uyku hali	Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik semptomlar	Diğer semptomlar
Uyanınca baş ağrısı	Ağız kuruluğu
Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomnia	Noktürnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enürezis
Hafıza zayıflaması, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Karakter ve kişilik değişiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastroözofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	

Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle OSAS hastaları ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifisiteye sahip bir semptom olmakla birlikte, özellikle ağır dereceli OSAS'ı olan hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif-ağır düzeyde olabilir; ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile yakın ilişkilidir (25).

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en sık kullanılan yöntem “Epworth Uykululuk Skalası”dır (Epworth Sleepiness Scale = ESS). Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntem ile hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında bazı durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur, 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir (25).

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), obstrüktif uyku apne sendromunun iyi bilinen semptomlarından biridir; sadece bilişsel fonksiyon ve çalışma performansı üstüne olan etkileri nedeniyle değil, artmış hipertansiyon riski, glukoz regülasyon bozukluğu ve yaşlı kişilerde tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artış ile ilişkili olması nedeniyle de önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir (56-60). Wang ve arkadaşlarının 508 hastalık retrospektif çalışmasında OSAS’lı hastalar Epworth uykululuk skoru ≥ 9 ESS (+) ve ≤ 8 ESS (-) olarak iki gruba ayrılmış; ESS (+) olan grupta uykuda diastolik kan basıncı, uykuda ortalama kan basıncı ve sabah ortalama kan basıncı ESS (-) olan gruba göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. OSAS’ta ESS pozitifliği ayrı bir fenomendir; daha genç yaş, daha yüksek diastolik kan basıncı ve daha ağır hipoksiyle karakterizedir. Bu ayrım orta-ağır OSAS’lı hastalarda daha belirgindir (61).

Epworth uykululuk anketi Tablo.4’te verilmiştir (62).

Tablo 4. Epworth uykululuk anketi
Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?
0- Kesinlikle yoktur
1- Az olasılıkla olur
2- Orta olasılıkla olur
3- Yüksek olasılıkla olur
• Oturur durumda ve gazete/kitap okurken
• Televizyon seyrederken
• Pasif olarak toplum içinde otururken (Ör: tiyatro veya konferans izlerken)
• Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğunda
• Öğleden sonraları uzanınca
• Birisi ile oturup konuşurken
• Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken
• Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken

Kardiyopulmoner semptomlar: Sık olmasa da bazı hastalar gecenin yarısında boğulma hissi ile uyanıp pencereye koşabilir. Bunların çoğu üst solunum yolu anomalisi olan olgulardır ve bu hastalarda sıklıkla hafif dereceli hastalık saptanır.

OSAS'lı hastalar uyku sırasında olan atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrı genellikle kardiyak kökenli olmayıp, apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabilir.

OSAS'lı hastalar uyku sırasında olan çarpıntı veya ritim bozukluğu tarif edebilirler. Noktürnal aritmiler sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda

saptanan aritmi; apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritim bozuklukları veya ani ölümler görülebilmektedir (25).

Nöropsikiyatrik semptomlar: OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite, baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle frontal veya diffüz baş ağrısından yakınır. Baş ağrısının özelliği hastanın uyandığında daha belirgin olup ilerleyen saatlerde azalmasıdır. Bu olgular uykularının büyük kısmını yüzeysel uykuda geçirdikleri, derin uykuya dalamadıkları, apne epizodları ve sık tekrarlayan arousallar ile bölünmüş uyku uyudukları için, uyandıklarında kendilerini hiç uyumamış gibi hissederler. Bazı hastalar ise gece ortasında uyanıp bir daha uyuyamamaktan (insomnia) yakınabilir (25).

Epizodik hipoksemi ve uyku bölünmesi; karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri gibi “bilişsel bozukluk” olarak nitelendirilen semptomlara neden olabilir ve sıklıkla ağır dereceli OSAS ile ilişkilidir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yol açabilir. OSAS'lıların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da olguların aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler. Kolay ve yersiz uyuma ve bilişsel bozukluklar hastanın veya toplumun zarar görebileceği önemli sorunlara ve kazalara neden olabilir (25).

2.2.4.2. Fizik Muayene

OSAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur, asıl amaç sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. Bulgular genellikle; büyük ve gevşek yumuşak damak, sarkmış ödemli bir uvula, hipertrofik tonsiller, artmış orofarengeal katlantılar, küçük orofarengeal orifistir. Üst vücut yarısının şişmanlık derecesini gösteren boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, bayanlarda 38 cm'nin üzerinde olması OSAS için iyi bir belirleyicidir (25).

Şüpheli olguların hem tanı hem tedavi aşamasında multidisipliner bir yaklaşımla; göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından birlikte değerlendirilmesi gerekir (25).

2.2.4.3. Tanı Yöntemleri

OSAS'lı hastaların tanı almadan önce, tanı aldıktan sonraki döneme göre sağlık hizmet alımlarının, hastane yatış sıklık ve sürelerinin, sağlık bakım maliyetlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (63).

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). PSG uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, uyku evrelerinin yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık arasındaki etkileşimleri konusunda

bilgi vermektedir (64). AASM tarafından belirlenen standart PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo.5'te görülmektedir (18). AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te ve son olarak 2014'te yeniden düzenlediği rapora göre PSG endikasyonları Tablo.6'da görülmektedir (6).

OSAS'ta karakteristik PSG bulguları ise şöyledir (25):

- Yüzeysel uykuda (NREM Evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM Evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.
- Sık tekrarlayan apneler (genellikle obstrüktif), hipopneler ve *arousal*'lar saptanır. Klinik önemi olan olgularda AHİ >15'tir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu; apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal karın ve göğüs hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

Tablo 5. Standart polisomnografi parametreleri

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrokülografi (EOG)
3. Elektromyografi (EMG-çene)
4. Oronazal hava akımı
5. Torakoabdominal hareketler
6. Oksijen satürasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Vücut pozisyonu

Tablo 6. PSG endikasyonları

1. Uykuda solunum bozuklukları:
 - Uykuda solunum bozuklukları (USB) tanısı
 - CPAP veya BPAP cihaz titrasyonu
 - USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrası değerlendirme
 - CPAP tedavi sonuç değerlendirmesi ve takibi
2. Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığında) USB semptomları varlığı
3. Narkolepsi
4. Parasomni ve uyku ilişkili epilepsiler
5. Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
6. İnsomni ile birlikte olan depresyon
7. Sirkadiyen ritim uyku/uyanıklık bozuklukları

2.2.4.4. OSAS Tanı Kriterleri:

(A+B) veya C gereklidir.

A. En az 1'i:

- i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gündüz aşırı uyku hali, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk
- ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi
- iv. Hastanın hipertansiyon, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, duygudurum bozukluğu, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabetes mellitus tanısı alması.

B. PSG veya OCST (out of center sleep testing = evde uyku çalışması)

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /saat

C. PSG veya OCST

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /saat (65).

OSAS sınıflaması AHİ'ye göre yapılır (66);

Hafif düzeyde OSAS: AHİ 5 ile 15 arası

Orta düzeyde OSAS: AHİ 16 ile 30 arası

Ağır düzeyde OSAS: AHİ >30

ACP (American College of Physicians) kılavuzunda OSAS ile ilgili iki öneri bulunmaktadır. Birincisi, açıklanamayan gündüz aşırı uyku hali olan hastalara uyku çalışması yapılması yönündedir (zayıf öneri, düşük kanıt). İkincisi ise,

OSAS şüphesi olan hastalara PSG yapılması, ciddi komorbiditesi olmayan hastalarda PSG yapılamıyorsa alternatif olarak portabl uyku monitörlerinin kullanılabilceği şeklindedir (zayıf öneri, orta kanıt) (63). Yapılan son çalışmalar komplike olmayan (başka uyku ilişkili veya medikal komorbiditesi olmayan) şüpheli obstrüktif uyku apne / hipopne olgularında portabl PSG'nin de tanısal yöntem olarak kullanılabilceğini göstermiştir (67, 68).

Ancak komorbiditesi olan, başka uyku bozukluğu bulunan (insomni, periyodik bacak hareket bozukluğu veya santral uyku apne sendromu) ve/veya asemptomatik hastalarda portabl PSG'nin tarama amaçlı kullanılması önerilmemektedir. Pediatrik popülasyonda da obstrüktif uyku apne/hipopne taraması için portabl PSG kullanımını önerilmemektedir (69).

2.2.5. OSAS Tipleri

ICSD-3 ve daha önceki uyku bozuklukları sınıflamalarında OSAS başlığı gruplara, tiplere veya alt başlıklara ayrılmamış olsa da, yapılan çalışmalar bazı hasta gruplarında OSAS'ın uyku evresi veya pozisyona bağımlı olabildiğini ve bu hasta gruplarının klinik ve terapötik açıdan farklılık gösterdiğini bildirmiştir (8-12, 70-84). Henüz keskin sınırlar ve kriterlerle tanımlanmamış olup, literatürdeki OSAS tipleri şunlardır;

Pozisyon bağımlı (pozisyon ilişkili, pozisyonel) OSAS: Pek çok yazar $AHI > 5$ iken supin- AHI 'nin nonsupin- AHI 'nin 2 katından fazla olduğu OSAS olgularını pozisyonel OSAS olarak tanımlarken (8, 81), Mador ve arkadaşları buna nonsupin- $AHI < 5$ olması kriterini de ekleyerek alternatif bir tanımlama

oluşturmuştur (82). Türk Toraks Derneği de OSAS Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporu'nda Mador ve arkadaşlarının önerdiği tanımlamayı kullanmıştır (65).

REM bağımlı (REM ilişkili) OSAS: REM uykusunda AHİ'nin non-REM'dekinin iki katından fazla olduğu OSAS olguları REM ilişkili OSAS olarak adlandırılır; bu grup hastalarının daha çok genç ve kadınlardan oluştuğu belirtilmektedir (10). Bir diğer tanımlama da NREM-AHİ<5 iken toplam AHİ>5 ve REM-AHİ'nin NREM-AHİ'nin 2 katından fazla olması şeklindedir (65).

REM + pozisyon bağımlı (REM + pozisyon ilişkili) OSAS: Hem REM ilişkili OSAS, hem de pozisyon ilişkili OSAS koşullarını karşılayan OSAS tipidir. Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında REM bağımlı OSAS'ı olan hastaların %50'sinde aynı zamanda pozisyonel OSAS da saptanmıştır, REM + pozisyon bağımlı OSAS oranı %13,5 olarak hesaplanmıştır (77).

Uyku evresi ve pozisyondan bağımsız (intermittan, pür) OSAS: Belli bir uyku evresi veya pozisyondaki AHİ'nin diğer uyku evresi veya pozisyondaki AHİ'nin 2 katından fazla olmadığı, yani uyku evresi veya pozisyon ile OSAS ağırlığının değişmediği OSAS tipidir. Joosten ve arkadaşları bu grubu "intermittan OSAS" olarak isimlendirmiş, bu grupta toplam AHİ değeri diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış, ancak uyku etkinliği daha düşük ve uyku evreleri diğer gruplarla benzer bulunmuştur (85).

2.2.6. OSAS Tedavisi

OSAS tedavisinde altın standart pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure = PAP) tedavisi olmakla birlikte ilk basamak genel önlemlerin

uygulanmasıdır. Bununla birlikte tedaviye alternatif / yardımcı olarak ağız içi araçlar (AİA) veya cerrahi gibi yöntemler de uygulanabilmektedir (65).

OSAS tedavi algoritması Şekil.5'te gösterilmiştir.

2.2.6.1. Genel Önlemler

A. Kilo verme: Obezite, OSAS için en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. OSAS'lı hastalarda kiloda %10 artış olması, AHİ'de %30'luk bir artışa; kilonun %10-15 oranında azalması, AHİ'de %50 azalmaya neden olmaktadır. Obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir (86-88).

B. Sigara ve alkol, sedatif-hipnotik ilaç kullanımından kaçınma: Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi artırarak OSAS riskini 3 kat artırmaktadır. Alkol ve sedatif ilaç kullanımı ise üst solunum yolunun nöromüsküler aktivitesini azaltır, *arousal* yanıtını baskılar, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle tüm hastalara sigarayı bırakması ve yatmadan önce alkol kullanmamaları önerilmelidir (89).

C. Yatış pozisyonu: Supin pozisyonda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek obstrüksiyon riskini artırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %50-60'ında supin-AHİ, lateral pozisyondakinden en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır. Genç, OSAS ağırlığı ve vücut kitle indeksi daha düşük olan hastalarda pozisyonel OSAS olasılığı daha fazladır. Bu hastalar, pozisyon tedavisinden yarar görürler. Bu amaçla kullanılacak en basit yöntem tenis topu tekniğidir, ancak uzun dönemde tedaviye uyum oranları düşüktür. Bu

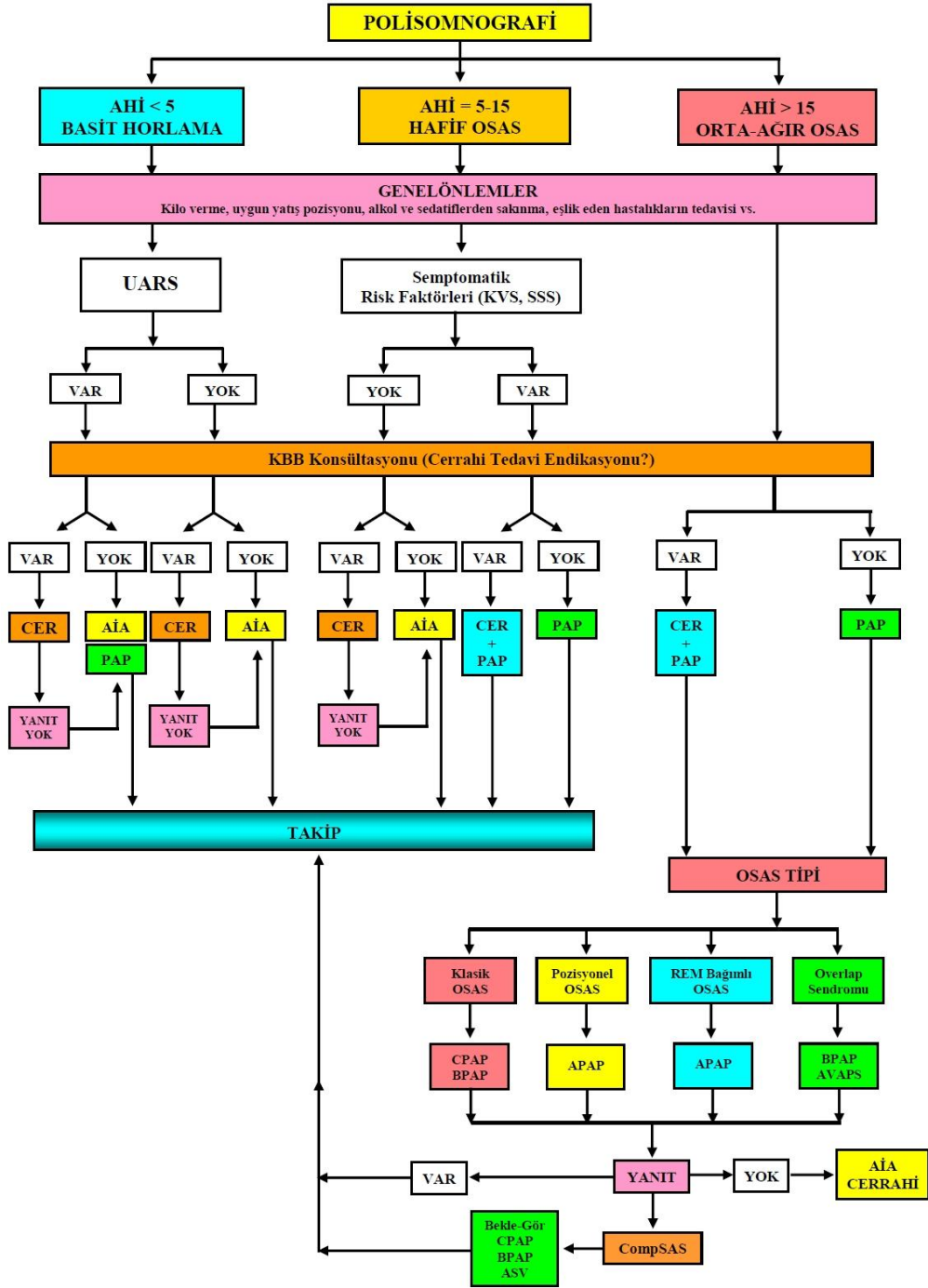
nedenle, pozisyon tedavisi tek başına değil, diğer tedavilerle birlikte uygulanmalıdır (87, 90).

D. Eşlik eden hastalıkların tedavisi: İlaç uygulaması yalnızca hipotiroidi ve akromegali saptandığında önerilmektedir (87).

E. Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma: OSAS hastalarında görülen gündüz aşırı uyku hali ile dikkat eksikliği, trafik ve iş kazalarına neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş OSAS hastalarının normal popülasyona oranla 7 kat daha fazla trafik kazasına neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle hastaların trafik, iş ve ev kazaları konusunda uyarılması gerekmektedir. OSAS öntanısı olan hastaların belirgin semptomları varsa ve yüksek riskli bir işte çalışıyorlarsa, PSG randevuları erkene alınmalı, tanı koyulup tedavi etkinliği sağlanana kadar bu hastalar görev yapmamaları konusunda uyarılmalıdır (87, 89).

2.2.6.2. Medikal Tedavi

Östrojen, protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi bazı ilaçlara kısmi yanıt alınmışsa da günümüzde OSAS tedavisinde ilaçların yeri olmadığı kabul edilmektedir (87).



Şekil 5. OSAS tedavi algoritması OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, UARS: Üst solunum yolu rezistansı sendromu, KVS: Kardiyovasküler sistem, SSS: Santral sinir sistemi, PAP: Pozitif havayolu basıncı, CPAP/BPAP/APAP: Sürekli/Bifazik/Otomatik PAP, AVAPS: Average volume assured pressure support, AİA: Ağız içi araç tedavisi, CER: Cerrahi tedavi, Comp-SAS: Kompleks uyku apne sendromu, ASV: Adaptif servoventilatör (Prof. Dr. Oğuz Köktürk'ün izniyle alınmıştır) (65)

2.2.6.3. Pozitif Hava Yolu Basıncı Tedavisi (Positive Airway Pressure = PAP)

OSAS tedavi seçenekleri içinde PAP tedavisi, 1981 yılından itibaren CPAP cihazının icat edilmesiyle başlamıştır. PAP cihazları, OSAS tedavisinde halen en önemli ve etkin yöntemdir (91). Devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP), uykuda solunum bozukluklarında bilişsel fonksiyonlar ve yaşam kalitesi üstüne olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve OSAS'lı hastalarda en sık kullanılan tedavi yöntemidir (92, 93).

Uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan PAP cihazlarının amacı; üst solunum yolunun uykuda açık kalmasını sağlamak, solunumu düzenlemek ve uyku kalitesini arttırmaktır. Cihazlar sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici" etki gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur (94, 95).

PAP tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri şunlardır;

CPAP, Auto-CPAP, BPAP, Auto-BPAP, BPAP-ST, AVAPS, ASV.

CPAP: PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP; OSAS'ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir (96). CPAP cihazı; hastaya oda havasını belli bir basınçta düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç verebilen bir tedavi cihazıdır. Bu şekilde üst solunum yolunda lümen içindeki basıncı atmosfer basıncından daha yüksek hale getirerek hava akımının normal olmasını sağlar (97). Genellikle 4-20 cmH₂O

basınç aralığında ayarlanabilir şekilde üretilmiştir (98). Ancak CPAP tedavisine uyum düşüktür, bildirilen kompliyans oranları %50'nin altındadır (99).

PAP Tedavisi Endikasyonları: AASM'nin hazırladığı rapora göre;

- 1) Orta ve ağır dereceli (AHI>15) OSAS'lılarda
- 2) Hafif dereceli (AHI 5-15 arası) OSAS'lı olup beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında PAP endikasyonu doğmaktadır (100).

2.2.7. OSAS Sonuçları

OSAS, erişkin popülasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen; tedavisiz kaldığında kronik intermittan hipoksemi, uyku bölünmesi, hemodinamik bozukluklar ve sempatik aktivite değişiklikleri gibi birçok yolak aracılığıyla artmış kardiyovasküler komorbidite, metabolik sendrom, insülin rezistansı, belirgin psikolojik ve bilişsel bozukluk, depresyon, aşırı uyku hali, motorlu araç kazaları, yaşam kalitesinde düşüş ve ölümlerle ilişkili bir hastalıktır (27, 29-32, 89, 101-112).

OSAS'ın komplikasyon patogenezinde artmış oksidatif stres de suçlanmaktadır. Ulukavak Çiftçi ve arkadaşlarının çalışmasında OSAS'lı hastalarda serum VEGF (vasküloendotelyal büyüme faktörü) düzeylerinde anlamlı şekilde artış, nitrit-nitrat düzeylerinde anlamlı şekilde azalma saptanmıştır. Eritropoietin ve Endotelin-1 düzeylerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. VEGF, endotelyal hücre proliferasyonunu indükleyen, vasküler

permeabiliteyi artıran, NO (nitrik oksit) ve prostasiklin üretimini artıran bir vazodilatördür. Hipoksinin VEGF üretimini tetiklediği düşünülmektedir. NO, hipoksi ile etkilenen intraselüler sinyal molekülü ve bir serbest radikaldir, endotelden salınan ana vazodilatör maddedir. NO eksikliği kardiyovasküler hastalık patogenezinde etkilidir. Dolayısıyla hipoksi-reoksijenasyon fenomeninin, VEGF ve nitrit-nitrat düzeylerine olan etkisiyle, OSAS'ın kardiyovasküler komplikasyonları için patojenik bir faktör olabileceği düşünülmektedir. Çalışmada OSAS grubunda 12 haftalık CPAP tedavisi ile serum VEGF düzeylerinin azaldığı, nitrit-nitrat düzeylerinin de yükseldiği saptanmıştır. VEGF düzeyleri uyanklık SpO₂, minimum SpO₂, ortalama SpO₂ ve desatürasyon yüzdesi ile anlamlı şekilde ters orantılı bulunmuştur (113). OSAS'ta apne ve hipopne epizodlarından sonra parsiyel arteryel oksijen basıncında düşüş olur. Tekrarlayan noktürnal desatürasyon epizodları otonom sinir sistemini etkiler. Apne epizodlarından sonra gelişen ani bradikardi ve taşikardi atakları; ritim bozuklukları ve kan basıncında dalgalanmalar şeklinde kardiyovasküler bozukluklara neden olur, kendini aritmiler ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar olarak gösterir (114). Uykuda solunum bozukluğu (USB) olan hastaların PSG kayıtları esnasında elde edilen elektrokardiyogramlarda (EKG) sıklıkla kalp ritim değişkenlikleri saptanmaktadır. En sık görülen aritmi ise kalp hızının siklik değişkenliğidir. Taşiaritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu saptanmıştır (115). OSAS'lı hastalarda noktürnal ani kardiyak ölüm riski 2,6 kat artmıştır, OSAS ağırlığı ile ani kardiyak ölüm riski korele bulunmuştur (116). Kendzerska ve arkadaşlarının çalışmasında 68 aylık takipte,

10149 OSAS hastasından 1172'sinde (%11,5) kardiyovasküler hastalık gelişmiş, AHİ ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmış, ancak çok değişkenli analiz sonucunda bu ilişkide anlamlılık izlenmemiştir. Desatüre geçen uyku süresi, arousal sayısı, ortalama kalp hızı, toplam uyku süresi ve gündüz aşırı uyku hali; bağımsız olarak %5-50 oranında artmış kardiyovasküler olay gelişme riskiyle ilişkili bulunmuştur (117).

Bertisch ve arkadaşlarının 5442 hastalık prospektif çalışmasında obstrüktif apne hipopne indeksi ile yeni tanı iskemik stroke arasında anlamlı ilişki saptanmış ve bu ilişkide cinsiyet farkı bulunmamıştır (118).

Kendzerska ve arkadaşlarının yaptığı, 8678 hastanın alındığı çalışmada, 67 aylık takipte hastaların %11,7'sinde diyabet gelişmiş, 5 yıllık toplam kümülatif insidans %9,1 olarak bulunmuştur. AHİ>30 olan OSAS'lılarda diyabetes mellitus (DM) gelişimi, AHİ<5 olan hastalardan %30 daha fazla saptanmıştır. Aynı çalışmada REM-AHİ, uykuda desatüre geçen süre, kalp hızı, boyun çevresi ve toplam uyku süresi ile yeni tanı DM gelişimi arasında ilişki saptanmıştır (119). Grimaldi ve arkadaşlarının 115 hastayı aldığı kohort çalışmada yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizi sonucunda REM-AHİ, bağımsız olarak HbA1c artışı ile ilişkili bulunmuştur (lineer orantılı, $p=0,008$), ancak NREM-AHİ ile ilişki saptanmamıştır (120). OSAS ve hipertansiyon ilişkisi gündüz aşırı uyku hali olan hastalarda daha kuvvetli bulunmuştur (56).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, arşiv taraması ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. 13 Nisan 2015'te yapılan Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında 171 karar numarası ile etik kurul onayı alınmasını takiben, Eylül 2012 – Ekim 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde uykuda solunum bozukluğu öntanısıyla tüm gece polisomnografi (PSG) yapılan hastaların PSG raporları incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda AASM kriterlerine göre OSAS tanısı alan 380 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya alınan 380 OSAS'lı hastanın PSG raporları incelenmiştir.

Hastalar önce “geniş tanımlama”lara, daha sonra ise “dar tanımlama”lara göre gruplandırılmıştır. Kullanılan kriterler sırasıyla Tablo.7 ve Tablo.8'de verilmiştir.

Tablo 7. Geniş tanımlama için kullanılan kriterler	
Pozisyon ilişkili OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ
REM ilişkili OSAS	REM AHİ > 2x NREM AHİ
REM + pozisyon ilişkili OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ + REM AHİ > 2x NREM AHİ
Pür OSAS	Yukarıdaki kriterlerin hiçbirini sağlamayan OSAS hastaları

Tablo 8. Dar tanımlama için kullanılan kriterler	
Pozisyon bağımlı OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ ve Nonsupin AHİ < 5
Pozisyon ile ağırlaşan OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ ve Nonsupin AHİ ≥ 5
REM bağımlı OSAS	REM AHİ > 2x NREM AHİ ve NREM AHİ < 5
REM ile ağırlaşan OSAS	REM AHİ > 2x NREM AHİ ve NREM AHİ ≥ 5
REM + pozisyon bağımlı OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ ve Nonsupin AHİ < 5 + REM AHİ > 2x NREM AHİ ve NREM AHİ < 5
REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS	Supin AHİ > 2x Nonsupin AHİ ve Nonsupin AHİ ≥ 5 + REM AHİ > 2x NREM AHİ ve NREM AHİ ≥ 5
Pür OSAS	Yukarıdaki kriterlerin hiçbirini sağlamayan OSAS hastaları

3.2. İstatistiksel Çalışma

Tüm hastaların demografik özellikleri; dosyalarında kayıtlı olan hastaların sigara kullanım öyküleri, ESS değerleri, komorbidite bilgileri ve PSG raporunda yer alan tüm polisomnografik parametreler “SPSS, version 16.0” programı ile bilgisayara kaydedilerek veritabanı oluşturulmuştur.

Tüm nonparametrik kategoriler için yüzdeler hesaplanmıştır. Tüm parametrik kategoriler için aritmetik ortalamalar ve standart deviasyon ($x \pm SD$) Ki-kare testi ile saptanmıştır. Yaş, VKİ, AHİ gibi parametrelerin her biri One-way ANOVA (the Analysis Of Variance) testi ile karşılaştırılmıştır. Farklılıklara sebep olan parametreleri saptamak için OSAS tiplerine yönelik Post Hoc testler ile çoklu karşılaştırma yapılmıştır. Çapraz tablolarda 2x2 düzeninde beklenen frekansın 5'ten büyük olduğu durumlarda Ki-kare testi kullanılmıştır. Bütün testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

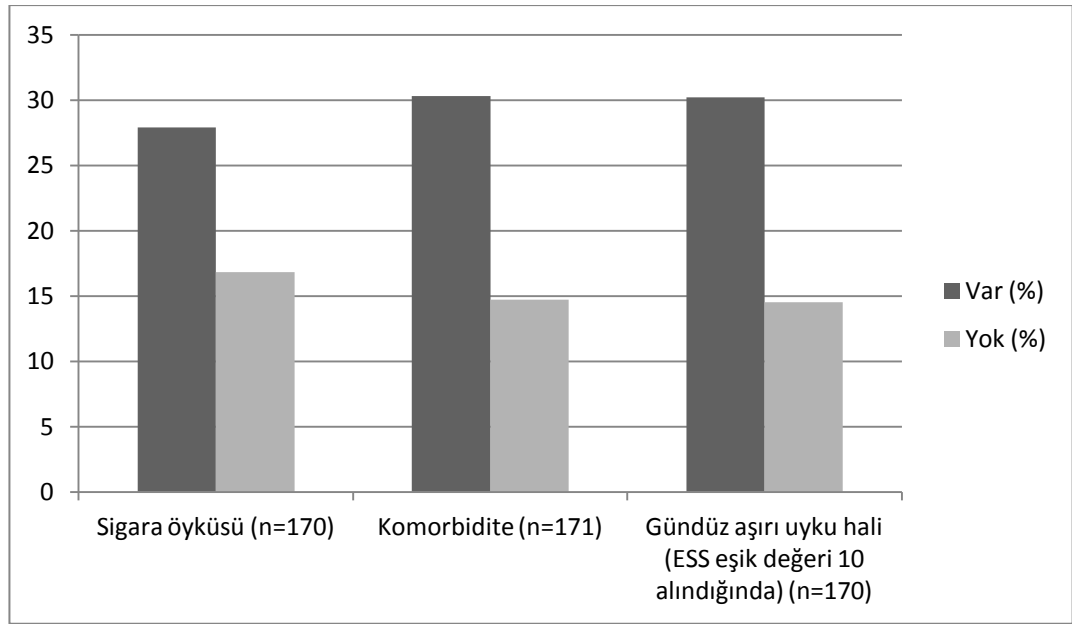
Demografik özellikler açısından değerlendirme

Çalışmaya 280'i erkek (%73,7), 100'ü kadın (%26,3) olmak üzere toplam 380 erişkin OSAS'lı hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 49,96±11,6 idi. Boy ortalaması 170,77±9,3; kilo ortalaması 88,95±16; VKİ ortalaması 30,41±5; boyun çevresi ortalaması 43,24±4,2 idi. Olguların demografik özellikleri Tablo.9'da verilmiştir.

Tablo 9. Olguların demografik özellikleri		
	Hasta sayısı	Yüzde / Ortalama (±std deviasyon)
Yaş	n=380	49,96 (±11,6)
Cinsiyet	K (n=100)	% 26,3
	E (n=280)	% 73,7
Boy (cm)	n=380	170,77 (±9,3)
Kilo (kg)	n=380	88,95 (±16)
VKİ (kg/m²)	n=380	30,41 (±5)
Boyun çevresi (cm)	n=95	43,24 (±4,2)
	K (n=17)	37,94 (±2,3)
	E (n=78)	44,4 (±3,6)

Sigara öyküsü, komorbidite ve ESS açısından değerlendirme

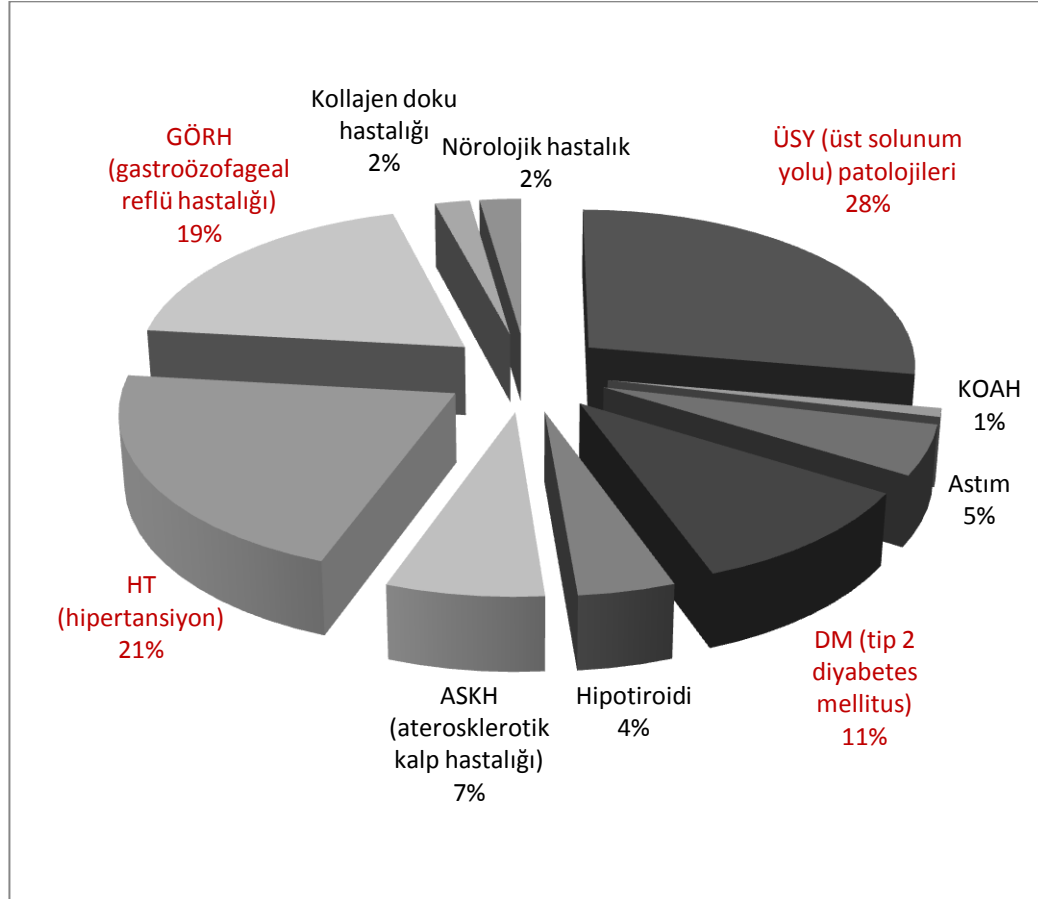
Hastaların %55,3'ünün dosyalarında sigara kullanım bilgisi kayıtlı idi; 106 hastanın (%27,9) sigara kullanımı varken, 64 hastanın (%16,8) sigara kullanma öyküsü yoktu. 170 hastanın Epworth uykululuk skoru (ESS) kayıtlıydı, ortalama ESS 13,48±7 olarak bulundu. Hastaların sigara öyküsü, komorbidite ve ESS ile değerlendirilen gündüz aşırı uyku hali varlığına göre dağılımı Şekil.6'da görülmektedir.



Şekil 6. Sigara, komorbidite ve gündüz aşırı uyku hali varlığına göre dağılım

Toplam 209 hasta dosyasında komorbidite bilgisi mevcuttu; 380 hasta toplamında en sık komorbiditeler %15,8 oranında üst solunum yolu patolojileri (nazal septum deviasyonu, uvula hipertrofisi, allerjik rinit, kronik sinüzit), %12,1 oranında hipertansiyon, %10,8 oranında gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)

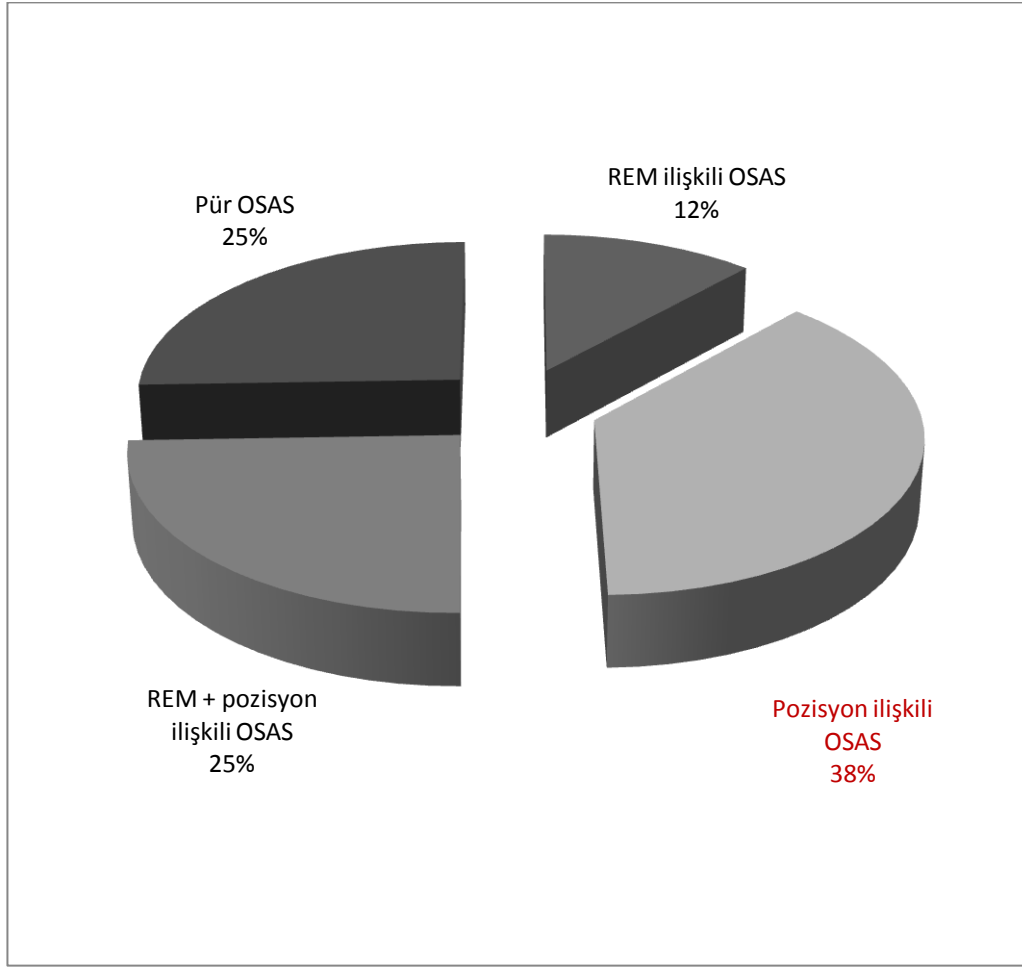
ve %6,1 oranında tip 2 diyabetes mellitus (DM) olarak saptandı. İki yüz dokuz hastanın komorbidite yüzdelerinin dağılımı ise Şekil.7’de verilmiştir.



Şekil 7. Komorbidite yüzdelerinin dağılımı

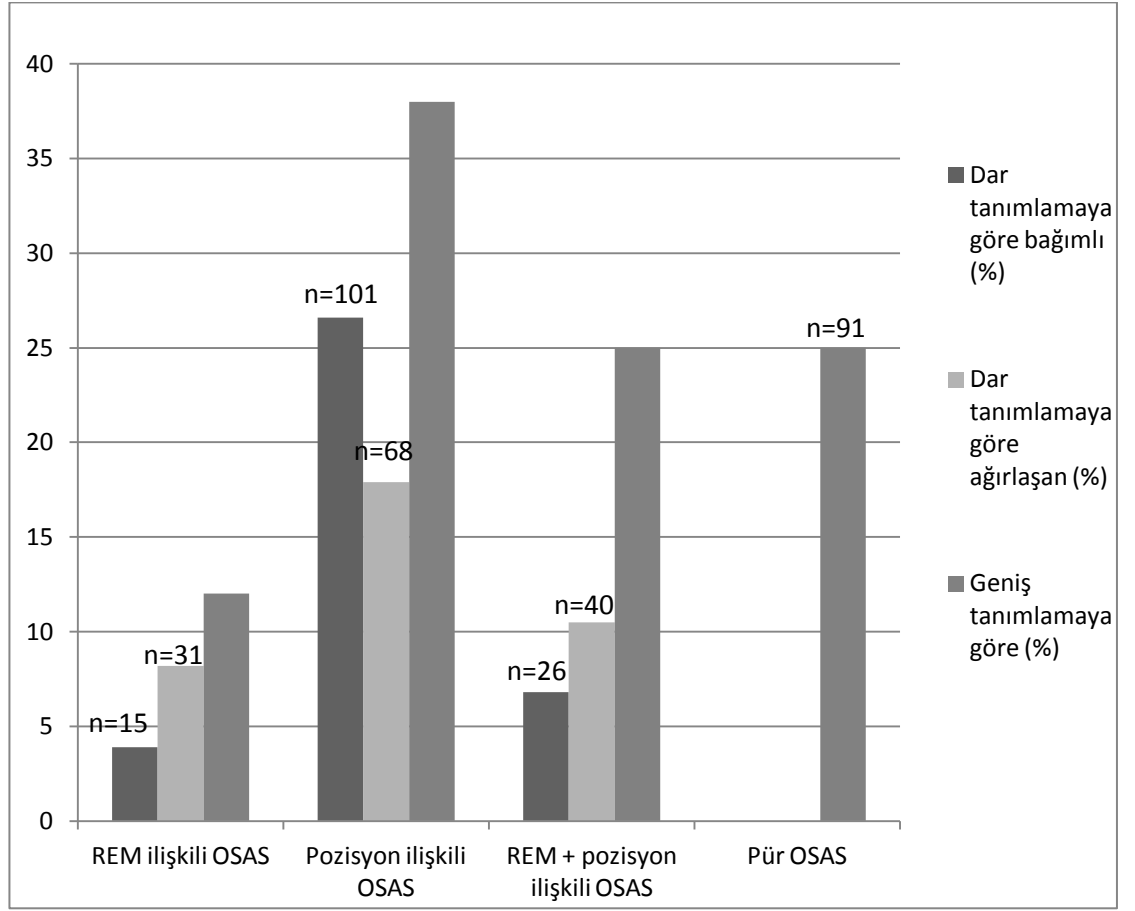
OSAS klinik tipleri açısından değerlendirme

Klinik tiplere göre OSAS dağılımına bakıldığında; pozisyon ilişkili OSAS %37,9 (n=114), pozisyon ve uyku evresinden bağımsız (pür) OSAS %25,5 (n=97), REM + pozisyon ilişkili OSAS %24,7 (n=94) ve REM ilişkili OSAS %11,8 (n=45) oranında görüldü. (Şekil.8)



Şekil 8. OSAS tiplerine göre dağılım (geniş tanımlama)

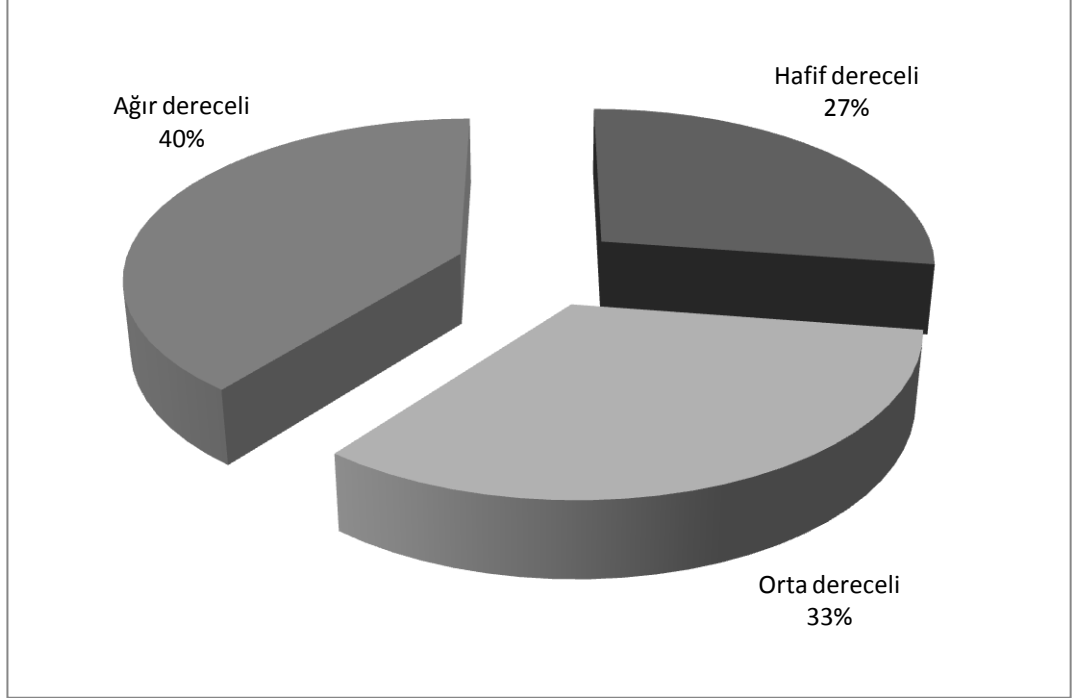
“Dar tanımlama” ile hastalar yeniden gruplandırıldığında OSAS tiplerine göre hasta sayı ve yüzdelerinin dağılımı “geniş tanımlama” ile karşılaştırmalı olarak Şekil.9’da verilmiştir.



Şekil 9. OSAS tiplerine göre dağılım (dar ve geniş tanımlama)

OSAS ağırlık derecesi açısından değerlendirme

OSAS ağırlık derecesine göre değerlendirildiğinde; olguların %39,5'i (n=150) ağır dereceli, %33,2'si (n=126) orta dereceli, %27,4'ü (n=104) hafif dereceli OSAS hastası olarak tespit edildi (Şekil.10).



Şekil 10. OSAS ağırlığına göre dağılım

Polisomnografik parametreler açısından değerlendirme

Ortalama polisomnografi parametreleri; arousal indeksi $27,08 \pm 19,9$; apne indeksi $21,98 \pm 24,8$; hipopne indeksi $10,52 \pm 8,4$; toplam AHİ $32,35 \pm 25,4$; REM-AHİ $38,77 \pm 25,9$; supin-AHİ $44,43 \pm 27,8$; REM + supin AHİ $45,82 \pm 31,4$; uyanıklık SpO_2 $\%95,66 \pm 1,9$; ortalama SpO_2 $\%90,67 \pm 4$; minimum SpO_2 $\%78,71 \pm 9,8$ olarak hesaplandı. Olguların polisomnografik özellikleri Tablo.10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Tüm olguların polisomnografik özellikleri		
	Ortalama	Standart deviasyon (±)
Toplam uyku süresi (dk)	331,82	58,8
Uyku latansı (dk)	18,26	17,9
Uyku yeterliliği (%)	78,18	11,8
N3 evre uykusu (%)	19,28	9,9
REM uykusu (%)	18,64	6,4
Arousal indeksi (/saat)	27,08	19,6
Apne indeksi (/saat)	21,98	24,8
Hipopne indeksi (/saat)	10,52	8,4
Toplam AHİ (/saat)	32,36	25,4
REM-AHİ (/saat)	38,77	25,9
Supin-AHİ (/saat)	44,44	27,8
REM+supin AHİ (/saat)	45,82	31,4
Uyanıklık SpO₂ (%)	95,66	1,9
Ortalama SpO₂ (%)	90,67	4
Minimum SpO₂ (%)	78,71	9,8
Desatürasyon yüzdesi (%)	28,48	31,7

OSAS tiplerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

OSAS klinik tipleri karşılaştırıldığında; REM + pozisyon ilişkili OSAS grubunda yaş (p=0,043), toplam AHİ (p<0,001), apne indeksi (p<0,001) ve hipopne indeksi (p=0,016) diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük saptandı.

Pozisyon ilişkili OSAS grubunda boy ortalaması diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek (p=0,032), REM-AHİ (p<0,001) ve REM + supin AHİ (p<0,001) ise daha düşük bulundu.

Pür OSAS grubunda kilo (p=0,02), VKİ (p<0,001), boyun çevresi (p=0,007), ESS (p=0,006), arousal indeksi (p<0,001), toplam AHİ (p<0,001), supin AHİ (p<0,001), apne indeksi (p<0,001) ve desatürasyon yüzdesi (p<0,001) diğer klinik tiplere göre anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. N3 evre uyku yüzdesi, REM uyku yüzdesi, ortalama SpO₂ ve minimum SpO₂ ise diğer gruplardan daha düşük bulundu (p<0,001). OSAS tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo.11’de, polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo.12’de verilmiştir.

Tablo 11. OSAS tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (geniş tanımlama) (ortalama ± std deviasyon)					
	Pozisyon ilişkili OSAS	REM ilişkili OSAS	REM + pozisyon ilişkili OSAS	Pür OSAS	p
Yaş	51,7±11,5	48,49±13,5	47,56±9,9	50,41±11,9	0,043
Boy (cm)	172,17±8,4	168,4±10,7	169,29±8,9	171,22±10	0,032
Kilo (kg)	86,52±15,5	88,35±14,7	87,62±14,7	94,13±17,6	0,02
VKİ (kg/m²)	28,89±4	31±6,3	30,65±5	32,17±5,4	<0,001
Boyun çevresi (cm)	41,5±3,2	42,54±4,4	42,52±4,2	44,92±4,2	0,007
ESS	12,71±6,6	11,59±7,8	12±7,1	16,2±6,2	0,006

Tablo 12. OSAS tiplerinin polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması (geniş tanımlama) (ortalama ± std deviasyon)

	Pozisyon ilişkili OSAS	REM ilişkili OSAS	REM + pozisyon ilişkili OSAS	Pür OSAS	P
Toplam uyku süresi (dk)	333,08 ±56	338,45 ±65,6	336,84 ±57,8	322,03 ±60,3	0,26
Uyku latansı (dk)	18,78 ±17,2	17,74 ±16,7	19,27 ±19,4	16,76 ±18,2	0,77
Uyku yeterliliği (%)	77,97 ±10,7	77,46 ±16,4	78,91 ±10,8	78,13 ±11,8	0,9
N3 evre (%)	19,36 ±8,2	22,41 ±7,6	25,31 ±8	11,87 ±10	<0,001
REM (%)	18,7 ±5,6	20 ±7	20,34 ±6,1	16,31 ±6,8	<0,001
Arousal indeksi (/saat)	27,79 ±16,1	21,69 ±13,5	21,35 ±11,3	34,07 ±28,7	<0,001
Apne indeksi (/saat)	18,39 ±16,7	10,62 ±8,3	9,89 ±9,3	44,31 ±34,3	<0,001
Hipopne indeksi (/saat)	9,98 ±6,5	11,02 ±7,2	8,93 ±5,2	12,65 ±12,6	0,016
Toplam AHİ (/saat)	28,4 ±17,1	21,26 ±10,3	18,87 ±10,8	56,45 ±33,2	<0,001
REM-AHİ (/saat)	24,14 ±20,8	49,84 ±21	44,11 ±21,3	50,2 ±28,5	<0,001
Supin-AHİ (/saat)	48,06 ±23,8	23,08 ±14,5	32,46 ±18,3	60,57 ±33,9	<0,001
REM + supin AHİ (/saat)	36,21 ±31,3	48,52 ±26,9	55,06 ±26,8	49,69 ±34,1	<0,001
Uyanıklık SpO₂ (%)	95,77 ±1,6	95,66 ±1,7	95,83 ±1,9	95,34 ±2,3	0,25
Ortalama SpO₂ (%)	91,43 ±2,6	91,31 ±2,7	91,86 ±2,8	88,1 ±5,6	<0,001
Minimum SpO₂ (%)	81,08 ±7,8	79,33 ±8,7	80,27 ±7,6	73,38 ±12,5	<0,001
Desatürasyon yüzdesi (%)	21,77 ±26,7	25,37 ±30,6	19,04 ±23,9	49,05 ±36,6	<0,001

Cinsiyetlere göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlı tek farklılık pozisyon ilişkili OSAS grubunda saptandı; erkek hastalarda pozisyon ilişkili OSAS, kadın hastalardan daha sık olarak bulundu ($p=0,01$). Erkek hastaların hemen hemen yarısında pozisyon ilişkili OSAS saptandı (%42,1). Hastalar “dar tanımlama”lara göre gruplandırıldığında ise; REM ile ağırlaşan, pozisyon bağımlı, pozisyon ile ağırlaşan, REM + pozisyon ile ağırlaşan ve pür OSAS gruplarında erkek hasta sayısı anlamlı şekilde daha yüksek bulunurken; REM bağımlı ve REM + pozisyon bağımlı gruplarda kadın hasta sayısı anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ($p=0,042$).

Hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında 50 yaş üstü grupta pozisyon ilişkili OSAS 50 yaş altı gruba göre daha sık saptandı (%44,1 ve %31,4) ($p=0,049$). “Dar tanımlama”lara göre gruplandırıldığında ise yaş grupları ile OSAS tipleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Hastaların “dar tanımlama”lara göre gruplandırıldıktan sonra demografik ve polisomnografik özelliklerine göre karşılaştırmalı değerlendirilmeleri sırasıyla Tablo.13 ve Tablo.14’te verilmiştir.

Tablo 13. OSAS tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması (dar tanımlama) (ortalama ± std deviasyon)

	Pozisyon bağımlı OSAS	Pozisyon ile ağırlaşan OSAS	REM bağımlı OSAS	REM ile ağırlaşan OSAS	REM + pozisyon bağımlı OSAS	REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS	Pür OSAS	p
Yaş	50,84±11,4	51,19±11,8	48,66±11,2	49,22±13,9	48,84±9	46,45±10,7	50,41±11,9	0,311
Boy (cm)	171,65±8,2	172,6±8,6	166,3±10,7	170,29±11,2	166,23±8,1	170,02±8,6	171,22±10,1	0,041
Kilo (kg)	83,88±13,2	89,58±17,4	86,06±14,6	90,93±14,7	84,96±14,9	91,27±13,4	94,13±17,6	0,01
VKİ (kg/m²)	28,43±4,2	29,55±4	31,04±4,2	31,21±7,2	30,67±4,5	31,64±4,7	32,18±5,4	<0,001
Boyun çevresi (cm)	41,59±2,9	41,46±3,8	41±5,5	42,95±4	41±4,7	44,12±4	44,92±4,2	0,026
ESS	11,52±6,1	13,35±7,3	10,5±7,8	12,93±7,4	10,36±6,8	13,73±7,6	16,2±6,2	0,022

Dar tanımlamalara göre gruplandırarak yapılan karşılaştırmalı analizler sonucunda; geniş tanımlamalara göre gruplandırarak yapılan istatistiksel analiz sonuçlarıyla benzer şekilde pür OSAS grubunun kilo, VKİ, boyun çevresi, ESS, arousal indeksi, apne indeksi, toplam AHİ, REM-AHİ, supin-AHİ ve desatürasyon yüzdesi diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek; N3 evre yüzdesi ve REM evre yüzdesi ise anlamlı şekilde daha düşük bulundu (p değerleri Tablo.13 ve Tablo.14'te verilmiştir). Pozisyon bağımlı grubun kilo (p=0,01), VKİ ve REM + supin AHİ ortalamaları diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı (p<0,001). REM bağımlı grup ile REM + pozisyon bağımlı grubun boy, boyun çevresi, ESS, apne indeksi, hipopne indeksi ve toplam AHİ ortalamaları diğer gruplara göre belirgin şekilde daha düşük bulundu (p<0,05). REM bağımlı grupta arousal indeksi (p=0,003), desatürasyon yüzdesi ve supin-AHİ ortalamaları en düşük olarak saptandı (p<0,001).

Tablo 14. OSAS tiplerinin polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması (**dar tanımlama**) (ortalama \pm std deviasyon)

	Pozisyon bağımlı OSAS	Pozisyon ile ağırlaşan OSAS	REM bağımlı OSAS	REM ile ağırlaşan OSAS	REM + pozisyon bağımlı OSAS	REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS	Pür OSAS	p
Toplam uyku süresi (dk)	336,39 \pm 55,8	328,5 \pm 61,22	351,16 \pm 56,7	328,06 \pm 70,3	338,73 \pm 50,8	340,86 \pm 53,9	322,03 \pm 60,3	0,607
Uyku latansı (dk)	19,32 \pm 16,5	18,53 \pm 18,6	11,13 \pm 9,2	18,83 \pm 16,4	23,17 \pm 22,8	17,42 \pm 19,2	16,75 \pm 18,2	0,271
Uyku yeterliliği (%)	78,65 \pm 10,4	77,75 \pm 11,3	81,33 \pm 8,5	74,56 \pm 18,5	79,23 \pm 10	79,1 \pm 11,2	78,13 \pm 11,8	0,973
N3 evre (%)	22,73 \pm 8,4	17,2 \pm 8,1	25,64 \pm 6,6	21,38 \pm 8	24,8 \pm 7,7	24,42 \pm 8	11,87 \pm 10	<0,001
REM (%)	19,56 \pm 5	18,19 \pm 6,4	21,84 \pm 5,8	19,79 \pm 6,6	21,98 \pm 6,5	18,33 \pm 6,5	16,31 \pm 6,8	<0,001
Arousal indeksi (/saat)	25,76 \pm 12,1	28,54 \pm 19,5	17,05 \pm6,7	22,05 \pm 14,3	20,54 \pm 8,3	23,17 \pm 14,7	34,07 \pm 28,7	0,003
Apne indeksi (/saat)	11,9 \pm 12,7	25,34 \pm 17,3	4,99 \pm3,7	11,76 \pm 8,1	4,91 \pm4,7	13,76 \pm 10,4	44,3 \pm 34,3	<0,001

Tablo 14. (Devam) OSAS tiplerinin polisomnografik özelliklerinin karşılaştırılması (dar tanımlama) (ortalama ± std deviasyon)

	Pozisyon bağımlı OSAS	Pozisyon ile ağırlaşan OSAS	REM bağımlı OSAS	REM ile ağırlaşan OSAS	REM + pozisyon bağımlı OSAS	REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS	Pür OSAS	p
Hipopne indeksi (/saat)	8,49 ±4,5	11,47 ±7,7	5,18 ±2,9	13,72 ±7	4,99 ±2,9	12,18 ±5,4	12,65 ±12,7	<0,001
REM-AHI (/saat)	22,89 ±19,8	31,32 ±22,5	36,77 ±15,6	55,92 ±19,7	33,3 ±19	54,32 ±19,2	50,19 ±28,5	<0,001
Supin-AHI (/saat)	39,02 ±19,4	57,65 ±24,5	10,9 ±5,5	27,46 ±12,9	17,09 ±7,4	41,09 ±16,8	60,57 ±33,9	<0,001
REM+supin AHI (/saat)	36,49 ±28,2	43,94 ±34,9	40,96 ±21,9	52,26 ±25,8	44,46 ±18,4	60,36 ±33,3	49,69 ±34,1	0,003
Uyanıklık SpO₂ (%)	96 ±1,5	95,54 ±1,7	96,07 ±1,2	95,51 ±1,9	95,88 ±2,7	95,62 ±1,6	95,34 ±12,7	0,2
Ortalama SpO₂ (%)	92,29 ±2	90,52 ±2,9	92,73 ±0,9	90,74 ±3	92,11 ±3,6	91,22 ±2,4	88,1 ±2,3	<0,001
Minimum SpO₂ (%)	82,77 ±5,9	78,78 ±9	84,2 ±5,8	77,22 ±9,3	82,15 ±8	78,07 ±7,6	73,38 ±12,5	<0,001
Desatürasyon yüzdesi (%)	14,53 ±20,4	30,58 ±30,5	4,61 ±5,8	34,62 ±22,5	15,9 ±26,7	23,56 ±23,4	49,05 ±36,6	<0,001

Diyabetes mellitus haricinde hiçbir komorbiditede OSAS klinik tipleriyle anlamlı ilişki saptanmadı. DM'si olan hastalarda pür OSAS daha sık bulundu (%52,2), (p=0,024). İstatistiksel anlamlılık içermemekle birlikte tüm komorbiditelerde pozisyon ilişkili OSAS görülme sıklığı daha yüksek olma eğilimindeydi. “Dar tanımlama”lara göre gruplandırıldığında ise gruplar arasında komorbidite varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Sigara kullanım öyküsü ile OSAS klinik tipleri (her iki gruplandırmada da) arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

OSAS ağırlık derecelerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

“Geniş tanımlama”lara göre OSAS gruplarında hastalığın ağırlık dereceleri incelendiğinde; REM + pozisyon ilişkili grupta (%43,6) hafif dereceli OSAS; REM ilişkili (%44,4) ve pozisyon ilişkili (%43,1) grupta orta dereceli OSAS; pür OSAS grubunda ise (%76,3) ağır dereceli OSAS varlığı daha fazla bulundu.

“Dar tanımlama”lara göre oluşturulan grupların OSAS ağırlık derecelerine bakıldığında ise; REM bağımlı grup (%93,3) ve REM + pozisyon bağımlı grupta (%84,6) hafif dereceli OSAS varlığı; REM ile ağırlaşan grup (%58,1), pozisyon bağımlı grup (%49,5) ve REM + pozisyon ile ağırlaşan grupta (%55) orta dereceli OSAS varlığı; pozisyon ile ağırlaşan grupta (%60,3) ve pür OSAS grubunda (%76,3) ise ağır dereceli OSAS varlığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla bulundu (p<0,001).

Sigara kullanım öyküsünün OSAS ağırlık dereceleriyle ilişkisine bakıldığında, sigara içen grupta ağır OSAS sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (%50,9) (p=0,017).

Demografik özelliklerden yaş (p=0,035), kilo (p<0,001) ve VKİ (p<0,001) arttıkça ağır OSAS görülme sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek saptandı.

Komorbiditelerin OSAS ağırlığıyla ilişkisine bakıldığında, komorbidite varlığı OSAS ağırlığı üstünde etkili bulundu. Komorbiditesi olan hastalarda ağır dereceli OSAS görülme sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek saptandı (%51,3) (p=0,003). Tek tek incelendiğinde ağır OSAS sıklığını anlamlı şekilde artıran komorbiditeler; üst solunum yolu patolojileri (p=0,009), diyabetes mellitus (p=0,011), hipertansiyon (p=0,005) ve GÖRH (p=0,008) olarak bulundu. Ağırlık derecelerine göre OSAS gruplarının karşılaştırmalı analizi sonucu ağır OSAS görülme sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artıran parametreler Tablo.15'te verilmiştir.

Tablo 15. Ağır OSAS görülme sıklığını artıran parametreler	
	p değeri
Yaş	0,035
Kilo	<0,001
VKİ	<0,001
Sigara öyküsü	0,017
Komorbidite varlığı	0,003
Üst solunum yolu patolojileri	0,009
Tip 2 diyabetes mellitus	0,011
Hipertansiyon	0,005
Gastroözofageal reflü hastalığı	0,008

5. TARTIŞMA

OSAS, erişkin popülasyonun yaklaşık %20'sini etkileyen; tedavisiz kaldığında kronik intermittan hipoksemi, uyku bölünmesi, hemodinamik bozukluklar ve sempatik aktivite değişiklikleri gibi birçok yolak aracılığıyla artmış kardiyovasküler komorbidite, metabolik sendrom, insülin rezistansı, belirgin psikolojik ve bilişsel bozukluk, depresyon, aşırı uyku hali, artmış motorlu araç kazaları, yaşam kalitesinde düşüş ve ölümlle ilişkili bir hastalıktır (27, 29-32, 89, 101-112).

OSAS prevalansı için literatürde çok farklı değerler bildirilmiştir. Bir çalışmada OSAS prevalansı 20-100 yaş arası erkeklerde %3,9; kadınlarda ise %1,2 olarak bulunmuştur (34). Başka bir çalışmada ise OSAS'ın kadın popülasyonun %9'unu, erkek popülasyonun ise %24'ünü etkilediği bulunmuştur. OSAS'ta apne ve hipopne epizodlarından sonra parsiyel arteryel oksijen basıncında düşüş olur. Tekrarlayan noktürnal desatürasyon epizodları otonom sinir sistemini etkiler. Apne epizodlarından sonra gelişen ani bradikardi ve taşikardi atakları ritim bozuklukları ve kan basıncında dalgalanmalar şeklinde kardiyovasküler bozukluklara neden olur, kendini aritmiler ve hipertansiyon gibi komplikasyonlar olarak gösterir (114). AHI'nin 40'ın üstünde olduğu olgularda trafik kazası geçirme riski de artmıştır (32). Bu anlamda OSAS ciddi bir halk sağlığı problemidir. Tanısının konması kadar klinik tiplendirmesi de uygulanacak tedavi yöntemi açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda da OSAS tipleri klinik ve polisomnografik olarak karşılaştırılarak incelenmiş, OSAS klinik tiplerini birbirinden ayıran faktörlerin varlığı araştırılmıştır. Bunun yanında, OSAS klinik

tipleri için literatürde iki farklı tanımlama mevcuttur. Bunlar çalışmamızda “geniş tanımlama” ve “dar tanımlama” olarak adlandırılmış olup, hastalar her iki tanımlamaya göre gruplandırılıp karşılaştırmalı analiz yapılarak, hangi tanımlamanın kullanılmasının daha faydalı olacağı ve hastalık prognozunu belirlemedeki değeri araştırılmıştır.

“Geniş tanımlama”lara göre OSAS klinik tiplerinin dağılımına bakıldığında sıklık sırasına göre; pozisyon ilişkili OSAS %37,9 (n=114), pozisyon ve uyku evresinden bağımsız (pür) OSAS %25,5 (n=97), REM + pozisyon ilişkili OSAS %24,7 (n=94) ve REM ilişkili OSAS %11,8 (n=45) oranında bulundu. Hastalar “dar tanımlama”lara göre (nonsupin-AHI ve/veya NREM-AHI’nin 5’ten küçük olma kriteri alınarak) yeniden gruplandırıldığında ise sıklık sırasına göre; pozisyon bağımlı OSAS %26,6 (n=101), pür OSAS %25,5 (n=97), pozisyon ile ağırlaşan OSAS %17,9 (n=68), REM + pozisyon ile ağırlaşan OSAS %10,5 (n=40), REM ile ağırlaşan OSAS %8,2 (n=31), REM + pozisyon ile bağımlı OSAS %6,8 (n=26) ve REM bağımlı OSAS %3,9 (n=15) oranında saptandı.

Pek çok yazar AHI>5 iken supin-AHI’nin nonsupin-AHI’nin 2 katından fazla olmasını pozisyonel OSAS olarak tanımlarken (8, 81), Mador ve arkadaşları buna nonsupin-AHI<5 kriterini ekleyerek alternatif bir tanımlama oluşturmuştur (65, 82). Bizim çalışmamızda ise; önce “geniş tanımlama” kullanılarak pozisyon ilişkili OSAS sıklığı 380 hastalık çalışma grubunda %37,9 olarak bulunmuştur, daha sonra nonsupin-AHI’nin 5’ten küçük olma kriteri göz önüne alınıp “dar tanımlama” kullanılarak pozisyon bağımlı OSAS oranı %26,6 olarak tespit edilmiştir. Richard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 120 OSAS’lı hastanın

%44,2'sinde OSAS pozisyonundan bağımsız, %55,8'inde pozisyon ilişkili olarak tespit edilmiştir (32). Oksenberg ve arkadaşlarının çalışmasında (supin RDI \geq 2*lateral RDI olarak hesaplandığında) pozisyonel uyku apne prevalansı %55,9 olarak bulunmuştur (8). Teerapraipruk ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında alınan 144 PSG değerlendirmesinin %66,7'si pozisyonel, %33,3'ü pozisyonundan bağımsız OSAS olarak saptanmıştır (76). Literatürdeki değişik çalışmalarda pozisyon bağımlılığı OSAS popülasyonunda %9-60 arasında değişen prevalansta bildirilmiştir. Bu değişkenliğin çalışmalardaki hasta sayılarının az olmasına ve çalışmaların değişik OSAS tipleri üstüne yapılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (84).

REM ilişkili OSAS prevalansı klinik çalışmalarda %10'dan %36'ya kadar değişkenlik göstermektedir (71, 78, 79, 83). Kutbay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 134 hafif OSAS'lı hasta alınmış, bu hastaların %59'unda REM ilişkili OSAS tespit edilmiştir (70). Bu oranın diğer çalışmalardan yüksek olması çalışmaya sadece hafif dereceli OSAS vakalarının alınmış olmasıyla açıklanabilir. Koo ve arkadaşlarının 1540 erişkin hastayı aldığı çalışmada REM bağımlı OSAS oranı tüm hasta grubunda %14,4; kadınlarda %24,5 ve erkeklerde %7,9 olarak bulunmuştur (71). Campos-Rodrigues ve arkadaşları 419 OSAS olgusunu aldıkları çalışmada REM ilişkili OSAS prevalansını önceki çalışmalarla benzer şekilde %32,9 olarak saptadıklarını bildirmişlerdir (74). Gillmann ve arkadaşları pozisyon ilişkili OSAS prevalansını REM ilişkili OSAS prevalansından 2 kat fazla saptamışlardır (75). Gupta ve arkadaşlarının 74 OSAS'lı hasta aldıkları çalışmalarında REM ilişkili OSAS oranı %27 bulunmuştur (77). Bizim

çalışmamızda 380 erişkin OSAS'lı olguda REM ilişkili OSAS oranı, “geniş tanımlama” kullanıldığında %11,8; “dar tanımlama” kullanıldığında ise %3,9 bulunmuştur. Bu oranlar literatürdeki değerlerin oldukça altında olmakla birlikte REM ilişkili OSAS'ın kadın OSAS popülasyonunda daha sık olduğu bilinmektedir (72, 73). Çalışmamızda REM ilişkili OSAS yüzdesinin düşük bulunması, çalışmaya alınan hastaların ancak 1/4'ünün kadın olmasıyla ve diğer çalışmalarda REM ilişkili OSAS için farklı tanımlama kriterlerinin alınmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Literatürde REM + pozisyon bağımlı OSAS'a değinen çok az sayıda çalışma mevcuttur. Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında REM bağımlı OSAS'ı olan hastaların %50'sinde aynı zamanda pozisyonel OSAS da saptanmıştır, yani REM + pozisyon bağımlı OSAS %13,5 oranında bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda ise REM + pozisyon bağımlı OSAS görülme oranı “geniş tanımlama” kullanıldığında %24,7; “dar tanımlama” kullanıldığında %6,8 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma olguları OSAS ağırlık derecelerine göre değerlendirildiğinde; hastaların %39,5'i (n=150) ağır dereceli, %33,2'si (n=126) orta dereceli, %27,4'ü (n=104) hafif dereceli OSAS hastası olarak tespit edilmiştir.

OSAS klinik tipleri için (“geniş tanımlama”lara göre değerlendirildiğinde) yapılan karşılaştırmalı analizlerde; pozisyon bağımlı OSAS grubunda boy ortalaması diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek (p=0,032), REM-AHİ (p<0,001) ve REM + supin AHİ (p<0,001) ise daha düşük bulunmuştur. Literatür

verileri ve bugün bilinen tedavi seçenekleri açısından pozisyon ilişkili OSAS'ın tanımlanması; pozisyondan bağımsız OSAS'a göre daha hafif olgular olması, ağız içi araç (AİA) ve pozisyon tedavisine daha iyi yanıt vermesi, oto-CPAP tedavisi uygulanabilmesi nedeniyle önemlidir (8-12). Daha önce yapılan çalışmalarda; pozisyondan bağımsız OSAS'lı hastalarla karşılaştırıldığında pozisyon ilişkili hastalar daha genç, büyük çoğunlukta erkek ve VKİ'leri daha düşük bulunmuştur (8-12, 32, 82, 85, 121). Yine elde edilen veriler pozisyonel OSAS'lı hastaların hastalık şiddetinin daha hafif olduğunu göstermektedir. Hastalık şiddeti ağırlaştıkça supin pozisyondaki apneler pozisyondan bağımsız apneler halini almaktadır. Bunu gösteren en önemli bulgu, VKİ arttıkça pozisyon bağımlı OSAS sıklığının düşüş göstermesidir (122). Pozisyon bağımlı OSAS hastalarının araştırıldığı çalışmalarda yapılan çok değişkenli analizler uykuda vücut pozisyonunun uyku evresine göre OSAS ağırlığı, toplam AHİ ve minimum SpO₂ üstünde daha büyük etkisi olduğu sonucuna ulaşmıştır, pozisyonel hastalarda toplam AHİ değeri pozisyondan bağımsız gruba göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur (75). Joosten ve arkadaşlarının çalışmasında pozisyon bağımlı OSAS'ı olan hastaların yaş ve VKİ'leri daha düşük saptanmıştır (71). Pozisyon ilişkili OSAS-uykululuk ilişkisinin sunulduğu yayınlardan birinde pozisyonel OSAS'lı hastalar diğer OSAS'lılara göre subjektif olarak daha uykulu (85), başka bir çalışmada ise daha az uykulu olma eğiliminde bulunmuştur (8). Mador ve arkadaşlarının raporunda pozisyon bağımlı OSAS hastalarında yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve ESS açısından pozisyondan bağımsız hastalarla karşılaştırıldığında fark bulunmamıştır (82). Başka bir çalışmada ise pozisyon ilişkili OSAS grubunda gündüz aşırı uyku

hali objektif ve subjektif ölçümlerle, pozisyon bağımsız hastalara göre daha az saptanmıştır (8). Bizim çalışmamızda ise pozisyon bağımlı OSAS grubu kilo, VKİ, ESS, toplam AHİ ve SpO₂ düzeyleri açısından diğer klinik tiplerden ayrılmamıştır. Diğer çalışmalarla benzer şekilde pozisyon ilişkili OSAS erkek hastalarda anlamlı şekilde daha sık izlenmiş (p=0,01), erkek hastaların hemen hemen yarısında pozisyon ilişkili OSAS saptanmıştır (%42,1). Ancak diğer çalışmaların aksine; hastalar 50 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, 50 yaş üstü grupta pozisyon ilişkili OSAS oranı daha yüksek bulunmuştur (%44,1 ve %31,4) (p=0,049).

Uykunun REM evresinde hipoksi ve hiperkapniye medüller duyarlılık azalır ve sonuçta REM uykusunda solunumsal olaylar ve oksijen desatürasyonu daha çok olur (78, 79). Ancak REM ve NREM uykuda AHİ farkı bulunmayan çalışmalar da mevcuttur (123, 124). Uyku evrelerinde SpO₂ değerleri karşılaştırıldığında, REM uykusunda SpO₂ değerlerinde değişim daha büyük ve minimum SpO₂ daha düşük olma eğilimindedir (125, 126). Peregrim ve arkadaşları, REM uykusu sırasında obstrüktif apne sürelerini daha uzun ve ortalama SpO₂ değerlerinin de daha düşük olduğunu bulmuşlardır (127). Çoğu çalışma REM ilişkili OSAS'ın daha genç kişilerde, kadınlarda, çocuklarda ve ağır OSAS'a göre hafif-orta OSAS'ta daha sık görüldüğünü bildirmiştir (71, 72, 78-80). OSAS'lı çocuklarda (0-18 yaş) yapılan bir çalışmada NREM predominansı yaşla, arousal indeksiyle ve SpO₂ ile pozitif ilişkili bulunmuş, OSAS'ın çocukluk çağında büyük oranda REM ilişkili olduğu bildirilmiştir (128). Yaş ve kilo artışıyla uyku evresinden bağımsız OSAS prevalansının artması REM ilişkili

OSAS'ın kadın ve gençlerde OSAS'ın başlangıç şekli olabileceğini düşündürmektedir (79, 129). Kutbay ve arkadaşları 134 hafif OSAS'lı hasta ile yaptıkları çalışmada, yaş ortalamasını REM ilişkili OSAS grubunda anlamlı şekilde daha düşük saptamıştır (70). Kadın apneiklerde REM ilişkili OSAS erkeklere göre anlamlı şekilde daha yüksek sıklıkta görülmektedir. Genç kadınlarda (premenopozal ve postmenopozal ayrımı için 55 yaş eşik değer olarak belirlendiğinde) REM ilişkili OSAS yaşlı kadınlara göre daha sık görülmektedir (71). Başka bir çalışmada da kadınlarda REM-AHI NREM-AHI'den anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş, ancak erkekler için böyle bir fark saptanmamıştır (127). Conwell ve arkadaşlarının çalışmasında REM ilişkili OSAS kadınlarda (%78 ve %48) ($p<0,001$), gençlerde ($p<0,001$) ve Afrika kökenli Amerikalılarda ($p<0,008$) daha sık bulunmuştur (130). Berry ve Foster'in yaptığı araştırmanın sonuçlarında REM ilişkili OSAS daha çok hafif-orta OSAS olgularında bulunmuş, cinsiyetler arası prevalans farklılığı ve gündüz uykululuğunda artış saptanmamıştır (131). Toplum tabanlı Uyku-Kalp Sağlığı Çalışması'nda (Sleep Heart Health Study), NREM-AHI'ye göre düzeltildikten sonra, REM-AHI'nin gündüz aşırı uyku hali ve yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (132). Koo ve arkadaşlarının yayınında REM ilişkili OSAS'ı olan kadın hastaların erkeklere göre daha yaşlı, daha obez, boyun çevrelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (71). Oksenberg ve arkadaşlarının çalışmasında REM ilişkili grupta uyku evresinden bağımsız gruba göre OSAS daha hafif saptanmış, çalışmadaki hastaların çoğunun erkek olmasına rağmen REM ilişkili OSAS kadınlarda daha sık bulunmuştur. Hastalar evreden bağımsız OSAS grubuna göre daha genç

bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (72). Punjabi ve arkadaşları, hastaları AHİ düzeyine göre gruplandırmış, REM-AHİ'nin NREM-AHİ'den anlamlı şekilde yüksek olduğu tek grubun AHİ düzeyi 30'un altında (hafif-orta OSAS) olan hasta grubu olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada REM ilişkili OSAS'ta gündüz aşırı uyku hali ile ilişki saptanmamıştır (133). İki ayrı klinik çalışmada ise REM ilişkili OSAS, subjektif ve objektif ölçülen aşırı uyku hali ile ilişkili bulunmuştur (78, 134). Gupta ve arkadaşları REM ilişkili OSAS grubunun daha genç, bu grupta toplam uyku süresinin daha uzun, REM latansının daha kısa; lateral, supin, NREM ve toplam AHİ'nin; toplam ve NREM desatürasyon indeksinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilginç olarak REM-AHİ ve REM desatürasyon indeksi açısından iki grup arasında fark bulunmamış, hastaların demografik özellikleri yönünden de iki grup benzer bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda ise beklendiği üzere REM-AHİ düzeyi REM ilişkili OSAS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, ancak diğer demografik veya polisomnografik parametreler yönünden fark saptanmamıştır.

Joosten ve arkadaşlarının çalışmasında ilk kez REM + pozisyon bağımlı OSAS hastalarının demografik ve polisomnografik özelliklerine değinilmiş, bu grupta yaş ve VKİ REM ilişkili gruba göre daha düşük, pozisyon ilişkili gruba göre ise daha yüksek bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda REM + pozisyon ilişkili OSAS grubunda yaş ($p=0,043$), toplam AHİ ($p<0,001$), apne indeksi ($p<0,001$) ve hipopne indeksi ($p=0,016$) diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır. Dolayısıyla REM + pozisyon ilişkili OSAS'ın genç ve hafif dereceli OSAS hastalarının patolojisi olduğu düşünülmektedir.

Literatürde pür OSAS'la ilgili çok veri bulunmamaktadır. Pozisyon ve uyku evresinden bağımsız şekilde OSAS'ı olan hastalar çalışmamızda pür OSAS adıyla gruplandırılmıştır. Pür OSAS grubunda kilo ($p=0,02$), VKİ ($p<0,001$), boyun çevresi ($p=0,007$), ESS ($p=0,006$), arousal indeksi ($p<0,001$), toplam AHİ ($p<0,001$), apne indeksi ($p<0,001$) ve desatürasyon yüzdesi ($p<0,001$) diğer klinik tiplere göre anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir. N3 evre uyku yüzdesi, REM uyku yüzdesi, ortalama SpO₂ ve minimum SpO₂ ise diğer gruplardan daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Literatürde bu konuya değinen tek çalışmada Joosten ve arkadaşları bu grubu intermittan OSAS olarak isimlendirmiş, bu grupta çalışmamızla benzer şekilde toplam AHİ değeri diğer gruplara göre daha yüksek saptanmış, ancak uyku etkinliği daha düşük ve uyku evreleri diğer gruplarla benzer bulunmuştur (85). Çalışmamızda pozisyon ve uyku evresinden bağımsız (pür) OSAS'lı hastaların daha kilolu, boyun çevresi daha büyük, daha uykulu, oksijenizasyonu daha bozuk ve daha ağır dereceli olgular olduğu sonucuna varılmıştır.

Sigara içimi OSAS risk faktörleri arasında yer almaktadır (1). Çalışmamızda sigara alışkanlığının OSAS klinik tipleriyle anlamlı ilişkisi saptanmamış; ancak sigara-OSAS ağırlığı ilişkisine bakıldığında, sigara içen grupta ağır OSAS sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (%50,9) ($p=0,017$). Sigara kullanımı OSAS'ın hem risk, hem de ağırlaştırıcı faktörü olarak göze çarpmaktadır.

Bu çalışmada diyabetes mellitus haricinde hiçbir komorbiditede OSAS klinik tipleriyle anlamlı ilişki bulunmamıştır. DM'si olan hastalarda pür OSAS daha sık izlenmiştir (%52,2) ($p=0,024$). İstatistiksel anlamlılık içermemekle birlikte tüm

komorbiditelerde pozisyon ilişkili OSAS görülme sıklığı daha yüksek olma eğilimindedir. Grimaldi ve arkadaşlarının 115 hastalık kohort çalışmasında yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda REM-AHI, bağımsız olarak HbA1c artışı ile ilişkili bulunmuş ($p=0,008$), NREM-AHI ile böyle bir ilişki saptanmamıştır (120). Conwell ve arkadaşlarının raporunda ise Tip 2 DM ve hipertansiyonun uyku evresinden bağımsız OSAS'ta daha sık görüldüğü belirtilmiştir (130). OSAS-diyabet ilişkisi için kesin bir neden-sonuç ilişkisi kurulamamaktadır; OSAS'ın da diyabete neden olabileceği, orta-ağır OSAS'ta yeni tanı DM gelişiminin OSAS olmayan hastalardan daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (132).

Komorbiditelerin OSAS ağırlığıyla ilişkisine bakıldığında komorbidite varlığı OSAS ağırlığı üstünde etkili bulunmuştur. Komorbiditesi olan hastalarda ağır dereceli OSAS görülme sıklığı anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış (%51,3) ($p=0,003$) olup; tek tek komorbiditeler incelendiğinde üst solunum yolu patolojisi ($p=0,009$), diyabetes mellitus ($p=0,011$), hipertansiyon ($p=0,005$), GÖRH ($p=0,008$) varlığında ağır OSAS sıklığı daha yüksek izlenmiştir.

Itasaka ve arkadaşlarının 257 hastayı değerlendirdiği çalışmada obezite artışı ile AHI, intraözofageal basınç ve minimum SpO₂ kötüleşmiştir (135). Muraki ve arkadaşlarının çalışmasında da 102 hastadan ağır OSAS'lı olan grupta VKİ anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (136). Çalışmamızda demografik özelliklerden yaş ($p=0,035$), kilo ($p<0,001$) ve literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde VKİ ($p<0,001$) arttıkça ağır OSAS sıklığında anlamlı olarak artış saptanmıştır.

Bu çalışmada OSAS'ı ağırlaştırıcı faktörler yaş, kilo, VKİ, sigara kullanımı, komorbidite varlığı, ÜSY patolojileri, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve GÖRH olarak bulunmuştur.

OSAS olguları “dar tanımlama”lara göre (nonsupin-AHİ ve/veya NREM-AHİ'nin 5'ten küçük olma kriteri de alınarak) tekrar gruplandırıldığında yapılan karşılaştırmalı analizlere göre gruplar arasında yaş, yaş grupları, toplam uyku süresi, uyku latansı, uyku yeterliliği, uyanıklık SpO₂, sigara kullanımı ve komorbiditeler açısından fark saptanmamıştır. Diğer parametreler için pek çok istatistiksel anlamlı farklılık bulunmakla birlikte klinik olarak saptadığımız en önemli sonuç; REM ile ağırlaşan, supin pozisyon ile ağırlaşan, REM + pozisyon ile ağırlaşan gruplarda; toplam AHİ, apne indeksi, hipopne indeksi, minimum SpO₂ ve desatürasyon yüzdesinin REM-bağımlı, pozisyon bağımlı, REM + pozisyon bağımlı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü oluşudur (p<0,005). Bu farklılık hastalığın ağırlık ve olası komplikasyonları üstüne etkisi ile değerlendirildiğinde, pozisyonel ve/veya REM ilişkili OSAS olgularının “pozisyon ve/veya REM bağımlı” ve “pozisyon ve/veya REM ile ağırlaşan” olarak ayrı gruplandırılmasının hastalığın prognozunu öngörmede faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

6. SONUÇ

ICSD-3 ve daha önceki uyku bozuklukları sınıflamalarında OSAS için alt gruplar yer almasa da yapılan çalışmalarla; pozisyon ilişkili, REM ilişkili, hem REM hem pozisyon ilişkili, pozisyon ve uyku evresinden bağımsız OSAS'lı hasta grupları olduğu, bu grupların klinik ve terapötik açıdan farklılık gösterdiği bildirilmiştir.

1) Çalışmamızda OSAS'ı ağırlaştırıcı faktörler yaş, kilo, VKİ, sigara kullanımı, komorbidite varlığı, ÜSY patolojileri, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve GÖRH olarak saptanmıştır.

2) OSAS'lı hastalar pozisyon ve REM uyku evresi ile ilişkili olup olmamalarına göre ayrılarak klinik ve polisomnografik olarak incelenerek karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalı analiz sonuçlarımıza göre OSAS'ın pozisyon ile ilişkisi yaşlı ve erkek olguların, REM + pozisyon ile ilişkisi genç ve hafif dereceli olguların, pozisyon ve REM ile ilişkili olmaması ise kilolu, daha uyukulu, oksijenizasyonu bozuk ve ağır dereceli olguların özelliği olarak bulunmuştur.

3) Çalışmamız, OSAS hastalarını hem "dar tanımlama"lara, hem de "geniş tanımlama"lara göre gruplandırarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmanın istatistiksel analizleri sonucunda REM ile ağırlaşan, supin pozisyon ile ağırlaşan, REM + pozisyon ile ağırlaşan gruplarda; toplam AHI, apne indeksi, hipopne indeksi, minimum SpO₂ ve desatürasyon yüzdesi REM bağımlı, pozisyon bağımlı, REM + pozisyon bağımlı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü saptanmıştır (p<0,005). Bu farklılık hastalığın ağırlık ve olası

komplasyonları üstüne etkisi ile değeriendirildiğinde, pozisyonel ve/veya REM ilişkili OSAS olgularının “pozisyon ve/veya REM bağımlı” ve “pozisyon ve/veya REM ile ağırlaşan” olarak ayrı gruplandırılmasının hastalığın prognozunu öngörmeye faydalı olacağı kanısına varılmıştır.

4) OSAS tipleri ve özellikleri konusunda yeterli sayıda olgu ile yapılan çok sayıda çalışma ve küme analizlerine ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) olan hastalar uyku bozukluğuna bağlı semptomlarla başvurabileceği gibi; kardiyak aritmiler, myokard infarktüsü, serebrovasküler olay, pulmoner hipertansiyon ve ani ölüme varan sistemik semptom ve sonuçlarla da karşımıza çıkabilmektedir. Bu özellikleriyle OSAS, toplum sağlığında önemli yere sahiptir. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında AASM kriterleri esas alınmaktadır. AASM sınıflamasında OSAS için alt gruplar yer almasa da; yapılan çalışmalarda pozisyon ilişkili, REM ilişkili, hem REM hem pozisyon ilişkili, pozisyon ve uyku evresinden bağımsız OSAS'lı hasta grupları olduğu saptanmıştır. Literatürde bu alt grupları inceleyen çalışma sayısı azdır. OSAS klinik tipleri için literatürde iki farklı tanımlama mevcuttur. Bunlar çalışmamızda geniş tanımlama ve dar tanımlama olarak adlandırılmış, çalışma örneklemindeki tüm OSAS tipleri (olası alt grupları geniş tanımlamaya göre; REM ilişkili, pozisyon ilişkili, REM + pozisyon ilişkili, uyku evresi ve pozisyondan bağımsız -pür- OSAS; dar tanımlamaya göre REM bağımlı, REM ile ağırlaşan, pozisyon bağımlı, pozisyon ile ağırlaşan, REM + pozisyon bağımlı, REM + pozisyon ile ağırlaşan, pür OSAS) klinik ve polisomnografik parametreler yönünden karşılaştırılmış, bu grupları birbirinden ayıran faktörler ve hangi tanımlamanın kullanılmasının daha faydalı olacağı ve hastalık prognozunu belirlemedeki değeri araştırılmıştır.

Çalışmamız, arşiv taraması ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Eylül 2012 – Ekim 2014 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde uykuda solunum bozukluğu

öntanısıyla tüm gece polisomnografi (PSG) yapılan hastaların PSG raporları incelenerek, AASM kriterlerine göre OSAS tanısı alan 280’i erkek (%73,7), 100’ü kadın (%26,3) olmak üzere toplam 380 erişkin OSAS’lı hasta çalışmaya dahil edilmiştir. OSAS’ı ağırlaştırıcı faktörler yaş, kilo, VKİ, sigara kullanımı, komorbidite varlığı, ÜSY patolojileri, tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon ve GÖRH olarak saptanmıştır. Karşılaştırmalı analiz sonuçlarımıza göre OSAS’ın pozisyon ile ilişkisi yaşlı ve erkek olguların, REM + pozisyon ile ilişkisi genç ve hafif dereceli olguların, pozisyon ve uyku evresi ile ilişkili olmaması ise kilolu, daha uyukulu, oksijenizasyonu bozuk ve ağır dereceli olguların özelliği olarak bulunmuştur. REM ile ağırlaşan, supin pozisyon ile ağırlaşan, REM + pozisyon ile ağırlaşan gruplarda; toplam AHİ, apne indeksi, hipopne indeksi, minimum SpO₂ ve desatürasyon yüzdesi REM bağımlı, pozisyon bağımlı, REM + pozisyon bağımlı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kötü saptanmıştır (p<0,005). Bu farklılık hastalığın ağırlık ve olası komplikasyonları üstüne etkisi ile değerlendirildiğinde, pozisyonel ve/veya REM ilişkili OSAS olgularının “pozisyon ve/veya REM bağımlı” ve “pozisyon ve/veya REM ile ağırlaşan” olarak ayrı gruplandırılmasının hastalığın prognozunu öngörmede faydalı olacağı kanısına varılmıştır. Çalışmamız, OSAS hastalarını hem dar hem geniş tanımlamalara göre gruplandırarak karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu konuda daha çok hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. SUMMARY

Patients who have obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may admit with both symptoms related to sleep disorder and systemic symptoms such as cardiac arrhythmias, myocardial infarction, cerebrovascular accident, pulmonary hypertension, and even sudden death. So, OSAS is an important public health problem. Internationally, AASM criteria are used to classify sleep disorders. In AASM classification, OSAS has no subgroups; but there are evidenced patients groups who have position related, REM related, both REM and position related, and REM or position unrelated OSAS in the literature. The number of the studies investigating these subgroups is low. There are two definitions for clinical OSAS types. These are named as loose definition and strict definition in our study, and all types of OSAS (probable subgroups due to loose definition: REM related, position related, REM + position related, REM and position unrelated –pure-OSAS; due to strict definition: REM dependent OSAS, OSAS aggravated by REM, position dependent OSAS, OSAS aggravated by position, REM + position dependent OSAS, OSAS aggravated by REM + position and pure OSAS) are compared with each other for clinical and polysomnographic parameters. The factors differing these groups, and the definition which is more beneficial to use and also prognostic value are investigated.

Our study was done retrospectively with archive search. Polysomnography (PSG) reports of the patients who had PSG in Gazi University Pulmonology Department Sleep Disorders Center between September 2012-October 2014 were investigated. 380 patients (280 male -%73,7; 100 female-%26,3) who were

diagnosed as OSAS due to AASM criteria were included in the study. The factors aggravating OSAS were found as age, weight, BMI, smoking, having comorbidity, upper airway pathologies, type 2 diabetes mellitus, hypertension and GERD. According to our comparable analysis results; position-OSAS relation is property of old male patients, (REM + position)-OSAS relation is property of young and mild cases, independence from both REM and position is property of more weighty, more sleepy, disoxygenated and severe cases. In OSAS aggravated by REM, position, REM + position; total AHI, apnea index, hypopnea index, minimum SpO₂ and desaturation percentage are found statistically worse than REM dependent, position dependent and REM + position dependent OSAS patients ($p < 0,005$). When evaluated with its effect on disease severity and complications, this difference makes us think that it is useful to predict the prognosis of the disease when position and/or REM related OSAS cases are grouped separately as “position and/or REM dependent” and “aggravated by position and/or REM”. Our study is the first investigation comparing OSAS patients due to both loose and strict definitions. More studies including large number of cases are needed in this field.

9. KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Toraks Dergisi 2012; 13 (Ek 1): 33-35.
2. Yim S, Jordan AS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, clinical presentation, diagnosis and treatment. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK, editors. Sleep Apnea – Current diagnosis and treatment. Basel, Karger, 2006; 35:118-36.
3. Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. Chest 1988; 93: 678-83.
4. Richard W, Kox D, Den Herder C, Laman M, Van Tinteren H. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. Eur Arch Otolaryngol 2006; 263: 946-50.
5. 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: 1230-35.
6. American Academy of Sleep Medicine ICSD-3. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and coding manual, Ed. 3, AASM, 2014.
7. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. Sleep 1984; 7: 110-4.
8. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic,

- nocturnal polisomnographic and multipl sleep latency test data. *Chest* 1997; 112: 629-39.
9. Marklund M, Persson M, Franklin K. Treatment success with mandibular advancement device is related to supine-dependent sleep apnea. 1998; 114 (6): 1630-5.
 10. Cartwright RD, Lloyd S, Lilie J, Kravitz H. Sleep position training for sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Sleep* 1985; 8: 87-94.
 11. Skinner M, Kingshott R, Filsell S, Taylor DR. Efficacy of the tennis ball technique versus nCPAP in the management of position-dependent OSAS. *Respirology* 2008; 13: 708-15.
 12. Oksenberg A, Silverberg D, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1999; 116: 1000-6.
 13. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (4): 343-348.
 14. Rosenthal L. Uyku sırasında fizyolojik süreçler. In: Lee-Chiong TL, editors. *Uyku Tıbbının Esasları* Wiley-Blackwell 2009, Atlas Kitapçılık 2012; 11-13.
 15. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberk Toraks* 1998; 46 (2): 187-92.
 16. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008; 1 (1): 5-10.

17. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages in human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service, VLCA, 1965.
18. Iber C, Ancoli IS, Chesson AL, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. , Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
19. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. J Clin Sleep Med 2012; 8: 597-619.
20. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 13-23.
21. Köktürk O. Uygunun izlenmesi (1). Normal uyku. Tüberk Toraks 1999; 47: 372-80.
22. Rama AN, Cho SC, Kushida CA. Normal insanda uyku. In: Lee-Chiong TL, editors. Uyku Tıbbının Esasları Wiley-Blackwell 2009, Atlas Kitapçılık 2012; 1-4.
23. Güven SF. Solunum kayıtlarının skorlanması. Solunum 2013; 15(2): 30-4.
24. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-43.

25. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (epidemiyoloji ve klinik bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1 (1): 40-45.
26. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155 (1): 186-192.
27. Kendzerska T, Mollayeva T, Gershon AS, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G. Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: a systematic review. Sleep Medicine Reviews 2014; 18: 49-59.
28. Köktürk O, Tatlıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberk Toraks 1997; 45 (1): 7-11.
29. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure – a prospective study. Chest 1999; 115: 123-9.
30. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, et al. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Chest 2002; 122: 861-5.
31. Gonçalves MA, Paiva T, Ramos E, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome, sleepiness, and quality of life. Chest 2004; 125: 2091-6.

32. Richard W, Kox D, Den Herder C, Laman M, Van Tinteren H. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otolaryngol* 2006; 263: 946-50.
33. Owens R, Wellman A, Malhotra A. The chicken-or-egg debate in OSA pathogenesis. *Sleep* 2009; 32: 1255-6.
34. İnönü Köseoğlu H, Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T, Etikan İ. The importance of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Turk Toraks Derg* 2014; 15: 23-6.
35. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberk Toraks* 1998; 46 (3): 288-300.
36. Lee RW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33 (8): 1075-80.
37. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000; 110: 1689-93.
38. Tamura R, Ono T, Sato M, Hasegawa M, Moriyama K, Araki K. Association between positional changes in laboratory values and severity in subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *J Med Dent Sci* 2010; 57: 147-54.
39. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressure

- of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 260-5.
40. Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 1009-15.
41. 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; 1617-37.
42. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 194; 344 (Sep. 3): 653-5.
43. Cistulli PA, Sullivan CE. Pathophysiology of sleep apnea. *Lung Biology in Health and Diseases* 1994; 71: 405-47.
44. Garg R, Singh A, Prasad R, Saheer S, Jabeed P, Verma R. A comparative study on clinical and polysomnographic pattern of obstructive sleep apnea among obese and non-obese subjects. *Ann Thoracic Med* 2012; 7: 26-30.
45. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath* 2003; 7 (1): 25-9.
46. Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, Stefano A, Giliberti T, et al. Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity. *Eur J Clin Investig* 2003; 33 (12): 1084-9.

47. Kanbay A, Ulukavak Çiftçi T, Köktürk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *Turk J Med Sci* 2009; 39 (2): 161-6.
48. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 2003; 254: 32-44.
49. Lam JCM, Lam B, Lam C, Fong D, Wang JKL, et al. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome in community-based Chinese adults in Hong Kong. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 980-7.
50. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA* 2015; 313 (2): 156-64.
51. Elliott AR, Shea SA, Dijk DJ, Wyatt JK, Riel E, et al. Microgravity reduces sleep-disordered breathing in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 478-85.
52. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50: 31-50.
53. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005; 589-93.
54. Vaughn BV, D’Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005; 594-601.

55. Anch MA, et al. The science of sleep. In: Anch MA, et al, eds. Sleep: A scientific perspective. New Jersey: Prentice Hall, 1998; 1-21.
56. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? *Sleep* 2008; 31: 1127-32.
57. Feng J, He QY, Zhang XL, Chen BY. Sleep Breath Disorder Group, Society of Respiratory Medicine. Epworth Sleepiness Scale may be an indicator for blood pressure profile and prevalence of coronary artery disease and cerebrovascular disease in patients with sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 31-40.
58. Barcelo A, Barbe F, de la Pena M, Martinez P, Soriano JB, et al. Insulin resistance and daytime sleepiness in patients with sleep apnoea. *Thorax* 2008; 63: 946-50.
59. Nena E, Steiropoulos P, Papanas N, Tsara V, Fitili C, et al. Sleepiness as a marker of glucose deregulation in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 181-6.
60. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, et al. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep* 2011; 34: 435-42.
61. Wang Q, Zhang C, Jia P, Zhang J, Feng L, et al. The association between the phenotype of excessive daytime sleepiness and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Int J Med Sci* 2014; 11 (7): 713-20.

62. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-5.
63. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holly JC, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2014; 161: 210-20.
64. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). *Polisomnografi. Tüberk Toraks* 1999; 47: 499-511.
65. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Toraks Dergisi* 2012; 13 (Ek 1): 36-40.
66. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. *Toraks Dergisi* 2012; 13 (Ek 1): 1-4.
67. Chesson AL Jr, Berry RB, Pack A. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep* 2003; 26: 907-13.
68. Parra O, Montserrat JM. Home studies for diagnosing sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Pulm Med* 2003; 10: 162-9.
69. Blackman A, McGregor C, Dales R, Driver HS, Dumov I, et al; Canadian Sleep Society; Canadian Thoracic Society. Canadian Sleep Society/Canadian Thoracic Society position paper on the use of portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea/hypopnea in adults. *Can Respir J* 2010; 17 (5): 229-32.

70. Kutbay H, Elik Z, Akkoyunlu ME, Bostanlı P, Bayram M, et al. Hafif obstrüktif uyku apneli hastalarda REM ile ilişkili obstrüktif uyku apne sıklığı ve özellikleri. *Tuberk Toraks* 2013; 61 (4): 283-7.
71. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2008; 12: 259-64.
72. O'Connor C, Thornley K, Hanly P. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-72.
73. Juvelekian G, Golish J. Prevalence and characteristics of rapid eye movement related obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003; 124 (4_MeetingAbstracts):73S.
74. Campos-Rodriguez F, Fernandez-Palacin A, Reyes Nunes N, Angela Reina-Gonzalez. Características clínicas y polisomnográficas del síndrome de apneas durante el sueño localizado en la fase REM. *Arch Bronconeumol* 2009; 45: 330-4.
75. Gillman A, Roebuck T, Ho S, Van Braak E, Naughton MT. Comparison of supine-only and REM-only obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine* 2012; 13: 875-8.
76. Teerapraipruk B, Chirakalwasan N, Simon R, Hirunwiwatkul P, Jaimchariyatam N, et al. Clinical and polysomnographic data of positional sleep apnea and its predictors. *Sleep Breath* 2012; 16: 1167-72.

77. Gupta R, Lahan V, Sindhwani G. Sleep-stage-independent obstructive sleep apnea: an unidentified group? *Neurol Sci* 2013; 34: 1543-50.
78. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochal T, Sforza E. Rapid eye movement related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest* 2005; 128: 3350-7.
79. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest* 2008; 134: 1156-61.
80. Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 682-6.
81. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7: 110-4.
82. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe AR, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients under-going polysomnography. *Chest* 2005; 128: 2130-7.
83. Resta O, Carpanano GE, Lacedonia D, Di Gioia G, Giliberti T, et al. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Respir Med* 2005; 99: 91-6.
84. Oksenberg A, Silverberg DS. The effect of body posture on sleep-related breathing disorders: facts and therapeutic implications. *Sleep Medicine Reviews* 1998; 2 (3): 139-62.

85. Joosten SA, Hamza K, Sands S, Turton A, Berger P, Hamilton G. Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology* 2012; 17: 99-107.
86. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnea. *Indian J Med Res* 2010; 131: 236-44.
87. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozuklukları. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberk Toraks* 2002; 50 (1): 119-24.
88. Chang CL, Marshall NS, Yee BJ, Grunstein RR. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Respir Society Monograph* 2010; 50: 302-20.
89. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
90. Chan AS, Lee RW, Cistuli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 179-84.
91. Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. *Toraks Dergisi* 2012; 13 (Ek 1): 44-9.
92. Grunstein RR. Sleep-related breathing disorders. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 1106-13.

93. McMahon JP, Foresman BH, Chisholm RC. The influence of CPAP or neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. A systematic review. *WMJ* 2003; 102: 36-43.
94. Strohl K, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and OSA. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 555-8.
95. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 969-75.
96. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010; 31: 187-201.
97. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by CPAP applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-5.
98. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-71.
99. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AL, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 887-95.
100. Karasulu AL. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif hava yolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics* 2008; 1 (1): 90-101.

101. Lindberg EJ, Janson C, Svardsudd K, Gislason T, Hetta J, Boman G. Increased mortality among sleep snorers: a prospective population based study. *Thorax* 1998; 53: 631-7.
102. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
103. Reynolds CF 3rd, Kupfer DJ, McEachran AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 287-90.
104. Naegele B, Pepin JL, Levy P, Bonnet C, Pellat J, Feuerstein C. Cognitive executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) after CPAP treatment. *Sleep* 1998; 21: 392-7.
105. Barbe F, Pericas J, Munoz A, Findley L, Anto JM, Agusti AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
106. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 502-7.
107. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hia KM, Young T. Longitudinal association of sleep related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1709-15.

108. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 1829-36.
109. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
110. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-41.
111. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-6.
112. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *J Am Med Assoc* 2003; 290: 1906-14.
113. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Demirtas S, Gulbahar O, Bukan N. Consequences of hypoxia-reoxygenation phenomena in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Saudi Med* 2011; 31 (1): 14-8.
114. Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Sada-Ovalle I, Meza-Vargas MS. Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea. *Rev Invest Clin* 2008; 60: 502-16.

115. Bayram NA, Diker E. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiac arrhythmias. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008; 36: 44-50.
116. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (7): 610-6.
117. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study. *PloS Med* 2014; 11: e1001599.
118. Bertisch S, Gottlieb DJ, Quan SF, Punjabi NM, Redline SS. Obstructive sleep apnea and incident stroke: sleep heart health 14-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: A6361.
119. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190 (2): 218-25.
120. Grimaldi D, Beccuti G, Touma C, Van Cauter E, Mokhlesi B. Association of obstructive sleep apnea in rapid eye movement sleep with reduced glycemic control in type 2 diabetes: therapeutic implications. *Diabetes Care* 2014; 37: 355-63.
121. Pevernagie DA, Shepard Jr JW. Relations between sleep stage, posture and effective nasal CPAP levels in OSA. *Sleep* 1992; 15: 162-67.
122. Guven SF, Ciftci B, Lakadamyali H, Ciftci TU. The high dependency of supine position in obstructive sleep apnea. *Saudi Med* 2013; 34: 147-52.

123. Boudewyns A, Punjabi N, Van de Heyning PH, De Backer WA, O'Donnell CP, et al. Abbreviated method for assessing upper airway function in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 1031-41.
124. Loadsman JA, Wilcox I. Is obstructive sleep apnoea a rapid eye movement-predominant phenomenon? *Br J Anaesth* 2000; 85: 354-8.
125. Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 87: 432-6.
126. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM. Ear oximetry to detect apnea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. *Chest* 1986; 89: 533-9.
127. Peregrim I, Gresova S, Pallayova M, Fulton BL, Stimmelova J, et al. Does obstructive sleep apnea worsen during REM sleep? *Physiol Res* 2013; 62: 569-75.
128. Verginis N, Jolley D, Horne RSC, Davey MJ, Nixon GM. Sleep state distribution of obstructive events in children: is obstructive sleep apnoea really a rapid eye movement sleep-related condition? *J Sleep Res* 2009; 18: 411-14.
129. Lakadamyalı H, Fırat Güven S, Çiftçi B, Öner Eyüboğlu F. Rapid eye movement related obstructive sleep apnea syndrome: antropometric and polysomnographic findings. *Tuberk Toraks* 2012; 60: 13-9.

130. Conwell W, Patel B, Doeing D, Pamidi S, Knutson KL, et al. Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Breath* 2012; 16 (2): 519-26.
131. Berry RB, Foster R. Obstructive sleep apnea hypopnea syndromes: Definitions, epidemiology, diagnosis, and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (Eds). *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005. 254-77.
132. Chami HA, Baldwin CM, Silverman A, Zhang Y, Rapoport D, et al. Sleepiness, quality of life, and sleep maintenance in REM versus non-REM sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 997-1002.
133. Punjabi NM, Bandeen-Roche K, Marx JJ, Smith PL, Schwartz AR. The association between daytime sleepiness and sleep-disordered breathing in NREM and REM sleep. *Sleep* 2002; 25: 307-14.
134. Kass JE, Akers SM, Bartter TC, Pratter MR. Rapid-eye-movement-specific sleep-disordered breathing: a possible cause of excessive daytime sleepiness. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(1): 167-9.
135. Itasaka Y, Miyazaki S, Ishikawa K, Togawa K. The influence of sleep position and obesity on sleep apnea. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; 54: 340-1.
136. Muraki M, Kitaguchi S, Ichihashi H, Haraguchi R, Iwanaga T, et al. Apnoea-hypopnea index during rapid eye movement and non-rapid eye

movement sleep in obstructive sleep apnoea. *J Int Med Res* 2008; 36: 906-13.