

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU (OUAS) OLAN HASTALARDA
MİYOPATİNİN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan ÇORAKÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fikret ÇINAR

ZONGULDAK

2010

T.C.
ZONGULDAK KARAELMAS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU (OUAS) OLAN HASTALARDA
MİYOPATİNİN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Serkan ÇORAKÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Fikret ÇINAR

ZONGULDAK

2010

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) Olan Hastalarda Miyopatinin Biyokimyasal Belirteçleri İle Değerlendirilmesi

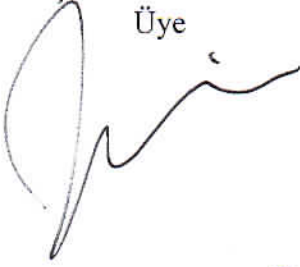
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Serkan ÇORAKÇI

Tez Savunma Tarihi: 14/06/2010

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Fikret ÇINAR

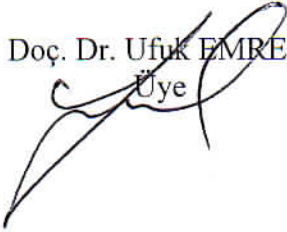

Doç. Dr. Fikret ÇINAR
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR
Üye

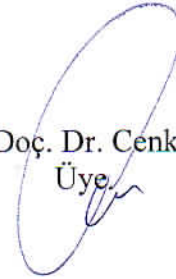



Doç. Dr. H. Bülent UÇAN
Üye

Doç. Dr. Ufuk EMRE
Üye



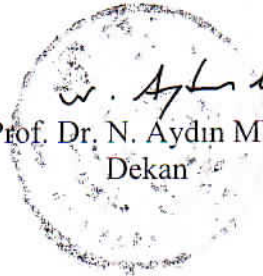
Yrd. Doç. Dr. Cenk EVREN
Üye



UYGUNDUR

14/06/2010


Prof. Dr. N. Aydın MÜNGAN
Dekan



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve becerisini hiçbir zaman esirgemeyip ufkumu açan, asistanlığını yapmış olmaktan her zaman gurur duyacağım değerli tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Fikret ÇINAR'a,

Çalışma hayatımda her zaman değerli desteklerini gördüğüm olumlu yönlendirmeleriyle bugüne gelmemde büyük emek sahibi olan değerli hocalarım, Doç. Dr. M. Birol UĞUR, Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞ, Yrd. Doç.Dr. Cenk EVREN'e,

Tezimin hazırlanmasındaki desteklerden ötürü Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr.Vildan SÜMBÜLOĞLU'na ve Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Murat CAN'a,

Hayatımın en önemli dönemlerinden birini paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşire ve personeline,

Tüm tıp eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanında hissettiğim değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Serkan ÇORAKÇI

Zonguldak, 2010

ÖZET

Çorakçı S., Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) Hastalarında Miyopatinin Biyokimyasal Belirteçler İle Değerlendirilmesi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Tezi, Zonguldak, 2010.

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Üst solunum yolu (ÜSY) kas aktivitesinin; uyku evresine, kemoreseptörlere ve intratorakal basınca göre niteliği değişir. Sağlıklı bireylerde koruma mekanizmaları uykuda ve uykusuzlukta ÜSY açıklığını korur. OUAS'lı hastalar dar bir ÜSY'na sahiptirler. Uyanıklık döneminde dar olan bu ÜSY açıklığını korumak için OUAS'lı hastalarda normal bireylere göre genioglossus ve tensör palatini kasında aktivite artışı gözlenir ve havayolu açık kalır. Uyku esnasında hava yolunu açık tutan bu nöromusküler kompensasyon kaybolur ve adale aktivitesi OUAS'ı olmayan kişilerdeki seviyeye döner. Sonuçta anatomik darlık ve nöromusküler kontrol kaybının bir arada bulunması havayolu kollapsına ve hava akımının durmasına neden olur. OUAS'da solunum ve iskelet kasları üzerine olan aralıklı hipoksemi ve mekanik stresin sonucunda bazı kas dokusu markerları (belirteç) yükselebilir. Çalışmamızda OUAS'lı hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerin sağlıklı kişilerle olan farklılıklarını belirlemeyi amaçladık. İlk aşamada OUAS'lu 54 hasta ile sağlıklı 54 kişinin kan tetkiklerinde Kreatin Kinaz (CK), Laktat Dehidrogenaz Enzimi (LDH) ve miyoglobin değerlerini inceledik. İkinci aşamada hasta grubunu kendi içinde yapılan tedavi seçeneğine göre iki gruba ayırarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda kan tetkiklerinde CK, LDH ve miyoglobin değerlerini inceledik. Çalışmamızda ilk aşamada yapılan incelemede hasta grubunda CK değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu, LDH ve miyoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. İkinci aşamada yapılan incelemede cerrahi tedavi yapılan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda yapılan incelemede CK, LDH ve miyoglobin kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptandı. Noninvaziv cihaz (CPAP) ile tedavisi yapılan grupta tedavi öncesi ve tedavinin başlangıcından 3 ay sonra yapılan incelemede CK ve miyoglobin kan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, LDH değerlerinin ise tedavi ile istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğü saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda OUAS'ın belki de hafif-orta hiper kreatin kinasemia (hiper-CKemia) nedenlerinin bir kısmını oluşturabileceğini, bu yüzden açıklanamayan CK yüksekliği olan hastalarda OUAS olabileceği akılda tutularak bu hastalarda OUAS sorgulaması yapılmasını öneriyoruz.

Anahtar kelimeler: obstrüktif uyku apnesi sendromu, miyopati, biyokimyasal belirteç

ABSTRACT

Çorakçı S., Evaluation of Myopathy with Biochemical Markers in the Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Zonguldak Karaelmas University, Medical Faculty, ENT and Head-Neck Surgery thesis. Zonguldak, 2010.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome which is characterized by repetitive episodes of upper respiratory tract obstructions and frequent decreases in blood oxygen saturation during sleep. Characteristics of the muscle activity of the upper respiratory tract vary depending on the stage of sleeping, chemoreceptors and the intrathoracic pressure. In healthy individuals, many mechanisms protect the opening of upper respiratory tract during sleep and awakeness. Patients with OSAS generally have a narrow upper respiratory tract. Increasing activity of genioglossus and tensor palatini muscles is observed in the patient with OSAS in comparison with healthy individuals to protect opening of upper respiratory tract which is narrow during awakeness and thus the airway remains open. During sleep this neuromuscular compensation which keeps the airway open ceases and the muscle activity comes back to the level of the healthy individuals. Consequently the presence of both of the anatomic narrowing and the loss of neuromuscular control together causes the airway collapse and discontinuation of the air flow. In OSAS, as a result of intermittent hypoxemia and mechanic stress on the respiratory and skeletal muscles, some of the markers of the muscle tissue may increase.

In our study we aimed to determine the differences of these markers between the patients with OSAS and the healthy individuals in both the diagnosis and post-treatment stages. In the first stage, we evaluated the CK, LDH and myoglobin levels of the blood tests of 54 patients with OSAS and 54 healthy individuals. In the second stage, we classified the patients into 2 groups depending on the treatment options and evaluated the CK, LDH and myoglobin levels of the blood tests in the 3rd month. In the first stage evaluation, we detected that the CK values of the patient group were significantly higher, but no statistically significant differences were observed between either the LDH or myoglobin levels. In the second stage evaluation, we detected no statistically significant differences between the CK, LDH and myoglobin levels before and 3rd month after the treatment in the surgery group. In the group which had the therapy with the non-invasive equipment (CPAP), we detected no statistically significant differences between the levels of CK, LDH and myoglobin of the pre-treatment period and 3 months after the beginning of the therapy, and we also detected statistically significant decrease in the levels of LDH after treatment. According to these results, we suggest that OSAS may probably constitute some parts of the causes of mild-

moderate hyper creatine kinasemia (hyperCKemia). We suggest investigation of OSAS should the patients with unexplained high CK levels for the possible presence of OSAS.

Keywords: obstructive sleep apnea syndrome, myopathy, biochemical marker

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİL DİZİNİ.....	x
TABLO DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	1
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)	1
2.1.1. Tarihçe	1
2.1.2. Tanımlamalar ve Sınıflamalar.....	3
2.1.3. Obstruktif uyku apne sendromu	9
2.2. Biyokimyasal Belirteçler	29
2.2.1. Kreatin Kinaz (CK)	29
2.2.2. Laktat Dehidrogenaz Enzimi (LDH)	32
2.2.3. Miyogloblin (Mb).....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. PSG.....	38
3.2. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması	39
3.3. İstatistiksel Analiz.....	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA.....	45
6. SONUÇ	52
7. KAYNAKLAR	53
8. EKLER	64
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	64
Ek 2. Hasta Olur Formu	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
ACCP	: American College of Chest Physicians
AHI	: Apne Hipopne indeksi
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ASDA	: American Sleep Disorders Association
BİPAP	: Bi-Level Positive Airway Pressure
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CK	: Kreatin Kinaz
CK-1	: CK-BB
CK-2	: CK-MB
CK-3	: CK-MM
CPAP	: Continious Positive Airway Pressure
CPK	: kreatin fosfat kinaz
CSA	: Central sleep apnea
Dİ	: Desatürasyon indeksi
EEG	: Elektroensefelografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyolografi
ESS	: Epworth Sleepiness Scale
GAUH	: Gündüz Aşırı Uykululuk Halidir
GEHM	: Genioglossus İlerletme-Hyoid Miyotomi
ICSD	: The International Classification of Sleep Disorders
KBB	: Kulak Burun Boğaz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAUP	: Laser assisted uvulopalatoplasty
LDH	: Laktat Dehidrogenaz Enzimi
Mb	: Miyoglobin
MMO	: Bimaksiller İlerletme
MOS	: Minimal Oksijen Satürasyonu
MR	: Manyetik Rezonans

MSLT	: Multiple sleep latency test
NSM	: Noktürnal Solunum Monitorizasyonun
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG	: Polisomnograf
RDI	: Respiratuvar Distres Index
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal
UARS	: Upper Airway Resistans Syndrom
UPPP	: Uvulopalatofarengoplasti
USB	: Uykuda Solunum Bozuklukları
ÜSY	: Üst solunum yolu
ÜSYE	: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Charles Dickens’ın, 1837 yılında yayınlanan “The Posthumous Papers of the Pickwick Club” adlı eserindeki Samuel Pickwick tiplemesi.	2
Şekil 2. Obstruktif Apne.	4
Şekil 3. Santral Apne.	4
Şekil 4. Mikst Apne.	5
Şekil 5. Birleşik Teori.	17
Şekil 6. Miyogloblin	35
Şekil 7. OUAS patofizyolojisi.....	46

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması.....	7
Tablo 2. OUAS tanı kriterleri (ICSD-2)	9
Tablo 3. OUAS sınıflaması	10
Tablo 4. OUAS prevalansı (metaanaliz).....	11
Tablo 5. Tanı yöntemleri.....	18
Tablo 6. Epworth Uykululuk Ölçeği.....	20
Tablo 7. OUAS Semptomları	20
Tablo 8: Faregeal Cerrahi Teknikleri.....	27
Tablo 9: OUAS tedavisinde iki fazlı yaklaşım.....	28
Tablo 10: OUAS'ın Sonuçları	28
Tablo 11. Gruplara göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 12. Gruplara göre kan tetkik değerleri.	42
Tablo 13. Çalışma grupları RDI değerleri	42
Tablo 14. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası LDH tetkik değerleri.....	43
Tablo 15. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası CK tetkik değerleri.....	44
Tablo 16. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası Mb tetkik değerleri.....	44

1. GİRİŞ

Uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz ve sağlıklı yaşamın vazgeçilmez olan en önemli parçalarından biridir (1). Uyku esnasında solunum paterninde patolojik olarak değerlendirilebilecek düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir.

Uykunun solunum üzerine olan etkileri ilk kez 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanan ve günümüzde obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) tanısında “altın standart” olarak kabul edilen polisomnografi (PSG) incelemesiyle gösterilmiştir (2). PSG; gece uyku sırasında birçok fizyolojik parametrenin birlikte kaydedilmesi, analizi ve yorumlanması işlemidir.

Uykuda solunum bozuklukları (USB) içerisinde en önemli ve en sık görülen tablo OUAS’tır (%90-95) (3, 4). OUAS prevalansı yaş ve cinsiyet ile değişmekle beraber %2-5 arasındadır (5).

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (6). Hastalığın üç ana belirtisi horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir (GAUH) (3, 7, 8).

ÜSY kas aktivitesinin; uyku evresine, kemoreseptörlere ve intratorakal basınca göre niteliği değişir. Sağlıklı bireylerde koruma mekanizmaları uykuda ve uykusuzlukta ÜSY açıklığını korur (9). OUAS’lı hastalar dar bir ÜSY’na sahiptirler. Uyanıklık döneminde dar olan bu ÜSY açıklığını korumak için OUAS’lı hastalarda normal bireylere göre genioglossus ve tensör palatini kasında aktivite artışı gözlenir ve havayolu açık kalır. Uyku esnasında hava yolunu açık tutan bu nöromusküler kompensasyon kaybolur ve adale aktivitesi OUAS’ı olmayan kişilerdeki seviyeye döner. Sonuçta anatomik darlık ve nöromusküler kontrol kaybının birlikte bulunması havayolu kollapsına ve hava akımının durmasına neden olur (10-12). OUAS’ta solunum ve iskelet kasları üzerine olan aralıklı hipoksemi ve mekanik stresin sonucunda bazı kas dokusu markerları (belirteç) yükselebilir. Bu çalışmanın amacı

OUAS'lı hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerin sağlıklı kişilerle olan farklılıklarını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları (USB)

2.1.1. Tarihçe

OUAS'ın tarihçesi insanlık kadar eskidir. Tarih kitapları M.Ö. 360 yılında, Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un OUAS'ın tüm belirtilerini taşıdığını bildirmektedir. Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (2, 13).

1816 yılında İngiliz Kraliyet cerrahı olan, William Wadd, şişmanlık ile ilgili yayınladığı bir kitapçıkta şişmanlığın bir hastalık olduğuna, kişilerin solunumunu zorlaştırdığına ve uyku bozukluklarına sebep olduğuna, aşırı şişman kişilerin yemek yerken bile uyukladığına ve nabızlarının zayıf olduğuna işaret etmiştir (2).

19. yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens, OUAS'ı o dönemde en iyi tarif eden yazardır. O dönemde Samuel Pickwick isimli zengin bir Britanyalı, Londra'da 'Pickwick' isimli bir klüp açar. Üyelerinin hepsi kendine mahsus özellikleri olan zengin kişilerdir. Bir gazete sahibi, 34 yaşında olan Dickens'i bu klüpte olan bitenleri yazması görevini verir. Yazar orada bulunanları bütün özellikleri ile ayrı ayrı kaleme alır ve bunlar 'Pickwick Paper' adıyla yayınlanır. Dickens sonradan bunları 'Posthumous Papers of the Pickwick Club' adıyla bir kitap haline getirir. Başta Samuel Pickwic olmak üzere klübün üyelerinin tumbul, horlayan ve olur olmaz her yerde uyuklayan kişilerden oluştuğu bildirilmiştir (şekil 1) (14-17).

1919 yılında ilk kez William Osler, uyku sırasında periyodik solunum durmasını, kontrol edilemeyen uyku eğilimi ile karakterize bir sendrom olarak tanımlamıştır (18).



Şekil 1. Charles Dickens’ın, 1837 yılında yayınlanan “The Posthumous Papers of the Pickwick Club” adlı eserindeki Samuel Pickwick tiplemesi.

1956’da Burwell aşırı şişmanlık ile birlikte olan alveolar hipventilasyonu Charles Dickens’ın romanındaki Joe’ya atfen “Pickwickian” Sendromu olarak adlandırmıştır (2, 3, 14).

Uyku bozukluğu hakkındaki en önemli çalışmaları, 1957 yılında Kleitman, Aseriksky ve Dement’in Amerika’da, ardından da Lousef, Michel ve Mounier’in Fransa’da uykunun REM ve non-REM dönemlerini tanımlamalarıyla başlamıştır (2, 19).

OUAS tanısında önemli yer tutan PSG ilk kez 1965 yılında Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (1, 20).

1967 yılında Bologna’da ilk uluslararası uyku bozuklukları toplantısı düzenlenmiştir (3, 21). OUAS tanımlamasını ilk kez 1973 yılında Stanford Üniversitesinde uyku bozuklukları laboratuvarı kuran Guilleminault tarafından tıp literatürüne girmiştir (3, 21). 1982 yılında OUAS benzeri kliniği olan ancak PSG’si normal kliniğe “Broderline OUAS” ismini veren Guilleminault 1993 yılında aynı tabloyu erişkinlerde tespit ederek ilk kez “üst solunum yolu rezistansı sendromu” (Upper Airway Resistans Syndrom, UARS) terimini kullanmıştır (4, 22).

OUAS’ın tedavisinde çeşitli yöntemler kullanılmıştır. 1964 yılında Ikematsu tarafından palatofarengoplasti tekniği ile başlatılan horlamaya yönelik cerrahi girişimler, 1981’de Fujita’nın yaptığı Uvulopalatofarengoplasti (UPPP)’ye kadar ilerledi. 1982 yılında Sulvian, uyku apnesinin tedavisinde nazal– Continious Positive Airway Pressure (CPAP) kullanmaya başlamış ve çok olumlu sonuçlar elde ettiğini bildirmiştir. LASER’in tıp alanına kullanıma girmesi ile de OUAS’ta palatal ve lingual cerrahide LASER kullanımı ile ilgili teknikler tanımlanmaya başlanmıştır (2, 17, 23-25).

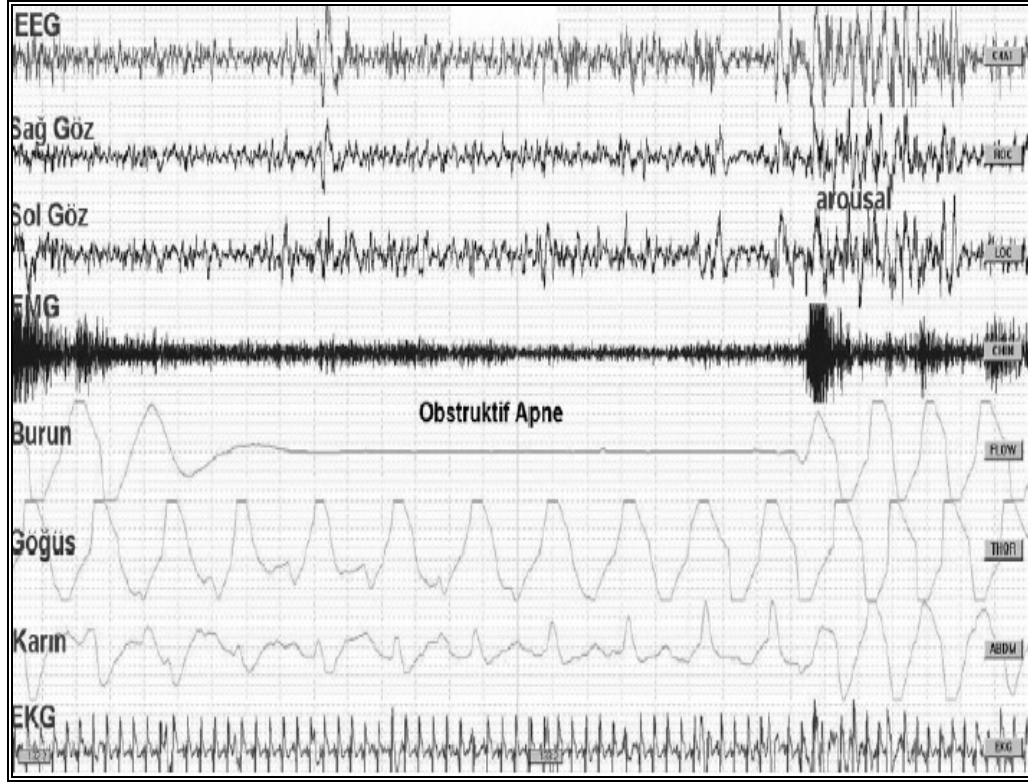
Günümüzde radyofrekans ağrısız ve doğru uygulama yapıldığında komplikasyonlarının sıfıra yakın olması nedeni ile LASER’den daha uygun bir tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (26).

1991 yılında “American Sleep Disorders Association: Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi” (ASDA) tarafından “The International Classification of Sleep Disorders: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması” (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır (6).

2.1.2. Tanımlamalar ve Sınıflamalar

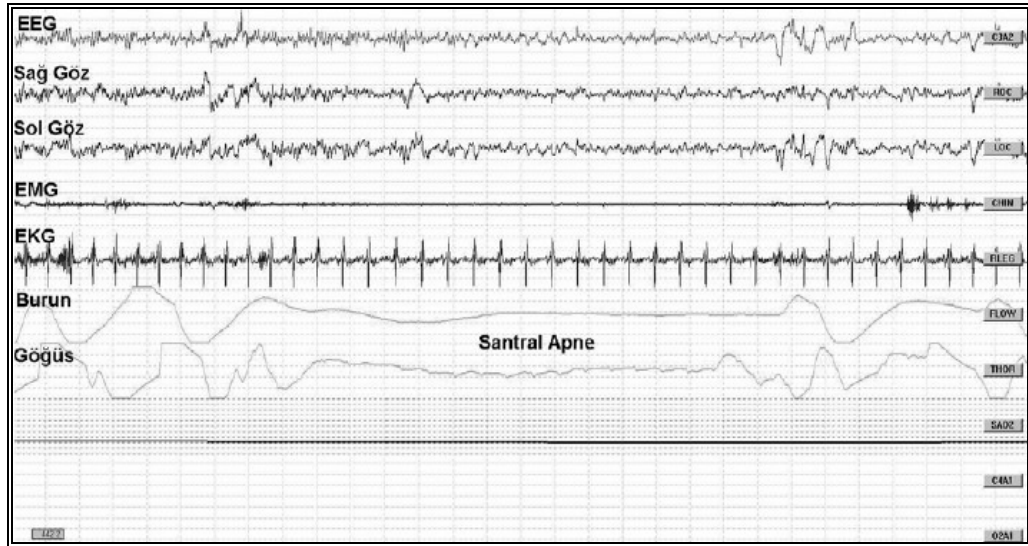
Apne: Yunancada soluk alamama anlamına gelen apne; 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız veya burundan hava akımının olmamasıdır. Obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tipi vardır (27).

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımının olmamasıdır (Şekil 2).



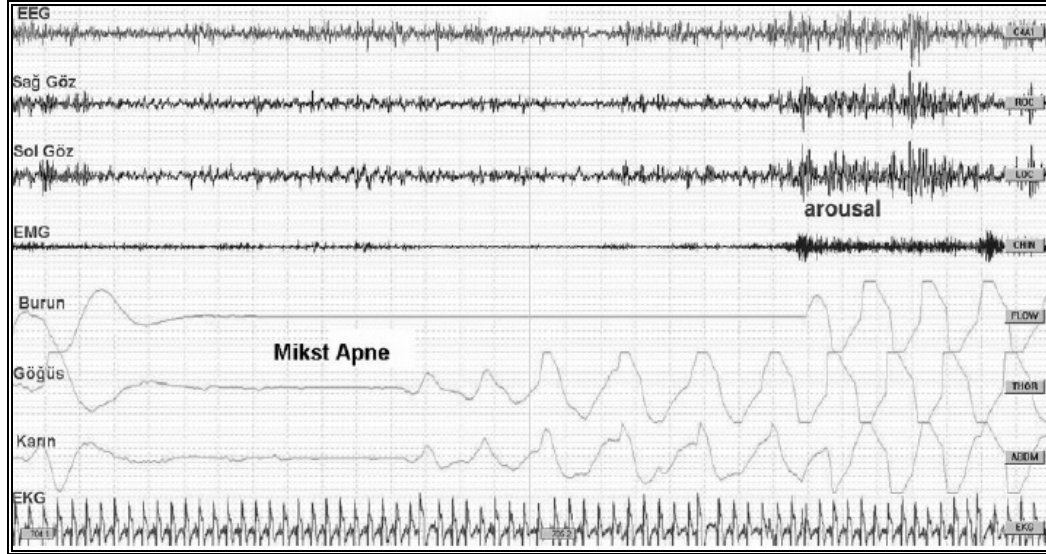
Şekil 2. Obstruktif Apne.

Santral Apne: Uyku sırasında solunum çabası ve hava akımının olmamasıdır (Şekil 3).



Şekil 3. Santral Apne.

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir (Şekil 4).



Şekil 4. Mikst Apne.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq 30\%$ azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda $\geq 4\%$ ’lük düşme olmasıdır (28).

Arousal: Mikrouyanıklık da denilebilen, genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişikliklerle daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (27).

Apne Hipopne indeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama “Respiratuvar Distress Index (RDI), Solunum Sıkıntısı indeksi” olarak da isimlendirilmektedir (29).

Desatürasyon indeksi (DI): Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu (MOS): Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) 2005 yılında uyku bozuklukları sınıflaması yeniden düzenlendi (ICSD-2) (30) .

Uluslararası Uyku Bozukluklarının Sınıflandırılması (ICSD-2)

1. İnsomnialar

2. Uykuya bağlı solunum hastalıkları

A. Santral uyku apne sendromu

I. Primer santral uyku apne sendromu

II. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral apneler

a. Cheyne- Stokes solunumu

b. Yüksekliğe bağlı periyodik solunum

c. Bir medikal soruna bağlı santral apne (a ve b dışı)

III. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu

IV. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı diğer uykuya bağlı solunum hastalıkları

V. Çocuklarda primer uyku apnesi

B. Obstruktif uyku apne sendromu

I. Erişkin obstruktif uyku apne sendromu

II. Çocukluk obstruktif uyku apne sendromu

C. Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar

I. Uykuya bağlı idiyopatik nonobstruktif hipoventilasyon

II. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

III. Tıbbi durumların neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi

IV. Akciğer parenkim ve vasküler patolojilerinin neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/ hipoksemi

V. Alt solunum yollarının neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi

VI. Nöromuskuler ve göğüs duvarı rahatsızlığının neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/ hipoksemi

3. Solunumsal hastalıklara bağlı olmayan hipersomnialar

4. Uykunun sirkadian ritim bozuklukları

5. Parasomnialar

6. Uykuya bağlı hareket bozuklukları

7. İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular

8. Diğer uyku hastalıkları

Tablo 1. Pratik sınıflama ve ICSD-2'nin karşılaştırılması.

PRATİK SINIFLAMA	ICSD-2 (2005)
1. Basit Horlama	'İzole semptomlar' içinde 'horlama' olarak sınıflandırılmıştır.
2. Üst solunum yolu rezistansı sendromu	OUAS'ın bir paterni olarak tarif edilmiştir.
3. OUAS	Aynı (USB'nin 2. başlığı)
4. Santral uyku apne sendromu	Aynı (USB'nin 1. başlığı)
5. Overlap sendromu	Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi başlığı altında 'pulmoner parankimal veya vasküler patolojiye bağlı' ve 'alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı' alt başlıklar olarak sınıflandırılmıştır.
6. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)	'Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi' başlığı altında 'Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı' alt başlığı olarak sınıflandırılmıştır

Basit Horlama: Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OUAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (27, 30).

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu: 1993 yılında Guilleminault tarafından tanımlanmış, apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, intratorasik basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan ve sık uyku bölünmesi nedeniyle gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir USB tablosudur (22). AHİ saatte 5'in altında, oksijen saturasyonu %90' ın üzerinde seyrederken yemek borusunda ölçülen basıncın eksi 10 cmH₂O'nun altına düşmesi halinde üst solunum yolu direnç sendromundan bahsedilir. Özefagus basıncının ölçülmesi invazif bir yöntem olduğundan, non-hipopneik horlayanlarda AHİ< 5 ve solunum eforu ile ilişkili arousal (Respiratory

Effort Related Arousal – RERA) > 10 ise ya da Arousal indeksi > 10 ise olayın UARS kabul edilmesini önerilmiştir (26).

Santral Uyku Apne (Central sleep apnea; CSA): Uyku sırasında santral solunum merkezinin solunum kaslarına komut vermeyi durdurmasıyla karakterizedir. Obstrüktif uyku apnesinin tersine CSA esnasında solunum çabası ve intratorasik basınç değişimi yoktur. Solunumla birlikte göğüs ve karın hareketleri de durmuştur (31). AHİ>5 ve apne-hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu, sık tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle gün boyu uyku hali ile karakterize bir klinik tablodur. Santral uyku apne sık değildir ve genelde solunum kontrol merkezini etkileyen travma, enfeksiyon, iskemik yada neoplastik hadiselerde gelişen santral sinir sistemi hasarına bağlı gelişir. Kardiyak yetersizliği olan hastalarda da santral uyku apne sıkça gözlenmektedir.

Overlap Sendromu: 1985 yılında ilk kez Flenley tarafından kullanılan bu terim, yalnızca kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve OUAS birlikteliği için değil astım, kistik fibrozis ve intersitisyel pulmoner fibrozis gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OUAS ile birlikteliği için de kullanılmaktadır. Ancak en sık birlikteliğin KOA'la görülmesi nedeniyle overlap sendromu denildiğinde daha çok OUAS+KOA anlaşılmaktadır ve kliniği hızlı progresyon gösteren bir hastalık tablosudur (32).

Obezite hipoventilasyon sendromu: Uyku hipoventilasyon sendromunun bir parçasıdır ve apne-hipopneler olmaksızın gece boyunca desatürasyona yol açar. Morbid obezite (beden kitle indeksi >40 kg/m²), başka bir patoloji ile açıklanamayan gündüz hiperkapnisi (PaCO₂ >45 mmHg), PaCO₂'nin uyku arasında en az 10mmHg yükselmesi OHS tanısı koydurur. Gerek basit obezite gerekse OHS, OUAS için risk faktörüdür. Obezlerin de %10'unda OHS olduğu bilinmektedir. OHS'da pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimi basit obeziteye göre daha sık ve daha erkendir. OHS'nin OUAS'a eşlik etmesi ise bu riski daha da arttırır (32, 33).

2.1.3. Obstruktif uyku apne sendromu

2.1.3.1. Tanım

İlk olarak 1973 yılında Guilleminault tarafından ayrı bir hastalık olarak tanımlanan Uyku Apnesi Sendromu, hipopnenin polisomnografik olarak tanımlanması ile 1988’lerde “Uyku Apne–Hipopne Sendromu” olarak adlandırılmıştır (34).

Peppard’a göre OUAS; solunumsal efora rağmen üst solunum yollarının (ÜSY) kısmi ya da tam kapanmasına bağlı olarak hava akımının periyodik olarak tamamen durması veya kısmen azalması ile karakterize bir sendromdur (35).

Son olarak AASM’nin 2005 yılında yaptığı tanımlamada tüm bu solunumsal olayların tipik olarak oksijen desatürasyonu, arousal ve uyku bölünmeleri ile birlikte olması gerektiği bildirilmiş ve kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. OUAS tanı kriterleri (ICSD-2)

TANI İÇİN A, B VE D, VEYA C VE D VARLIĞI GEREKİR.
A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı i. Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomniya yakınmaları ii. Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma iii. Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi
B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi i. Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA) ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)
C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerinin gösterilmesi i. Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay(apne, hipopne veya RERA) ii. Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı, en iyi özefagus manometresinin kullanımı ile görülür)
D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç madde kullanımı ile açıklanamaması

AASM OUAS'ı AHI'ne göre 3 gruba ayırmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3. OUAS sınıflaması

NORMAL	$AHI < 5$
1- Hafif OUAS	$5 \leq AHI < 15$
2- Orta OUAS	$15 \leq AHI < 30$
3- Ağır OUAS	$AHI \geq 30$

2.1.3.2. Prevalans

OUAS prevalansı ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar üç grupta ele alınmıştır;

A tipi çalışma: Habitüel horlama ve/veya tanıklı apne öyküsüne dayanan ve yalnızca anket verilerini içeren çalışmalardır. İlk olarak yapılan çalışmaların çoğu bu tiptir.

B tipi çalışma: Anket verileri sonucunda seçilmiş bir popülasyona nokturnal PSG veya nokturnal solunum monitorizasyonun (NSM) uygulandığı çalışmalardır.

C tipi çalışma: Tüm olgulara PSG veya NSM uygulanan çalışmalardır (8, 36).

OUAS, her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyo-ekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir.

Obstrüktif uyku apnesinin nispeten sık bir hastalık olduğu, artık daha fazla hatırlanmasına rağmen, 15 yıl öncesine kadar ne ABD ne de diğer ülkelerde hastalığa ait prevalans değerleri bilinmemekte idi. 1990'lardan sonra değişik toplumlarda obstrüktif uyku apnesinin sağlığı etkilemesi konusu ile daha fazla ilgilenildi. ABD, Avustralya, İspanya, Çin, Kore, Hindistan gibi ülkelerde yapılmış geniş serili çalışmaların sonucunda artık prevalans değerleri tahmin edilebilmektedir (37).

Son yıllarda yapılan prevalans çalışmalarının hemen tamamı B veya C tipi çalışmalardır. Tanı için PSG çalışması altın standarttır ancak pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektirir. Bu çalışmaların emek ve maliyetinin yüksek oluşunun yanında gerek dünyada gerekse ülkemizde yeterli düzeyde uyku çalışması

yapabilecek laboratuvar sayısı da oldukça azdır. Bu nedenle epidemiyolojik çalışmaların gerçekleştirilmesinde zorluklar oluşmaktadır (38).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OUAS prevalansı %1-5 arasında değişmektedir. Stradling 1995 yılında 80'li yıllardan beri literatürde yayınlanan prevalans çalışmalarını toplamış ve büyük sapmalara neden olması nedeniyle Young'ın çalışmasını katmadan değerlendirme yaptığında, çeşitli kriterlere göre OUAS prevalansını Tablo 4' de görüldüğü şekilde belirlemiştir (39).

Tablo 4. OUAS prevalansı (metaanaliz) (39)

KRİTER	PREVALANS
AHI >5	1.5-5
AHI >10	0.8-3
AHI >20	0.3-0.7

OUAS prevalansı konusunda ülkemizde 1997'de Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgularda saptadıkları OUAS prevalansı tüm popülasyona genellenmiş ve toplumumuzdaki OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak tahmin edilmiştir (40).

2.1.3.3. Risk faktörleri

OUAS'ta başlıca risk faktörleri; yaş, cinsiyet, obezite, ırk, artmış boyun çevresi, genetik, alkol ve ilaç kullanımındır.

a. Yaş: Obstrüktif uyku apnesi sendromu en sık 40 ila 65 yaş arasında görülmektedir (2). Yaşlanma ile kilo alımı, ÜSY dilatatör kas tonusunun azalması, doku elastikiyetinin bozulması, vücut yağ dağılımı, eşlik eden diğer hastalıklar ve kullanılan ilaçlar uyku apnesi sendromu riskini artıran nedenler arasında sayılabilir (4).

b. Cinsiyet: 80'li yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranları 1/7-1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysaki 90'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da oldukça yüksek sıklık saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (41). OUAS'la ilgili risk faktörleri yaşla önemli ölçüde

değişmektedir (8). Orta yaş popülasyonda, OUAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağında ise önemsizdir.

OUAS'lı kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenapozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve potmenapozal kadınlarda östrojen+progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (42). Ancak OUAS'lı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (43).

c. Obezite: Özellikle santral obezite, faringeal duvar çevresinde ve lateral faringeal yağ yastıklarında aşırı yağ birikimi ile ÜSY açıklığı ve kompliansını, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Orta yaş grubunda beden kitle indeksi (BKİ)>29 kg /m² olanlarda OUAS riski obez olmayanlara kıyasla 8-12 kat artmıştır (44). OUAS'lı olguların % 75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (45).

d. Boyun çevresi: Obezitede yüzeysel yağ dokuları artar ve bu dokular dışardan farengial lümene baskı uygular. Bu durum artmış boyun çevresi ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklar. Bazı araştırmacılar, boyun bölgesinde yağ dokusu artışının obeziteden daha önemli olduğunu, bu nedenle OUAS riskini belirlemede boyun çevresi ölçümünün vücut kitle indeksine göre daha geçerli olduğunu belirtmişlerdir. Boyun çevresi kadınlarda 38 cm üstü, erkeklerde 43 cm üstü OUAS için anlamlı kabul edilmektedir (46).

e. Irk: Bazı ırklarda kalıtsal bir obezite nedeniyle OUAS'ın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu insanlarda OUAS insidansındaki artışın sık rastlanan brakiosefaliye bağlı olabileceği sanılmaktadır.

f. Genetik: Aynı aileden OUAS'lı olguların bildirilmesi ve OUAS hastalarının çocuklarında uyku sırasında gözlenen solunumsal bozukluklar OUAS

gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (47, 48). Ayrıca ÜSY'da yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta da uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (8).

g. Alkol ve ilaçlar: Etanol alımı OUAS'lı hastalarda ÜSY kas aktivitesini azaltarak ve arousal oluşumunu baskılayarak kombine etki ile hem apnelerin sayılarını arttırmakta hem de sürelerini uzatmaktadır (49). Benzodiazepenler, kloralhidrat ve genel anestezide kullanılan maddeler de apneleri ağırlaştırıcı etkiye sahiptir (50).

Sigaranın etkisi net bilinmemekle birlikte hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS'a eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (8).

2.1.3.4. İlişkili Hastalıklar

OUAS, başta üst solunum yolu patolojileri olmak üzere pulmoner, endokrin hastalıklardan, nöromusküler hastalıklara kadar birçok hastalıkla birlikte görülmektedir. Bu hastalıkların bazılarında OUAS primer patolojidir ve bu hastalıklar OUAS'ın komplikasyonu olarak gelişir. Bazı hastalıklarda ise OUAS ilişkili hastalıkların nedeni değil, sadece bir bulgusudur. OUAS ile ilişkili hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (51).

- Konjenital hastalıklar: Trizomi 21, Marfan sendromu
- Üst solunum yolu patolojileri: Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, makroglossi, septum deviasyonu, allerjik rinit, nazal polip, mikrognati, retrognati, larinks hastalıkları, larinks neoplazmları
- Kardiyovasküler hastalıklar: Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, sağ kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, kardiyak aritmiler, ani ölüm
- Akciğer hastalıkları: Astım, KOAH, bronşial hiperreaktivite, restriktif akciğer hastalıkları

- Endokrin hastalıklar: Hipotiroidi, akromegali, diabetes mellitus, obezite, testesteron tedavisi
- Gastrointestinal sistem hastalıkları: Gastroözefagial reflü
- Kollajen doku hastalıkları: Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, skleroderma
- Nörolojik hastalıklar: Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, myastenia gravis
- Psikiyatrik hastalıklar: Bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon
- Diğer uyku bozuklukları: Periyodik ekstremite hareketi, narkolepsi, insomni, uyku terörü, uyurgezerlik
- Diğer: Kronik böbrek yetmezliği, libido azalması, impotans, noktüri, noktürnal enürezis, proteinüri, işitme kaybı, glokom, sekonder polisitemi.

2.1.3.5. Horlama ve Obstruktif uyku apne sendromunda fizyopatoloji

Normal gece uykusu, uyanıklıkla beş uyku dönemi arasındaki periyodik geçişlerden oluşur. Ancak kabaca REM (rapid eye movement) ve non REM olarak iki dönem halinde değerlendirilebilir. Rechtschaffen ve Kales'in standardize ettiği kurallara göre uyku dönemleri Uyanıklık non REM (evre 1-2-3-4) ve REM dönemi olarak belirlenmiştir (52).

Uyku periyodu süresi, ilk uykuya dalışla son uyanış arasındaki süredir. Toplam uyku süresi ise uyku periyodu süresi içinde geçen gece içindeki uyanıklıkların çıkarılması ile elde edilen rakamın dakika cinsinden ifade edilmesiyle bulunur. Bir uyku siklusu non-REM ve arkasından gelen bir REM'in oluşturduğu uyku dönemidir. Gece içinde normal bir erişkin 3-5 REM dönemi yaşar. Bu periyotlar kendilerini uyku boyunca yaklaşık 70-90 dakikada tekrarlarlar. Gecenin ilk yarısı yavaş dalga uykusu açısından, ikinci yarısı ise REM dönemleri açısından zengindir.

Non-REM döneminde fizyolojik ölçümler oldukça düzenli ve en az seviyede değişiklikler göstermektedir. REM döneminde ise otonom sinir sistemi aktivasyonu oluşmakta, buna bağlı olarak respiratuvar, kardiyak ve kan basıncında düzensizlikler izlenmektedir (52). REM dönemindeki interkostal adalelerin inhibisyonuna bağlı olarak akciğer volümünde azalma görülebilir. Bu mekanik düzensizlik tam anlaşılmış olmamakla beraber, bu değişiklikten kan oksijen saturasyonu kolaylıkla etkilenebilmekte ve hipoksemi oluşabilmektedir. REM dönemindeki adale aktivasyonu azalması bazı üst solunum yolu kaslarında da görülmekte, sekonder olarak havayolu kollapsı, darlıkları veya tıkanmaları oluşmaktadır (53, 54). Özellikle genioglossus ve medial pterigoid kasların inaktivasyonuna bağlı olarak mandibulanın retrüzyonu ve dilin prolapsusu oluşabilmektedir. Bu durum kolaylıkla üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (41, 55).

Apne atakları non-REM uykusunun 1. ve 2. evrelerinde ve REM uykusunda baskındır, çok ciddi obstrüktif uyku apnesi vakalarında dahi, evre 3-4 uykuda (yavaş dalga uykusu) apne nadiren görülür (56). Apnelerin sıklığı gecedan geceye birçok hastada değişiklik gösterir ve vücut supin pozisyonunda iken, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) varlığında veya bazı ilaçların ve alkol kullanımında artış gösterir (15, 56). REM döneminde apneler daha uzundur (54).

Horlama üst solunum yollarında direnç artışına bağlı olarak genellikle inspirasyon esnasında farengeal bölgedeki yumuşak dokuların vibrasyonu ile ortaya çıkan sesin dışardan duyulması olarak tanımlanmaktadır.

Uyku apneli hastalarda her apnenin sonunda görülebilen tekrarlayan “arousal” lar uykuda ciddi bölünmelere sebep olur. Uyku 1. ve 2. evrelerle sınırlıdır ve evre 3-4 uykusu ya yoktur ya da miktarı azalır; REM uykusu da azalır ve kesintiye uğrar (57).

OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Uykuda ÜSY açıklığı inspiryum esnasında faringeal lümen içinde oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi ile üst solunum yolunu açık tutmaya çalışan güçlerin dengesine bağlıdır. Bu dengenin

uykuda kollabe edici güçler lehine bozulması ile uykuda solunum bozuklukları oluşur. OUAS'ta bu daralma aynı anda farklı seviyelerde olabileceği gibi en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde olmaktadır (58).

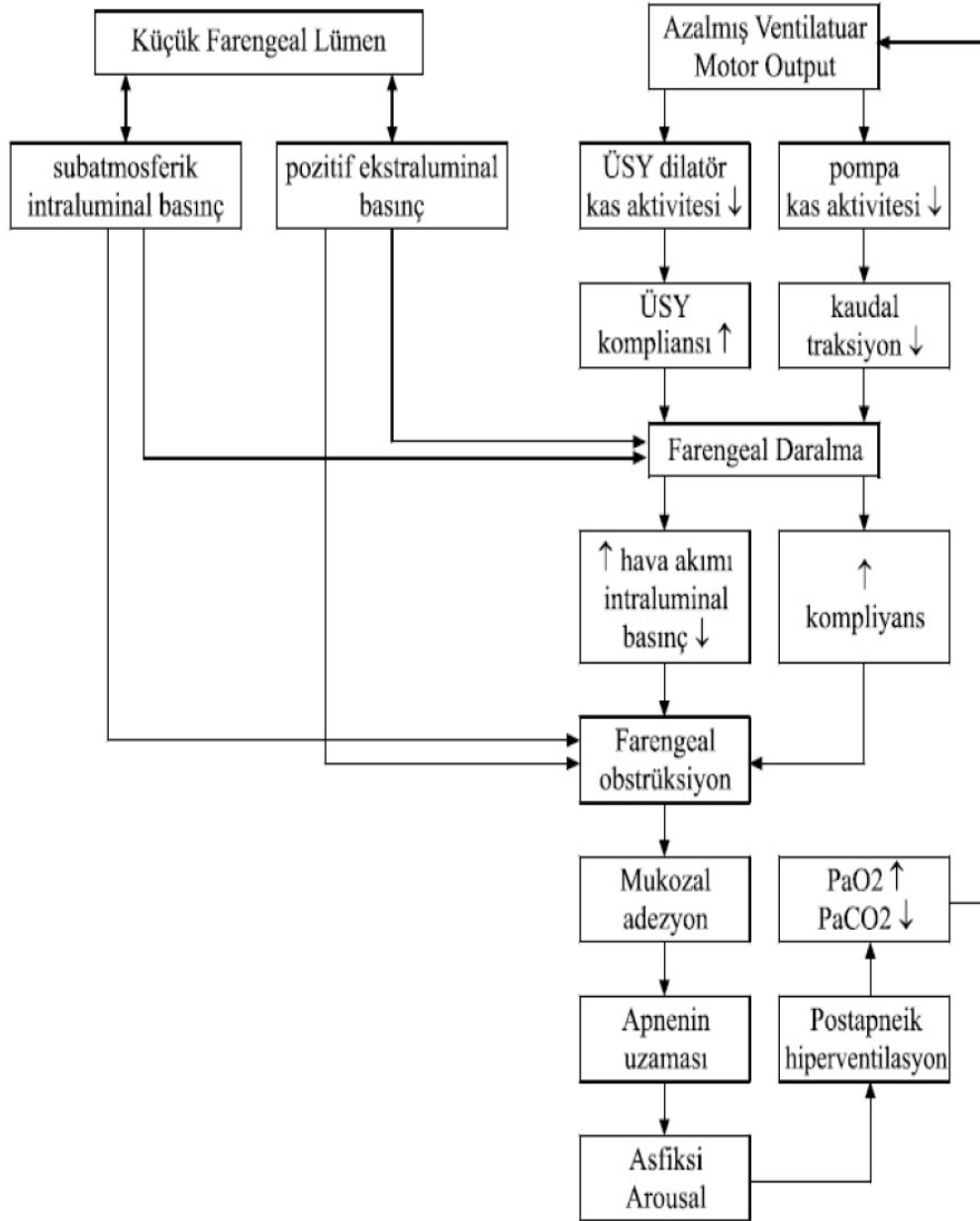
Üst solunum yollarındaki bir obstrüksiyon, inspirasyon için daha fazla negatif basınç oluşmasını gerektirir. Özellikle inspirasyon sırasında üst solunum yollarında oluşan negatif basıncın hava yollarında kollaps oluşturması, faringeal kasların tonusu sayesinde önlenir. Derin uykuya dalma ile birlikte kas tonusunun iyice kaybolması sonrasında, hava akımının dar bir bölgeden geçerken hız kazanması olarak tanımlanan venturi prensibi ile geçen hava, havayolu çeperine daha fazla negatif basınç oluşturmakta (Bernoulli İlkesi) ve bu emme kuvveti hava yolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgede havayolu kollabe olmakta, sonuçta apne gelişmektedir.

İnspiratuar hava akımı uyarıldığında, venturi etkisi ile daralmış alanda intraluminal basınç aniden düşer ve havayolu uyum sağlar. Inspirasyon sırasında hava yolu açıklığını korumak için fizyolojik mekanizma ile faringeal dilatatör kasların tonusunu artırır. Uyku apneli hastalar, uykuya daldıkları zaman, solunumun inspiratuar siklusunda ve kas aktivitelerinde azalma olur.

ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir ve bu olay anatomik, mekanik, nöromusküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmektedir (58).

Bu faktörlerin hepsinin ÜSY obstrüksiyonu oluşumunda katkısı olmakla beraber olayın mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ayrıca bu karmaşık tablonun tek bir mekanizma ile açıklanması da beklenemez. Bu nedenle OUAS patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören **“subatmosferik intraluminal basınç”, “ekspiratuar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output”** ve **“Starling rezistansı”** gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki taşların yerine oturtulması ile **“birleşik teori”** oluşturulmuştur (58).

Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu patofizyolojisinde rol oynayan faktörler Şekil 5’te görülmekte olup bu faktörlerin bazıları ispatlanmış, bazıları ise olası etkili faktörlerdir. Ancak bunlar arasında vazgeçilmez olanı küçük lümeni ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya eğilimli farenkstir.



Şekil 5. Birleşik Teori.

2.1.3.6. Tanı Yöntemleri

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse etkili bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı PSG'dir. Diğer yandan uyku çalışmaları zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektiren çalışmalardır.

Bu nedenle PSG uygulanacak olguların seçimi çok önemli olup, diğer tanı yöntemleri ile şüpheli olguların iyi değerlendirmesi gerekir (Tablo 5). OUAS'lı hastaların tanısında PSG dışındaki tanı yöntemlerinden belki de en önemlisi klinik tanıdır (59).

Tablo 5. Tanı yöntemleri.

1- KLİNİK TANI A-Öykü B-Fizik muayene
2- RADYOLOJİK TANI A-Sefalogram B-Bilgisayarlı Tomografi C-Manyetik Rezonans D-Somnofloroskopi E-Akustik Refleksiyon
3- ENDOSKOPIK TANI A-Nasofarengoskopi
4- POLİSOMNOGRAFİ
5- MULTİPLE SLEEP LATENCY TEST (MSLT)
6-DİĞER A-Kan Tetkikleri B-EKG C-SFT D-Kan Gazları

Klinik Tanı:

Semptomlar: OUAS'ta görülen klinik semptomlar dört başlık altında incelenmektedir (Tablo 7) (60). OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Horlama: OUAS'lı hastaların değişmez semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesi ile oluşan kaba, gürültülü, titreşimli bir sestir. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeni ile düzensiz horlama tipiktir.

Tanıklı apne: OUAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle apnelere tanık olarak hekime başvurmalarını sağlayan genellikle eşleri ve yakınlarıdır. Apne epizotları genellikle 10-60 sn arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. OUAS'lı hastaların eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiği, ağız ve burundan solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder (61).

Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda sık tekrarlayan uyku epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeni ile bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeni ile düşük spesifiteye sahip bir semptom olmamakla birlikte özellikle ağır OUAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif ve ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktörmal desatürasyonun derecesi ile sıkı ilişkilidir.

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde, bazı objektif uykululuk ölçüm yöntemleriyle değişik düzeylerde uygunluk gösteren sorgu formları kullanılır. Bu sorgu formlarından en yaygın kullanılanı Epworth Uykululuk Ölçeğidir (Epworth Sleepiness Scale; ESS) (Tablo 6). Bu ölçek toplam sekiz durum tanımlar ve bu sekiz

durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenir. On puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir (62).

Tablo 6. Epworth Uykululuk Ölçeği

OTURURKEN VE GAZETE/KİTAP OKURKEN
Televizyon seyrederken
Pasif olarak halka açık bir yerde otururken (ör: tiyatro veya konferans izlerken)
En az bir saatlik araba yolculuğunda yolcu olarak seyahat ederken
Durum müsait olduğu bir öğleden sonra uzanırken
Birisi ile oturup konuşurken
Alkol alınmayan bir öğle yemeğinden sonra sessiz bir şekilde otururken
Arabada trafikte birkaç dakikalığına durmuşken
0= Hiç bir zaman uyuklamam

OUAS ile ilgili diğer semptomlar Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. OUAS Semptomları

Majör Semptomlar	Horlama Tanıklı Apne Gündüz Aşırı Uyku Hali
Kardiyopulmoner semptomlar	Atipik göğüs ağrısı Uykuda boğulma hissi Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik semptomlar	Sabah uyanınca baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku (İnsomnia) Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Noktürnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, empotans İşitme kaybı Gastro-özofageal reflü

Fizik Muayene: OUAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OUAS'ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun değerlendirilmesinde multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Bu nedenle gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz (KBB), nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından değerlendirilmesi gerekir (63).

OUAS'lıların çoğu obez, kısa ve kalın boyunludur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin (krikotiroid membran düzeyinde ölçülen) OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir.

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifisdir. Eşlik eden hastalıklar açısından da hastalar tetkik edilmelidirler. Uyku sırasında yatak başı gözlemleri de çok önemlidir. Özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OUAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır (63).

Radyolojik Tanı: ÜSY'nin görüntülenmesi, OUAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan güçlü bir araştırma tekniğidir. Ancak OUAS tanısından çok, uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılırlar (63).

a) Sefalometri

Kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boyunun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür. Sefalometrik analiz ise film üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları ile mesafe, açı ve alan olarak ölçümler yapılmasıdır. OUAS etyolojisinde yer alan birçok

kraniofasial ve ÜSY yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile saptanabilir.

b) Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında, üstün kemik ve yumuşak doku rezolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak bulunan, noninvaziv, kolay uygulanabilir, ancak pahalı ve radyasyon maruziyetine neden olan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku özellikle de adipoz doku rezolüsyonu açısından MR'a kıyasla daha kısıtlı bilgi sağlar.

c) Manyetik Rezonans (MR)

OUAS'lı olgularda adipoz doku dahil ÜSY ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal ve koronal planlarda mükemmel görüntüleyebilen, güçlü, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir.

d) Floroskopi

Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

e) Akustik Refleksiyon

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

Endoskopik Tanı (Nazofarengolarenoskopi): OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi ve derecesini belirlemek amacıyla burundan glottise kadar üst solunum yolunun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay

uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. Uykuda ve uyanırken uygulanabilir. Nazal anormallikler (nazal polip, genişlemiş adenoidler ve septal deviasyon gibi) kolayca tespit edilebilir (63).

Bu yöntem ile “Müller manevrası” yapılarak retropalatal, retrolingual obstrüksiyon olup olmadığı saptanabilir. Müller manevrası farenksin kollabe olan bölümlerinin tayini ve kollapsın ciddiyetinin saptanmasında yardımcı olur. Nazal dekonjesyon ve topikal anesteziyi takiben endoskop nazofarenkse doğru ilerletilir, retropalatal bölgeye ulaşıldığında manevra uygulanır. Manevrada hastadan ağız ve burnu kapatıldıktan sonra burnundan nefes alma çabasına girmesi istenir. Hem retropalatal hem de retrolingual alanlarda manevra tekrarlanarak bu bölgelerde oluşan kollaps subjektif olarak değerlendirilir (64).

Polisomnografi: OUAS için “altın standart” tanı yöntemi olan PSG “Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiorespiratuvar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyotta, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi” şeklinde tanımlanabilir. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler EEG, EOG, EMG (submental), oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, oksijen satürasyonu, elektrokardiyografi (EKG), EMG (Tibialis) ve vücut pozisyonudur. EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (evre 1,2), derin uyku (evre 3) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Oro-nazal hava akımı ve solunum çabasının değerlendirilmesi (torakoabdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar. Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG (Tibialis) ile uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır. OUAS’ta karakteristik PSG bulguları: Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir. Sık tekrarlayan apneler (Genellikle %80’den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar saptanır.

Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (63).

PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 m²'den küçük olmamalıdır. Oda olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Odada televizyon olmamalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir.

2.1.3.7. Tedavi

OUAS tedavisinde amaç;

- Semptomları azaltmak,
- Komplikasyonları (hipertansiyon, myokard infarktüsü, stroke, erken ölüm, vs.) önlemek,
- Kaza yapma riskini azaltmak,
- Yaşam kalitesini arttırmaktır.

OUAS'ta patogeneizde sorumlu mekanizmalara yönelik pek çok tedavi seçeneği gelişmiştir.

Tedaviyi planlarken 5 temel yaklaşım vardır. Bunlar;

I. Genel Önlemler

II. Pozitif Basıncılı Tedaviler (CPAP - Bi-Level Positive Airway Pressure (BİPAP)) tedavisi

III. Medikal Tedavi

IV. Ağız içi araçlar

V. Cerrahi yöntemler

Genel önlemler: Hastalığın tedavisinde günümüze kadar denenmiş ve halen geliştirilmekte olan tedavi seçenekleri vardır. Buna göre hastaların tedavileri ne şekilde olursa olsun, öncelikle uyulması ve uygulanması gereken genel önlemler temel tedavi prensiplerindendir. Bunlar;

- Kilo vermek
- Yatış pozisyonunu değiştirmek
- Alkol, sedatif ve hipnotiklerden uzak durmak
- Sigaranın bırakılması
- Eşlik eden hastalıkları tedavi etmek
- Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

Pozitif Basıncılı Tedaviler (CPAP- BİPAP tedavisi): OUAS tedavisinde trakeostomi dışındaki en etkin tedavi metodudur. OUAS'ta CPAP tedavisi ilk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Nazal, oronazal ya da tam yüz maskeleri ile üst solunum yollarına basınçlı hava verilerek üst solunum yolları açık tutulmaya çalışılır.

1997 Yılında AASM, 1999 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) pozitif hava yolu tedavisi endikasyonları ile ilgili benzer 2 ayrı konsensus yayınlamışlardır. ACCP'ye göre AHİ>30 olan tüm olgular ve AHİ 5- 30 arası olup gündüz aşırı uyku hali, bilişsel bozukluk, ruhsal bozukluk, insomni, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi ek komplikasyon birlikteliğinde pozitif hava yolu tedavisi endikasyonu vardır (65).

Pozitif basınçlı hava yolu tedavisinin CPAP ve BİPAP olmak üzere iki ayrı yöntem mevcuttur. CPAP'ta tüm solunum siklusu boyunca sabit bir basınç uygulanır. Böylece üst solunum yollarında hava yastıkçığı oluşturularak hava akımının devamlılığı sağlanmaya çalışılmaktadır. Hava yolları inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazla kapanmaya eğilimi olması nedeni ile inspirasyonda ekspirasyona göre daha yüksek basınç uygulayan BİPAP aletleri özellikle hipoventilasyonla giden hastalıklarda tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlanmıştır (66) .

Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde ilk seçenek CPAP tedavisidir. Yüksek basınç gerektiren olgular, pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu yaşayan olgular ve CPAP tedavisini başka nedenle tolere edemeyen hastalarda BİPAP tedavisi tercih edilmektedir (66).

Medikal Tedavi: Uyku evreleri ile apne-hipopnelerin oluşumu arasındaki ilişki araştırıldığında, REM evresinde bariz olarak hastalığın daha ağır seyrettiği belirlenmiştir. Bunun üzerine REM uykusunu azaltıcı farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmış ancak standart bir ajan bulunamamıştır. Bu konu ile ilgili sıklıkla denenilen ajanlar; protriptilin, paroksetin, fluoksetin, klonidin gibi uyku paternini düzenleyiciler, progesteron, teofilin gibi solunum uyarıcıları, alveoler ventilasyon arttıran asetazolamid ve gündüz aşırı uykuyu ortadan kaldıran modafinildir.

Ağız içi araçlar: Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yollarının kollabe olmasını önlemek amaçlanır. Ağız içi araçlar 3 kategoride sınıflandırılmaktadır:

- I. Mandibula ilerletici araçlar
- II. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar
- III. Dili önde tutan araçlar

Literatürde çok sayıda ağız içi araç tipi tanımlanmış ancak en çok kullanılan mandibula ilerletici aygıtlardır. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar artık kullanılmamaktadır.

AASM tarafından ağız içi araçların endikasyonları şu şekildedir.

1. Basit horlama ($AHI < 5$), kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OUAS,
2. CPAP tedavisinin reddedildiği ya da tolere edilemediği orta ve ağır dereceli OUAS,

3. Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalar (63).

Cerrahi Tedavi: OUAS'ta temel sorun hava yolu kollapsı ve buna bağlı olarak hava pasajının daralmasıdır. OUAS ve/veya horlamanın cerrahi tedavisinde 3 önemli faktör yer alır.

- 1- Medikal komplikasyonların ciddiyeti
- 2- Gün boyu uyku hali ile sosyo-ekonomik etkileşim
- 3- Horlamaya bağlı sosyal uyumsuzluk

Patolojinin lokalizasyonuna göre farklı anatomik bölgelere yönelik çeşitli cerrahi operasyonlar yapılmaktadır (Tablo 8) (67).

Tablo 8. Farengeal Cerrahi Teknikleri

OBSTRÜKSİYON SEVİYESİ	UYGULANAN CERRAHİ TEKNİK
Nazofarenks	-Adenoidektomi -Kist eksizyonu
Orofarenks	-Tonsillektomi -Uvulopalatofarengoplasti (UPPP) -Laser assisted uvulopalatoplasty (LAUP)
Hipofarenks Yumuşak dokuya yönelik cerrahi	-Lingual tonsillektomi -Midline parsiyel glossektomi -Ariepiglottik plika eksizyonu ve parsiyel epiglottektomi -Vallekuler kist eksizyonu
Hipofarenks Kemik yapıya yönelik cerrahi	-Sagittal splitting osteotomi ile mandibuler ilerletme -Vertikal osteotomi ile maksillomandibuler ilerletme -Mandibuler inferosagittal osteotomi ile hyoid myototomi ve suspansiyonu

OUAS'ta hava yolundaki çoklu düzeydeki obstrüksiyon alanlarına yönelik cerrahi protokolde iki fazlı bir girişim şeması izlenmiştir (Tablo 9) (67).

Tablo 9. OUAS tedavisinde iki fazlı yaklaşım

Faz 1 Cerrahisi	1.Nazal Rekonstrüksiyon 2.UPPP 3.Genioglossus İlerletme-Hyoid Miyotomi (GEHM)
Faz 2 Cerrahisi	1. Bimaksiller ilerletme (MMO) 2. Subapikal mandibuler osteotomi 3.Dil kökü cerrahisi

2.1.3.8. OUAS Sonuçları

OUAS sonuçları çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne olaylarıyla birlikte sempatik ileti dalgalanmaları olur ve bu hastalıktaki solunum bozuklukları arka arkaya gelen bir deoksijenizasyon-reoksijenizasyon paterni oluşturur. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (68). Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken uyku bozukluklarının en önemli tablolarından biri olan ve uykuda ölümlere kadar varan OUAS'ın erken tanı ve uygun tedavisi bu olgular için hayati önem taşımaktadır. Tablo 10'da OUAS'ın sonuçları görülmektedir.

Tablo 10. OUAS'ın Sonuçları

Kardiyovasküler sonuçları	Sistemik Hipertansiyon, İskemik Kalp Hastalığı, Sol Kalp Yetmezliği, Pulmoner Hipertansiyon-Sağ Kalp Yetmezliği, Kardiyak Aritmiler, Ani Ölüm
Pulmoner sonuçları	Overlap sendromu, bronşiyal hiperreaktivite
Nörolojik sonuçları	Serebrovasküler hastalık, gündüz aşırı uyku hali, sabah baş ağrısı, noktürnal epilepsi, huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik sonuçları	Bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon
Endokrin sonuçları	Libido azalması, empotans
Nefrolojik sonuçları	Noktüri, proteinüri, noktürnal enürezis
Gastrointestinal sonuçları	Gastro-özofageal reflü
Hematolojik sonuçları	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik sonuçları	Trafik ve iş kazaları, ekonomik kayıplar, iş kaybı, Evlilik sorunları, yaşam kalitesinin azalması
Mortalite	
Diğer	İşitme kaybı, glaukom

2.2. Biyokimyasal Belirteçler

2.2.1. Kreatin Kinaz (CK)

CK enzimi eski adıyla kreatin fosfat kinaz (CPK), adenosin trifosfat aracılığı ile kreatinin reversibl fosforilasyonunu katalize etmektedir. CK iki alt ünitelerden oluşan aktif bir dimerdir. İki alt üniteler, monomerler B (brain) ve M (muscle) harfleri ile tanımlanmaktadır. Monomerler üç farklı şekilde bağlanarak farklı CK izoenzimlerini oluşturmaktadırlar. Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3)'dir. CK-1 beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroit bezinde fazla miktarda bulunmaktadır. CK-3 daha çok iskelet ve kalp kaslarında bulunurken CK-2 ise ağırlıklı olarak kalp kasında bulunmaktadır (69, 70).

Kreatin kinaz aktivitesi, çizgili kas, beyin ve kalp dokusunda fazladır. Böbrek ve diyafram gibi dokular çok az enzim aktivitesi içerirler. Karaciğer ve eritrositlerde hemen hemen hiç enzim aktivitesi bulunmamaktadır (69, 70).

Referans aralıkları; sağlıklı kişilerde serum CK aktivitesinin büyüklüğü yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitlesinin durumu ve fiziksel aktiviteden etkilenir, diğer genetik farklılıkların etkisi ise daha az olur. Referans toplumdaki CK aktivitesi dağılımında görülen yüksek değerlere doğru belirgin çarpıklıklar bu faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, çocuklar yetişkinlerden, erkekler kadınlardan ve zenciler beyazlardan daha yüksek CK değerlerine sahiptirler. Kuzey Amerika çalışmasında siyah ırk, İspanyol, Asyalı ve beyaz toplumlarda CK alt grupları 2.5 ile 97.5 persentilde (37°C'de) üç büyük ırk/cinsiyet grubuna ayrılmıştır: Zenci erkekler için yüksek CK aktivitesi (50- 520 u/L), zenci kadın ve zenci olmayan tüm erkekler için orta derecede CK aktivitesi (35- 345 U/L) ve zenci olmayan tüm kadınlar için düşük CK aktivitesi (25- 145 U/L).

Enzim, serumdaki tepe noktasına genellikle travmadan sonraki ilk 12-24 saat içinde ulaşır ve normalde yarı ömrü 48 saattir (71).

2.2.1.1. Kreatin kinaz enziminin klinik önemi

İskelet Kası Hastalıkları: Serum CK aktivitesi, kas distrofisinin bütün tiplerinde ve özellikle Duchenne tipinde önemli derecede yükselir. Oldukça yüksek CK değerleri viral myositis, polymyositis ve benzer kas hastalıklarında görülmüştür. Bununla beraber sinirsel kas hastalıklarında (Örneğin Myastenia gravis, multiple sklerosis, polimyelitis ve parkinsonizm gibi) serum enzim aktivitesi normaldir. Malign hipertermide çok yüksek aktiviteler görülmektedir. Distrofi ve miyopatilerde ise serumda yalnız CK-3 bulunmaktadır. Fakat total CK-3 aktivitesi yüksek olduğu zaman bir miktar CK-2'de saptanabilmektedir. Nekroze edici polimiyopatilerde ağır kas hasarı meydana geldiğinden CK aktivitesinde normal sınırın 200 katı kadar artış bulunabilmektedir (69, 70).

Kalp Hastalıkları: Miyokard infarktüsü sonrasında serum total CK aktivitesi, 4-6 saat içerisinde yükselmeye başlamakta, 18. ve 30. saatlerde doruk değere ulaşır, 3. gün hızla normale dönmektedir. Total CK aktivitesi ortalamanın 7-12 katı kadardır. Total serum CK aktivitesinin artışı, serum CK-2 artışı ile paralellik gösterip göğüs ağrısı başladıktan 10-20 saat sonra maksimum düzeye ulaşırlar. Miyokard infarktüsünden sonra serum CK-2 aktivitesi, normal düzeyin 10-25 katı yükselir. Yükselmiş total serum CK ve hafif CK-2 artışları olan vakalarda, diğer kalp hastalıklarından (angina pectoris, kardiyak şok, taşikardi, miyokarditis ve konjestif kalp yetmezliği) şüphelenilmelidir. Bu durumlarda kardiyak hasar miyositlerin hücre zarlarında ağır değişmelere neden olarak intersellüler CK'nın ekstrasellüler boşluğa diffüze olmasına sebep olmaktadır. Kalp ameliyatlarından sonraki kardiyak travma ise, serum total CK ve CK-2 yükselmesine neden olur (69).

Serumda yalnız CK-2 aktivitesinin varlığı kesinlikle miyokardiyal hasarı göstermemektedir. CK-2 miyokardiyum dışındaki dokulardan da kaynaklanabilmektedir. CK-2 (<%6) aktivitesi, enflamatuvar ve dejeneratif kas hastalıklarında, şok da dahil olmak üzere travmatik hastalarda, intoksikasyonda, delirum tremenste, hipertiroidizmde, akut psikoziste ve doğumdan hemen sonra kadınlarda saptanabilmektedir. Bundan dolayı miyokardiyal hasarın teşhisi, klinik

bulgulara ve hem de CK-2 artış derecesine dayandırılmalıdır. Miyokardiyal hasar CK-2, total CK aktivitesinin <%5 veya 6 olduğu zaman düşünülmemelidir (69).

Karaciğer Hastalıkları

Karaciğer ihmal edilebilir miktarda CK içerdiğinden, primer karaciğer hastalıklı ve sirozlu hastaların serum CK aktiviteleri normaldir. Aynı nedenle kardiyak hastalıkla beraber bulunabilen hepatik konjesyon ve hipokside serum CK değerinde bir artış görülmez (69).

Santral Sinir Sistemi Hastalıkları: Serum CK aktivitesi, akut serebrovasküler olay ve serebral iskemide artmaktadır. İzoenzimler üzerinde yapılan çalışmalar bu artışın CK-3 izoenzimine ait olduğu ve CK-1 izoenziminde bir artış bulunmadığını göstermiştir. Tersine kafa travmaları sonrasında ise serum CK-1 aktivitesi artmıştır. Bu hastalarda ve subaraknoid kanama'da serum CK-2 varlığı sıklıkla saptanır. Reye sendromunda ise serum total CK aktivitesi yedi kat artar ve CK-1 saptanabilir (70).

Egzersiz, İlaçlar ve Tiroid hastalıkları: Egzersiz ve kas travmaları (kontakt sporları, trafik kazaları, intramüsküler enjeksiyon, ameliyatlar, konvülsiyon, arı sokmaları) serum CK değerlerini arttırabilir. Hipnotik ilaçlar, sedatifler, trankilizanlar, antidepresanlar, kinidin ve alkolü kapsayan birçok ilaç serum CK aktivitesinin yükselmesine neden olmaktadır. Çünkü bu ilaçlar miyositlerden CK'nın iskelet kasına difüze olmasına neden olmaktadır (69).

Tiroid hastalıklarında tiroid aktivitesi ile serum CK aktivitesi arasında ters orantı vardır. Hipotiroidi olgularının %60 kadarında referans aralığın üst sınırının beş katından daha fazla artış gösteren CK aktivitesi, bazı koşullarda elli kat artışa rastlanmaktadır. En önemli izoenzim CK-3 olmasına karşın, CK aktivitesinin %13 kadarının CK2'ye ait olması, olası miyokardiyal ilişkiyi gösterir. Hipertiroidide CK aktivitesi referans aralığın alt sınırlarına yaklaşır (70).

2.2.2. Laktat Dehidrogenaz Enzimi (LDH)

Bir hidrojen aktarıcı enzim olan laktat dehidrogenaz L-laktatın pirüvata oksidasyonunu katalizler. Molekül ağırlığı 134 000 olan enzimin yapısında her biri ayrı genetik kontrol altında tutulan iki farklı türden M (kas) veya (A), H (kalp) veya (B) dört peptid zincir bulunur. LDH-M ve LDH-H sırasıyla insan 11 ve 12 kromozomlarında yerleşik bölgeler tarafından belirlenir. Alkali ortamda anoda doğru azalan göçlerine göre, beş izoenzim alt birim bileşenleri LDH-1 (HHHH 4), LDH-2 (HHHM;H3M) LDH-3 (HHMM; H2M2), LDH-4 (HMMM; HM3) ve LDH-5 (MMMM; M4) şeklindedir. Puberte sonrasında, insan testisinde belirlenen ve altıncı LDH izoenzimi olan LDH-X yapısında dört X alt birimi yer alır. İleri derecede hasta kişilerin serumlarında saptanan yedinci LDH izoenzimi LDH-6 olarak adlandırılmıştır (70).

Sadece sitoplazmada bulunan LDH aktivitesi bütün vücut hücrelerinde saptanmıştır. Serum ile karşılaştırıldığında, birçok hücrede yüksek olan LDH aktivitesi (U/L) karaciğerde 145, kalpte 124, böbrekte 106, iskelet kasında 147 ve eritrositlerde (U/g hemoglobin) 36 olarak bulunmuştur. Doku düzeyleri normal seruma göre 500 kat yüksek olduğu için, en küçük doku hasarında enzimin dolaşıma sızması, serum LDH düzeyinde belirgin artışa yol açar (70). Serum LDH aktivitesi enzim reaksiyonunun yönüne, kullanılan yöntem ve deneysel koşullara bağlı olarak önemli değişiklikler gösterir. Laktat'tan Pirüvat'a reaksiyonu için referans aralıklar pH=8.8-9.0 için 30°C'de 35-88 U/L, 37°C'de 125-225 U/L ve kadınlar için üst sınır olarak 214 U/L belirlenmiştir. Pirüvat'tan laktat'a reaksiyonu için referans aralıkları pH=7.4 için 30°C'de 95- 200 U/L olarak saptanmıştır.

Yüksek enzim konsantrasyonlarına ek olarak, bu dokuların birçoğunda farklı izoenzim konsantrasyonları saptanır. Kalp kası böbrekler ve eritrositlerde elektroforetik olarak hızlı göç eden LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri, iskelet kası ile karaciğerde katoda yavaş göç eden LDH-4 ve LDH-5 izoenzimleri yaygın olarak bulunur Bununla beraber, iskelet kası hasarlarında orta hatta anoda hareket eden LDH fraksiyonları gözlenir. Orta derecede hareket gösteren izoenzimler birçok

dokudaki (endokrin bezler, dalak, lenf düğümleri ve doğum yapmamış uterus kaslarında) LDH aktivitesinden sorumludur (70).

LDH dokuya özgül bir enzim olmadığı için kalp kası hastalığı dahil olmak üzere pek çok hastalıkta serum total LDH düzeyi yükselir. Aşırı hemolizde miyokard infarktüsüne benzer bir LDH izoenzim görünümü elde edilmesine karşın, araştırmalar hemolizin bu etkisinin retikülosit oranının belirgin artması (>% 10) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Folat veya B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin yıkılımının arttığı (yetersiz eritropoez) megaloblastik anemide önemli miktarlarda LDH 1 ve LDH 2 izoenzimleri salıverilir. Megaloblastik anemi bulunan olgularda total serum LDH aktivitesi belirgin olarak artar. Uygun tedavi ile bu artışlar normal sınırlarına dönebilir (70, 72).

Karaciğer hastalıklarında serum LDH aktivitesinde artış görülür, fakat aminotransferaz aktivitesindeki artış kadar yüksek olmaz. Özellikle sarılık bulunan toksik hepatitte görülen yüksek artış (normalin 10 katı kadar), viral hepatit ve infeksiyöz mononükleozda daha düşüktür ve sıklıkla LDH-3 aktivitesinde artış görülür. Siroz ve tıkanma sarılığında LDH aktivitesi normal sınırlarda veya normal üst sınırının iki katına kadar artmış olarak bulunur. Primer karaciğer hastalıklarında veya oksijen perfüzyonun azalmasına bağlı görülen karaciğer anoksisinde serum LDH-5 aktivitesi sıklıkla belirgin olarak yüksek saptanır (70).

Tübüler nekroz ve piyelonefrit başta olmak üzere, böbrek hastalığı bulunan olguların üçte birinde serum enzim düzeyi artar. Ancak, bu artışlar proteinüri ve renal hastalığın diğer parametreleri ile ilişkili bulunmamıştır. Yüksek değerler dışında böbrek hastalıklarında LDH izoenzim dağılımı, normal serum dağılımına benzer. Renal infarktüs olgularının serum LDH dağılımı, miyokard infarktüsli olgularla benzerlik gösterir (70).

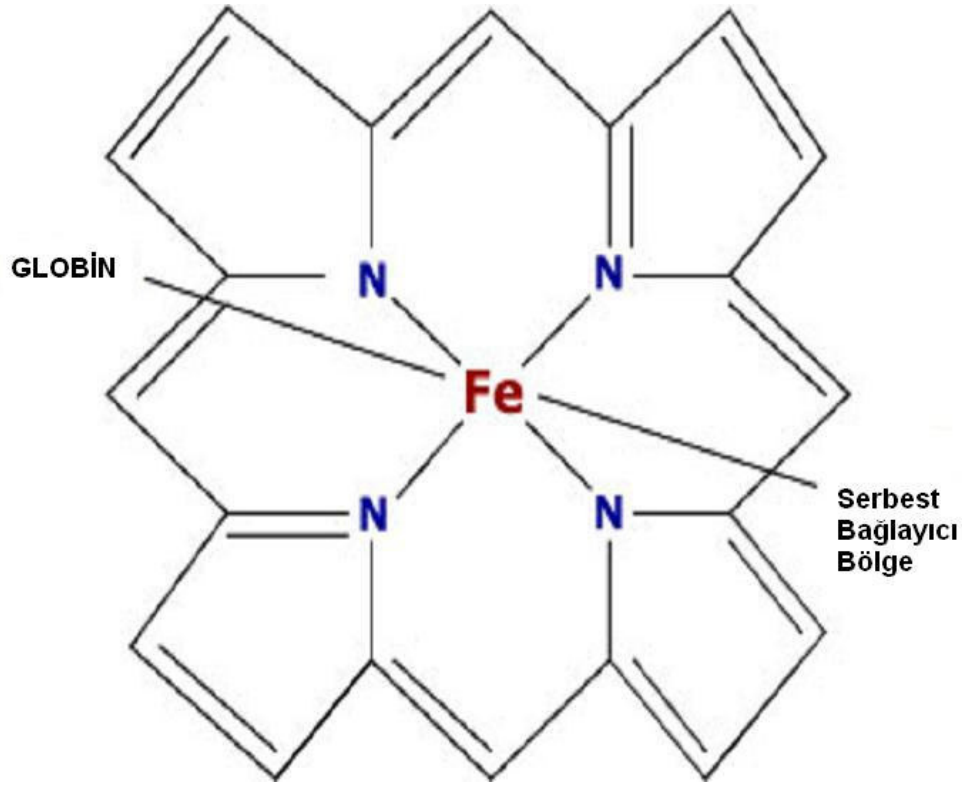
Malign hastalıklarda serum LDH aktivitesi artar. Karaciğer metastazı olan olguların %70, karaciğer metastazı bulunmayanların ise %20-60'ında total LDH aktivitesi yüksek bulunur. Artmış LDH izoenzim dağılımı, sıklıkla organı etkileyen maligniteyi belirler. Kural olarak, kanserli olgularda LDH artışlarının klinik tanıda kullanılmasının hatalı olmasına karşın, kemoterapi sonrası tümör büyüklüğünün

izlenmesinde serum düzeyleri kullanılabilir. Tanıda maligniteye bitişik veya yakın bölgelerden alınan eksüdatif effüzyonlarda LDH aktivitesinin ölçümü yararlı olur. Bu sıvılarda, genellikle, serumdan daha yüksek bulunan LDH aktivitesi, sağlıklı dokuların bulunduğu sıvılarda artmış bulunmaz. Malignitelerin yol açtığı eksudalarda LDH-2 aktivitesi olguların %33 kadarında çok yüksek bulunur ve olguların % 50'sinde LDH-2 aktivitesi % 35'ten fazla artar veya LDH-5 aktivitesi, total LDH aktivitesinin %12 kadarından daha düşük belirlenir. Lösemilerde sadece orta derecede serum LDH artışları görülür (70).

Erken veya orta dönemlerinde olan progresif müsküler distrofi hastalarının serumlarında ılımlı derecede LDH aktivite artışı saptanır. Gözlenen artış çizgili kasa spesifik izoenzim olan LDH-5 ile sınırlıdır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde LDH-5 taşıyan büyük kas kütesinin kaybına bağlı olarak serum LDH düzeyinin azalarak normal sınırlarına döndüğü ve yaygın izoenzimlerin LDH-1 ve LDH-2 olduğu gözlenir. Ara sıra nöromüsküler bozuklukların diğer türlerinin görüldüğü olgularda serum LDH aktivitesinin arttığı görülür (70).

Pulmoner emboli olgularında görülen serum LDH aktivitesindeki artış bazı durumlarda gizli bir embolinin bulunduğunu belirler. Emboliye bağlı olarak, çok sayıda trombositin parçalanması, olasılıkla serum LDH-3 düzeyinde artışa yol açar (70, 72).

2.2.3. Miyoglobin (Mb)



Şekil 6. Miyoglobin (73).

Mb globüler bir proteindir (Şekil 6) (73). İskelet ve kalp kası dokularının sitoplazmasında bulunur (74). Hemoglobin gibi hem grubu içerir ve yine hemoglobin gibi oksijenasyon (oksijenlenme) ve deoksijenasyon yeteneğine sahiptir (75). 17200 molekül ağırlıklı, 153 aminoasit içeren tek bir polipeptit zinciridir, kalp ve oksidatif iskelet miyofibrillerinde bulunan intraselüler bir hemoproteindir (74, 76). Memeli hücrelerinde oksijen ve enerji depolamada ve transportunda önemli rol oynar (77). Mb oksijeni taşır ve sıkıştırılmış, hızla eriyebilir bir yapıdadır.

Mb, kardiyak ve iskelet kaslarının oksijen-bağlayıcı bir proteindir. Kas hasarından sonra düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik yerleşimi olasılıkla dolaşımda erken izlenmesine neden olur (78). Ezici hasarlar veya akut miyokard infarktüsü (AMİ) gibi iskelet ve kalp kası travmalarından sonra serum Mb değerleri

yükselir. Serum Mb ölçüm yöntemleri doku kaynağını belirlemede ayırt edici değildir. İskelet kasına olan ufak travmalar bile serum Mb değerlerini yükseltebilir (78).

Mb'in yarı ömrü (1-3 saat gibi) çok kısadır ve yaklaşık 6 saat içinde plazmadan tamamen temizlenir (79). Mb'in normal serum düzeyi 0 ile 0.003 mg/dl arasındadır (79). Ancak bu düzey yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite gibi parametrelere göre değişenlik gösterebilir. Serum Mb düzeyi diüurnal oynamalar gösterir ve tepe noktasına sabah 09.00'da erişir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın başlangıcında T.C. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 29.06.2009 tarihli, 2009/09 toplantı numarası ile etik kurul onayı alındı (Ek 1). Çalışmaya katılan tüm bireylere araştırma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiş ve olur formu imzalatılmıştır (Ek 2).

Ağustos 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında horlama, uykuda nefes durması (tanıklı apne) ve gün içinde uyku bozukluğu yakınması ile Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran yaşları 27 ve 60 arasında değişen 39'u erkek, 15'i kadın olmak üzere, toplam 54 hasta çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu olarak OUAS ya da horlama şikayeti olmayan yaşları 28 ve 60 arasında değişen 37'si erkek 17'si kadın toplam 54 kişi belirlendi.

Çalışma Grubuna Dahil Edilme Kriterleri:

- 1- Horlama, uykuda nefes durması (tanıklı apne) ve gün içinde uyku bozukluğu yakınmaları ile başvuran;
- 2- Bu hastalar arasında yapılan PSG testi sonucunda OUAS tanısı alıp cerrahi tedavi veya noninvaziv cihaz (CPAP) ile tedavisi yapılan hastalar dahil edildi.

Kontrol Grubu Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri:

OUAS hastalığı ve horlaması olmayan sağlıklı insanlar kontrol grubuna dahil edildi.

Çalışma ve Kontrol Grubundan Dışlama Kriterleri:

- 1- Polisomnografi testinde $AHI < 5$ olanlar,
- 2- Hikayesinde daha öncesinde; OUAS tanısı ile cerrahi müdahale geçiren,
- 3- İskemik veya non-iskemik dilate kardiyomiyopatisi olan,
- 4- Unstabil koroner arter hastalığı olan,
- 5- Ciddi kapak hastalığı olan,
- 6- Alkolizm olanlar,
- 7- Gebeliği olanlar,

- 8- Ciddi obstrüktif akciğer hastalığı olan,
- 9- Nöromusküler hastalığı olan,
- 10- Hipertermisi olan,
- 11- Hipotiroidizm,
- 12- Son zamanlarda kas travması geçiren,
- 13- Tümöral lezyonu olanlar,
- 14- Aktif enfeksiyonu olanlar,
- 15- Böbrek hastalığı olan,
- 16- Karaciğer hastalığı olan,
- 17- Ağır egzersiz yapan hastalar.

Bu maddelerden bir tanesine sahip olan hastalar çalışma ya da kontrol grubuna dahil edilmemiştir. Çalışmanın başında çalışma dışı bırakılmışlardır. PSG testinde $AHI < 5$ olan hastalar UARS veya basit horlama kabul edildi. Bu hastalarda çalışma gruplarının dışında bırakıldı.

Çalışma grubu kendi içinde 2 alt gruba ayrıldı. OUAS sebebiyle cerrahi işlem uygulanan hastalar cerrahi grubu olarak kabul edildi (Grup I). Uygulanan cerrahi işlemler septoplasti, konka redüksiyonu ve uvulopalatal flep'dir. Yüksek RDI oranına sahip veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalara noninvaziv cihaz (CPAP) tedavisi verildi. Bu hastalar medikal grup olarak kabul edildi (Grup II).

3.1. PSG

K.B.B. polikliniğinde değerlendirilen hastalardan PSG randevusuna gelirken banyo yapmış olması ve erkek ise sakal tıraşı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5–10 gün önceden bırakması, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi. Her hasta için uyku çalışması doğal gece uykusu esnasında, akşam 22.30 ile sabah 06.00 saatleri arasında, uyku laboratuvarı teknisyeni gözetiminde yapıldı. PSG incelemesi esnasında, elektroensefalografi (EEG), elektro-okülogram, submental ve bilateral bacak elektromyogramı (EMG) ve elektrokardiyografi (EKG) incelemeleri yapıldı. Havayolu oral-nazal termistör ile kalitatif olarak ve solunum eforu ise torakoabdominal piezoelektrik kemerle ölçüldü.

Arteriyel oksihemoglobin satürasyon ölçümü hastanın parmağına yerleştirilen prob ile pulse oksimetre ile yapıldı. Tüm veriler toplanarak bilgisayarlı polisomnografi sistemine aktarıldı (Compumedics, E serisi 44 kanal, Avustralya).

Uyku evreleri standart kriterler kullanılarak 30-s dönemlerle skorlandı. Her dönem apne ve hipopne sayısı, EEG uyarısı, oksihemoglobin desatürasyonu ve kardiyak hız açısından incelendi. Apne en az 10 sn süre ile havayolu akımının hiç olmaması olarak tanımlandı. Hipopne ise hava yolu akımında en az 10 sn süren belirgin azalma ve buna eşlik eden arteriyel oksihemoglobin satürasyonunda % 4'lük azalma olarak tanımlandı. Yukarıda da belirtildiği gibi skorlama AASM'nin 2007 yılında yayınladığı "AASM Manual for Scoring Sleep" önerilerine göre yapıldı.

3.2. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Cerrahi tedavi grubuna seçilen hastaların (Grup I) cerrahi tedavi öncesi ve tedaviden 3 ay sonra; medikal tedavi grubuna seçilen hastaların (Grup II) medikal tedavi öncesi ve tedaviye başlanmasından 3 ay sonra kanları alındı. Kanlar çalışma gruplarında ve kontrol grubunda 12 saat açlığı takiben kolun median kubital bölgesindeki yüzeysel bir vene intravenöz giriş yoluyla 10 cc miktarında alındı. Tüm kanlar sabahın erken saatlerinde alındı. Vakumlu jelli tüplere alınan kanlar, 3500 devirde 5 dakika çevrildi ve elde edilen serumdan CK, LDH ve miyogloblin çalışıldı. Elde edilen serumdaki CK ve LDH aktiviteleri enzimatik yöntemle Advia 2400 (Siemens Diagnostics, Tarrytown, NY) otoanalizör cihazında aynı markalı kitlerle çalışıldı. Serum miyogloblin düzeyleri kemiluminesans yöntemle Access II (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) cihazında aynı markalı kitler ile çalışıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS (Versiyon 13.0) programı kullanılarak yapıldı. Ölçümle belirtilen değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Yaş, RDI ve LDH'nin normal dağılıma uyduğu, CK ve Miyogloblin'in normal dağılıma uymadığı saptandı. Ölçümle belirtilen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca, en küçük değer ve en büyük değer, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi.

Cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından iki grup karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası LDH ölçümlerinin arasındaki farklılık iki eş arasındaki farkın önemlilik testi ile CK ve Miyogloblin ölçümlerinin arasındaki farklılık ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile incelendi. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

USB şikayetleri olup OUAS tanısı alan 54 hasta çalışma grubumuzu oluşturdu. Bunlardan 27'sine cerrahi (Grup I), 27'sine ise medikal tedavi (Grup II) verildi. OUAS hastalığı veya horlaması olmayan, hiç bir tedavi almayan 54 kişi kontrol grubu olarak belirlendi.

Gruplara göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı Tablo 11'de verilmiştir. Çalışma grubunda 15 kadın (%27.8) ve 39 erkek (%72.2), kontrol grubunda ise 17 kadın (%31.5) ve 37 erkek (%68.5) vardı. İki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.833$). Çalışma grubu ortalama yaşı 48.8 ± 9.3 , kontrol grubu ortalama yaşı 44.6 ± 10.5 olarak bulundu. İki grubun yaş ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0.031$). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın gruplarımızın yaş ortalamaları birbirine yakındı.

Tablo 11. Gruplara göre yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

	ÇALIŞMA		KONTROL	
Yaş	48.8 ± 9.3		44.6 ± 10.5	
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Kadın	15	27.8	17	31.5
Erkek	39	72.2	37	68.5
Toplam	54	100	54	100

Çalışma grubu ile kontrol grubu LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.295$). Çalışma grubu ile kontrol grubu Mb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.254$). Çalışma grubu ile kontrol grubu CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.041$). Çalışma grubunda CK kontrol grubuna göre daha yüksekti. Gruplara göre kan tetkik değerlerine ait tanımlayıcı istatistikler Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Gruplara göre kan tetkik değerleri.

GRUPLAR		CK	LDH	MİYOGLOBİN
Çalışma grubu	Ortalama	140.3	186.2	42.26
	Standart sapma	161.61	38.38	62.62
	Minimum	41	126	16.3
	Maksimum	893	304	349.1
	Ortanca	94.5	182.5	27.4
Kontrol grubu	Ortalama	88.8	196.13	27.73
	Standart sapma	41.85	57.69	12.33
	Minimum	34	129	10.5
	Maksimum	233	372	64.4
	Ortanca	80	176	25.5

Çalışma grubu yapılan tedavi yöntemine göre cerrahi tedavi yapılan 27 hasta Grup I, noninvaziv cihaz (CPAP) ile tedavisi yapılan 27 hasta Grup II olarak adlandırıldı.

Grup I ve Grup II arasında RDI değerleri arasında yapılan incelemede gruplar arasında anlamlı fark saptandı ($p<0.001$). Grup II' de RDI değerleri daha yüksek bulundu. Çalışma grubu RDI değerleri Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Çalışma grupları RDI değerleri

GRUPLAR		RDI
Grup I	Ortalama	15.4
	Std. sapma	16.3
	Minimum	0.3
	Maksimum	63.5
	Ortanca	8.1
Grup II	Ortalama	50.5
	Std. sapma	19.7
	Minimum	13.3
	Maksimum	90.7
	Ortanca	46.7

LDH değerleri arasında yapılan incelemede; Grup I’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.849$). Grup II’de LDH değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup II deki hastalarda 3. aydaki LDH değerleri ilk yapılan tetkiklere göre daha düşüktü. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası LDH tetkik değerleri Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası LDH tetkik değerleri

GRUPLAR		LDH	
		Önce	Sonra
Grup I	Ortalama	172.6	173.8
	Std. sapma	31.9	31.4
	Minimum	126	123
	Maksimum	267	247
	Ortanca	165.0	174.0
Grup II	Ortalama	199.8	181.0
	Std. sapma	40.0	29.4
	Minimum	135	130
	Maksimum	304	248
	Ortanca	194.0	175.0

CK değerleri arasında yapılan incelemede; Grup I’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.367$). Grup II’de CK değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.139$). Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası CK tetkik değerleri Tablo 15’te verilmiştir.

Tablo 15. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası CK tetkik değerleri

GRUPLAR		CK	
		Önce	Sonra
Grup I	Ortalama	150.4	113.6
	Std. sapma	218.3	67.8
	Minimum	41	42
	Maksimum	893	304
	Ortanca	83.0	92.0
Grup II	Ortalama	130.2	107.0
	Std. sapma	73.3	49.5
	Minimum	46	43
	Maksimum	324	262
	Ortanca	106.0	85.0

Mb değerleri arasında yapılan incelemede; Grup I’de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.710$). Grup II’de Mb değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.073$). Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası Mb tetkik değerleri Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Çalışma grubu tedavi öncesi ve sonrası Mb tetkik değerleri

GRUPLAR		MİYOGLOBİN	
		Önce	Sonra
Grup I	Ortalama	31.7	32.8
	Std. sapma	18.4	27.4
	Minimum	16.3	13.7
	Maksimum	107.7	151.6
	Ortanca	27.3	26.0
Grup II	Ortalama	52.8	34.1
	Std. sapma	86.2	16.7
	Minimum	16.5	14.3
	Maksimum	349.1	83.8
	Ortanca	27.8	31.0

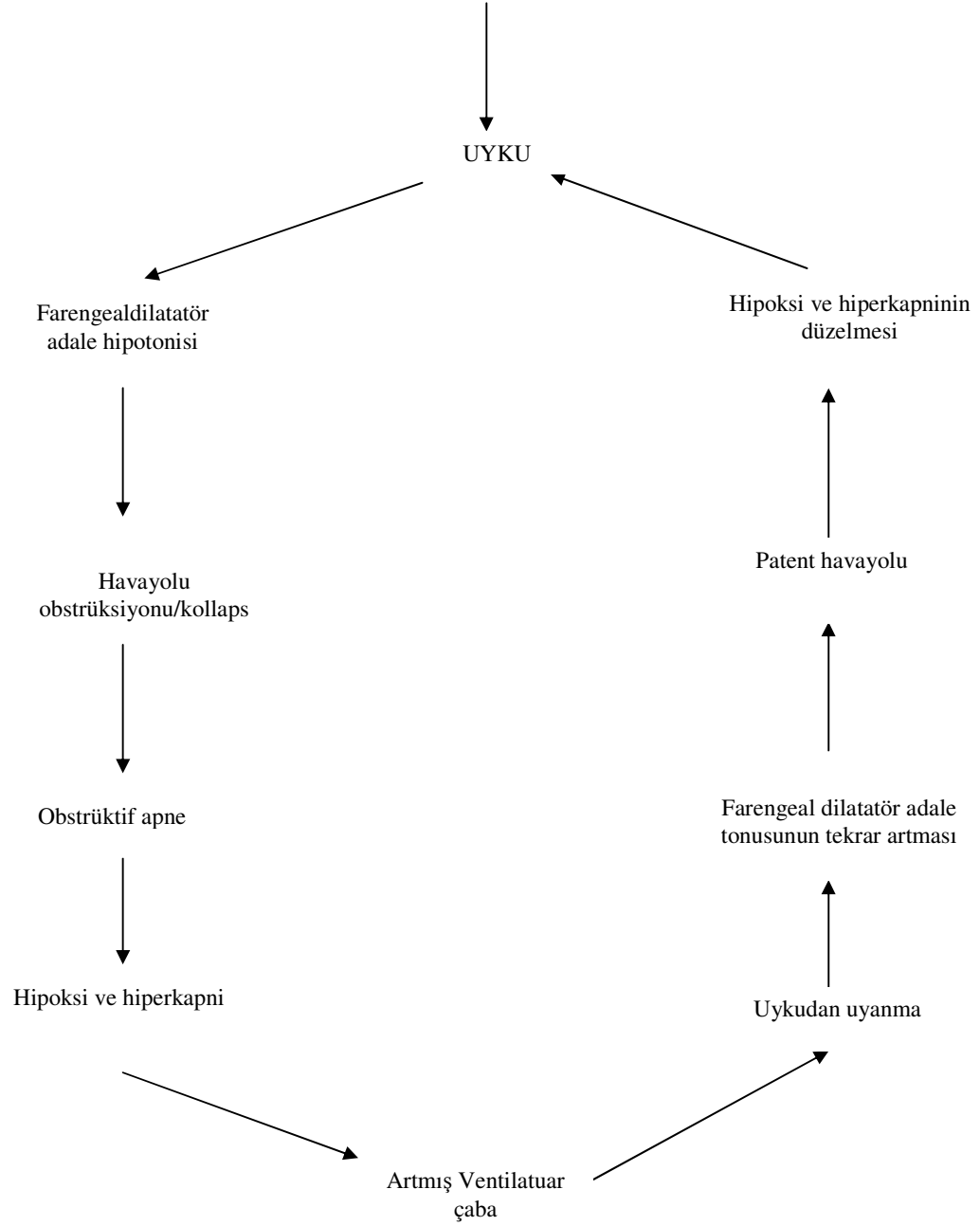
5. TARTIşMA

USB'ı içerisinde en önemli ve en sık görülen tablo OUAS'tır (%90-95) (3, 4). OUAS prevalansı yaş ve cinsiyet ile değişmekle beraber %2-5 arasındadır (5).

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan st solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (6). Hastalığın  majör belirtisi horlama, tanıklı apne ve gündüz aşını uykululuk halidir (7, 8).

SY kas aktivitesinin; uyku evresine, kemoreseptörlere ve intratorakal basınca göre niteliği değişir. Sağlıklı bireylerde çeşitli mekanizmalarla uykuda ve uykusuzlukta SY açıklığı korunur (9). OUAS'lı hastalar dar bir SY'na sahiptirler. Uyanıklık döneminde dar olan bu SY açıklığını korumak için OUAS'lı hastalarda normal bireylere göre genioglossus ve tensör palatini kasında aktivite artışı gözlenir ve havayolu açık kalır. Uyku esnasında hava yolunu açık tutan bu nöromusküler kompensasyon kaybolur ve adale aktivitesi OUAS'ı olmayan kişilerdeki seviyeye döner. Sonuçta anatomik darlık ve nöromusküler kontrolün kaybının birlikte bulunması havayolu kollapsına ve hava akımının durmasına neden olur (şekil 7) (10-12) . OUAS'ta solunum ve iskelet kasları üzerine olan aralıklı hipoksemi ve mekanik stresin sonucunda bazı kas dokusu belirteçleri yükselebilir. Bu çalışmadaki amacımız OUAS'lı hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında bu belirteçlerin sağlıklı kişilerle olan farklılıklarını belirlemektir.

UYANIK
(Anatomik dar hava yolu)
(Kompensatuar farengeal dilatatör hipertonisitesi)



Şekil 7. OUAS patofizyolojisi.

Kan tetkiklerinde, normalde hücre içinde bulunan enzimlerin yüksek bulunması, vücuttaki bazı hücrelerin tahrip olarak bu enzimlerin kana karıştığını düşündürmektedir. Acil servislerde hücre yıkımının göstergesi olarak en sık düzeyi ölçülen enzimlerden birisi de CK'dır. CK kalp kası, iskelet kası ve beyin dokusunda izole edilen enzim transfer edici bir enzimdir. CK yüksekliği tespit edilen hastalarda geçirilmiş bir kalp hastalığı ya da nöromusküler bir hastalık düşünülür. Ancak bir grup hastada CK yüksek bulunmasına rağmen bu hastalıklar saptanamamaktadır. Geçici olarak CK yüksekliği ağır egzersizlerde ve yüksek irtifaya bağlı oksijen eksikliğinde de görülebilmektedir. Ancak hastaların hala %10'unda sebebi bilinmeyen enzim yüksekliği görülmektedir.

Sağlıklı bireylerde üst solunum yolu tonusunu ve açıklığını uyku ve uyanıklık halinde koruyan mekanizmalar vardır. OUAS'lı hastalarda uyanıklık sürecinde faringeal dilatör kaslarda hiperaktivasyon vardır. Bu aktivasyon EMG ile de gösterilebilmektedir (10, 11)

OUAS'ta CK yükselmesinin olası nedenleri; ÜSY açıklığını korumak için üst solunum yolu dilatör kaslarının hiperaktivasyonu (10, 11) , inspirasyon kaslarında aktivite artışı (özellikle diafram), apne ile ilişkili olarak intratorasik basınç azalması, (80) hipoksiyle kas fonksiyon bozukluğu ve lokal veya sistematik inflamatuvar süreçler olabilir (81).

Çalışmamızın ilk bölümünde tedaviye başlamadan önce tüm çalışma grubunun ve kontrol grubunun CK, LDH, miyogloblin değerlerini inceledik. Çalışma grubunda CK ortalama 140,3 U/L, kontrol grubunda ise CK ortalama 88,8 U/L olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.041$). Çalışma grubunda CK değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti.

Silvia Lentini ve ark. tarafından 2003 Ocak ve 2004 Kasım ayları arasında yapılan prospektif kesitsel bir çalışmada; CK değeri yüksekliği ile OUAS arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmanın birinci bölümünde, USB şüphesi olan hastalara PSG yapıldı; ardından serum CK değerlerine bakıldı. Toplam 201 hasta incelendi. Bunlardan 89'u ağır OUAS ($AHI>30$), 93 tanesi hafif-orta OUAS

($5 < \text{AHİ} < 30$), 19 tanesi ise basit horlama olarak ($\text{AHİ} < 5$) bulundu. Basit horlama olan 19 hasta çalışma dışı bırakıldı. Ağır OUAS'lı 89 hastanın 43'ünde (%48), 93 hafif-orta OUAS'lı hastanın 23'ünde (%25) CK seviyeleri referans aralığa göre yüksek bulundu. Kontrol grubunda sadece bir hastada CK düzeyi referans aralığa göre yüksek bulundu. Ağır OUAS'lı hastalarda CK değerleri ($191,4 \pm 12,9$ U / L), hafif-orta OUAS'lı hastalara ($134,3 \pm 7,5$ U / L; $p < 0.01$) ve kontrol grubuna ($107,1 \pm 7,9$ U/L; $p < 0.01$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (82). Bizim çalışmamızda da çalışma grubu ile kontrol grubu CK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0.041$).

Lentini ve ark. çalışmalarının ikinci bölümünde OUAS'lı hastaların içinden sıralı olarak 77 kişi seçildi. Bu seçilen hastaların 38'i hafif-orta, 39'u ağır OUAS'lıydı. Bu hastalara CPAP titrasyonu için ikinci tam gece PSG'si uygulandı. Ertesi sabah kanları tekrar alındı. Hafif-orta OUAS'lı hastalarda ilk CK değerleri ortalama $129,7 \pm 13,4$ U/L iken CPAP titrasyonu sonrası $96,7 \pm 7,6$ U/L olarak bulundu. İki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ($p < 0,001$). Ağır OUAS'lı hastalarda ilk CK değerleri ortalama $187,7 \pm 18,9$ U/L iken CPAP titrasyonu sonrası $132,2 \pm 12,9$ U/L olarak bulundu. İki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulundu ($p < 0,001$) (82). Biz çalışmamızda OUAS'lı hastalara cerrahi veya CPAP tedavisi uyguladık. Çalışma ölçütlerine göre hasta seçimi yapıldıktan sonra, hastaların ilk kanları alındı. Cerrahi grubumuzda (Grup I) tedavi sonrası 3. ayda, medikal grubumuzda ise (Grup II) başlanıp devam eden CPAP tedavisinin 3. ayında hastaların ikinci kanlarını aldık. Grup I'de tedavi öncesi CK değerleri ortalama $150,4$ U/L, tedavi sonrası CK değerleri ise ortalama $113,6$ U/L olarak bulundu. Yapılan değerlendirmede Grup I'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.367$). Grup II'de tedavi öncesi CK değerleri ortalama $130,2$ U/L, tedavi sonrası CK değerleri ise ortalama $107,0$ U/L olarak bulundu. Yapılan değerlendirmede Grup II'de tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda alınan değerler arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.139$). Lentini ve ark. kanları CPAP titrasyonu yaptıkları gecenin sabahında almışlardı. Aldıkları kanlarda CK değerlerinde anlamlı fark bulmaları; bizim ise 3. ayda aldığımız kanlarda anlamlı bir fark bulamamamız bize CK değerlerinin CPAP tedavisiyle ilk aşamada azaldığını

daha sonra yaklaşık eski değerlerine geldiğini düşündürmektedir. İkinci bir neden olarak, CPAP cihazının kullanım zorluğu veya hasta uyumsuzluğu olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubunda LDH değerleri ortalama 186,2 U/L, kontrol grubunda ise ortalama 196,13 U/L olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.295$). Tedavi gruplarında yapılan incelemede ise Grup I'de tedavi öncesi LDH 172,6 U/L, tedavi sonrası üçüncü ayda alınan kandaki ortalama LDH değerleri ise 173,8 U/L olarak bulundu. Aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.849$). Grup II'de tedavi öncesi LDH 199,8 U/L, tedavinin üçüncü ayında alınan kandaki ortalama LDH değerleri ise 181,0 U/L olarak bulundu. LDH değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.005$). Grup II'deki hastalarda üçüncü aydaki LDH değerleri ilk yapılan tetkiklere göre daha düşüktü. Literatürde daha önce LDH ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. CPAP tedavisiyle LDH'nin düşmesinin; cerrahi tedaviyle ise anlamlı değişiklik olmamasının daha ileri inceleme gerektirdiğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubunda Mb değerleri ortalama 42,26 ng/mL, kontrol grubunda ise ortalama 27,73 ng/mL olarak bulundu. Çalışma grubu ile kontrol grubu Mb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.254$). İki grup arasında ortalama değerlerinde fark olmasına rağmen hastaların Mb değerlerinin normal dağılıma uymadığı saptandığı için istatistiksel açıdan anlamlı olamadığı tespit edildi. Vaka sayısı artırılarak yapılacak çalışmaların bu konuda daha aydınlatıcı olabileceği kanısındayız. Tedavi gruplarında yapılan incelemede ise Grup I'de tedavi öncesi ortalama Mb değerleri 31,7 ng/mL, tedavi sonrası üçüncü ayda alınan kandaki ortalama Mb değerleri ise 32,8 ng/mL olarak bulundu. Aralarında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.710$). Grup II'de tedavi öncesi ortalama Mb değerleri 52,8 ng/mL, tedavinin üçüncü ayında alınan kandaki ortalama Mb değerleri ise 34,1 ng/mL olarak bulundu. Grup II'de Mb değerleri arasında yapılan incelemede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.073$). Literatürde daha önce Mb ile yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda Mb değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunda Mb yarılanma ömrünün çok kısa

olmasının da sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Kanları sabah erken saatlerde almamıza karşın yapılan çalışmalara göre ağır travma sonrasında kanda 6. saate tamamen kaybolan Mb'in bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz (79).

Hipoksiye kronik maruziyet kas yapısında (Lif boyutu ve türü) ve bioenerji enzimlerinin aktivitelerinde değişikliğe sebep olur. Bu değişiklikler yüksek rakımlarda yaşayan sağlıklı insanlarda veya kronik kalp yetersizliği, periferik arter hastalığı, KOAH gibi hastalıkları olup kronik hipoksiye maruz kalanlarda karakteristik olarak görünür (83-89). Bu ikinci gruptaki hastalarda kaslarda atrofi (kas lifi çapında azalma), tip II kas yapısına doğru kayma ve fosfofruktokinaz enzim aktivitesinde, hız sınırlayıcı glikolitik enzimde, mitokondrial elektron transport sisteminin terminal enzimi olan sitokrom oksidazda da artış görünür (89, 90).

Sauleda ve ark. (89) ayaktan, CPAP tedavisi almayan 12 OUAS hastası ve 6 gönüllü sağlıklı kişide quadriceps femoris kasından perkutan iğne biopsisi yapmışlar. Taze dokuda fosfofruktokinaz ve sitokrom oksidaz enzim aktivitesi ölçülmüş. Ardından kas tipi analiz yapılmış. Sonuçta kas lifi tipi dağılımları hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulundu. Buna karşın kas lifi çapı özellikle tip II kas lifi ve protein içeriği OUAS hastalarında daha yüksek bulunmuş. OUAS hastalarında fosfofruktokinaz ve sitokrom oksidaz enzim aktivitesi daha fazla bulunmuş. Bu sonuçlar OUAS'lı hastaların sistemik kas yapısında hipoksiye maruz kalan hastalar gibi değişiklikler olduğunu göstermiştir. Sitokrom oksidaz enzim aktivitesindeki düzey yükeliğini açıklayan birçok sebep olabilir. Bunlar hipoksi, obezite, fiziksel aktivite, yaşlanma, sigara, ilaç etkileri, oksidatif stres ve sistemik inflamasyondur (86, 89, 91-99).

Series ve ark. (100) OUAS'lı hastalarda uvula kasında total kas lifi sayısı, protein içeriği, anaerobik enzim aktivitesine bakmışlar; sadece horlaması olanlara göre, OUAS'ta anlamlı yükseklik saptamışlardır.

Prelle ve ark. (102) yaptığı retrospektif bir çalışmada (hyperCKemia); serum CK düzeyleri sürekli yüksek olan asemptomatik olgularda sublinik miyopati veya idiopatik hyperCKemia varlığını incelemişler. Serum CK'nın kronik yükselmesine

bazen sağlıklı görünen kişilerde de rastlanmaktadır. Klinik ve histopatolojik nöromüsküler hastalık kanıtı olmayan bu tip hastalardaki CK yüksekliğine "idiyopatik hyperCKemia" denilmektedir (101). Preme ve ark. (102) 114 hiper-CKemia'lı hastaya kas biyopsileri ve genetik çalışmalar yapmış. Hastaların % 18.4' nde bir hastalık, %38.6'sında iskelet kas anormallikleri tespit edilmiş; hastaların %31.6'sında ise kasların tamamen sağlıklı olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda Grup I ve Grup II arasında AH  değerleri arasında yapılan incelemede gruplar arasında anlamlı fark saptandı. ($p<0.001$). Grup II'de AH  değerleri daha yüksek bulundu. Bunun sebebi Grup II'nin yüksek AH  oranına sahip veya cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalardan oluşmasıydı.

6. SONUÇ

OUAS belki de hafif-orta hiper-CKemia nedenlerinin bir kısmını oluşturmaktadır. Bu yüzden açıklanamayan CK yüksekliği olan hastalarda OUAS olabileceği unutulmamalıdır. Bu hastalar uygun tanı ve tedavi yöntemleri ile kolaylıkla tedavi edilebilirler. Böylece nöromüsküler hastalık araştırılmasına yönelik maliyet ve zaman israfı ortadan kalkabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Tan E. Uyku Fizyolojisi. IN: Barış Yİ (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları. 1. baskı, s:5-13, Ankara, 1993.
2. Barış Yİ: Obstrüktif Sleep Apne Sendromunun Tarihçesi. In: Barış Yİ (ed). Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları 9.baskı, s: 1-4, Ankara 1993
3. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları; tarihçe, tanımları, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 46(2): 187-192, 1998.
4. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep Apne Syndromes. In: Fishman AP (ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: Mc Graw-Hill Bank Company: 1617-1637, 1998.
5. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 22: 667-689, 1999.
6. ASDA-Diagnostic Classification Steering Comittee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manuel. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Pres Inc: 29-31, 1997.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S, et al. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328: 1230-1235,1993.
8. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 46: 193-201, 1998.
9. Malhotra A, Pillar G, Fogel RB, et al. Pharyngeal pressure and flow effects on genioglossus activation in normal subjects. Am J Respir Crit Care Med 165: 71-77, 2002.

10. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 2025–2030, 2001.
11. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 89: 1571–1579, 1992.
12. Remmers JE, de Groot WJ, Sauterland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway obstruction during sleep. *J Appl Physiol* 44: 931, 1978.
13. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition*. Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York: 1-16, 1994.
14. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med* 6(4): 555-562, 1985.
15. Lenfant C. Sleep and breathing (Introduction). *Lung Biology in Health and Diseases*; 71: III-IV, 1994.
16. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. *Laryngoscope*: 1054-1059, 1987.
17. Kooplann, C. F, Moran, WB. Sleep apnea - an historical perspective. *Otolaryngo. Clin. North. Amer* 23: 571-575, 1990.
18. Peker Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. *Pulmonary Medicine, Goteberg University: Goteberg*: 13-45, 2000.
19. Andrew L, et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 20(6): 423-487, 1997.
20. Ekim N. Horlama ve Apne. In: Barış Yİ (ed). *Obstruktif Sleep Apne Sendromu. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları*. 1.baskı, s:14-19, Ankara, 1993.

21. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome, An overview. *Respiration* 64(supp11): 11-14, 1997.
22. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apne syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep*. 15(6): s:13-16, 1992.
23. Fujita S, Woodson T, Clark JL, Witting R. Laser midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 101: 80-84, 1991.
24. Fujita S. Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 101: 80-84, 1991.
25. Katsantonis GP. Limitations, pitfalls, and risk management in uvulopalatopharyngoplasty. *Snoring and Sleep Apnea*, second edition. Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York: 147-162, 1994.
26. Elez F, Yumuşak Damak ve Uvulaya Yönelik Cerrahi Yöntemler. Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S, editörler. *Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu ve Horlama*, 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapçevleri: 143-148, 2004.
27. Bery RB, Foster R. Obstructive sleep apnoea hypopnoea syndromes: Definitions, Epidemiology, diagnosis and consequences. In: Carney PR, Berry RB, Gayer JD eds. *Clinical Sleep Disorders*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 254-277, 2000.
28. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, 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*. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
29. Ulukavak C. Uykuyla ilgili solunum bozukluklarında sınıflama ve tanımlar. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*, Ankara, 2005.

30. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
31. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. Clin Chest Med 13: 493-505. 1992.
32. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap syndrome. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 51: 333-348, 2003.
33. Weitzenblum E, Kessler R, Chaouat A. Alveolar hypoventilation in the obese: the obesity-hypoventilation syndrome. Rev Pneumol Clin 58: 83-90, 2002.
34. Guilleminault C, Kim Y, Stoohs R. Upper airway resistance syndrome. Oral Maxillofac Surg Clin North Am 7: 243-256, 1995.
35. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. J Allergy Clin Immunol 112: 643-651, 2003.
36. McNamara S, Grunstein R, Sullivan, CE. Obstructive sleep apnea. Thorax 48: 754-763, 1993.
37. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apne. Proc Am Thorac Soc (5): 136-143, 2008.
38. Doğan Ö. Sivas İl merkezi sağlık çalışanlarında obstrüktif sleep apne hipopne sendromu semptom prevalansı. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Sivas, 2003.
39. Stradling JR. Obstructive Sleep Apnea: Definitions, epidemiology and natural history. Thorax 50: 683-689, 1995.
40. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloglu Y ve ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz Toraks Dergisi 45: 7-11, 1997.

41. Wiegand L, Zwillich C. W. Obstructive sleep apnea. Disease amonth. 40: 199-252, 1994.
42. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. J Appl Physiol 84(3): 1055-1062, 1998.
43. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. Epidemiol Rev 16(2): 210-227, 1994.
44. İtil O. Uykuya Bağlı Solunum Hastalıkları. III. Mesleki Gelisim Kursu Bodrum: 139-152, 2006.
45. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E, Bleecker E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. Annals of Internal Medicine 103(6pt 1): 850-855, 1985.
46. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 46: 85-90, 1991.
47. Deegan PC, McNicholas WT: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Eur Respir Monogr 10: 28-62, 1998.
48. Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. Respir Physiol Neurobiol 135: 187-205, 2003.
49. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. Eur Respir J 16: 909-913, 2000.
50. Hwang JC, St. John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activitiy: influence of anesthetics. J Appl Physiol 55: 785-792, 1983.
51. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu ilişkili hastalıklar ve ayırıcı tanı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 50: 104-18, 2002.
52. Thomas PS, Owen E, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidily obese before and after weight loss. Thorax 44: 382-386, 1989.

53. Hudgel D, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 69(2): 443-450, 1990.
54. Skinner J, Molnar M, Harper R. Higher cerebral regulation of cardiovascular and respiratory functions. *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Roth, Dement. Chapter 18: 231-249, 1994.
55. Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 69(4): 1262-1269, 1990.
56. Potolicchio SJ. Disorders of excessive sleepiness. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. Second edition, eds; D. N. F. Fairbanks and Fujita. Raven Pres. Ltd: 45-55, 1994.
57. Krieger J. Obstructive sleep apnea: Clinical manifestations and pathophysiology. *Handbook of sleep disorders*, edited by TorphyMJ. Marcel Decker inc. 259-285, 1990.
58. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi* 46(3): 288-300, 1998.
59. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku Apne Sendromu Tanı Yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 1: 50-57, 2008.
60. Kırbaş G. Uyku Apne Sendromu Klinik ve Tanı Yöntemleri. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları*, Ankara, 2002.
61. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik bulgular) *Türkiye Klinikleri J Pulm Med special Topics* 1: 40-45, 2008.
62. Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne (OUAH) Sendromu Tanısı. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*, Ankara, 2005.

63. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Ders Notları, İzmir: 85-100, 2007.
64. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 13: 399–416, 1992.
65. Indication for polysomnography task force, American Sleep Disorders Association Standards Of Practice Committee. An American sleep disorders association report: Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep 20(6): 406-422, 1997.
66. Köktürk O, Ulukavak Çiftci T. Obstrüktif uyku apne sendromu CPAP/BPAP tedavisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 50(2): 317-334, 2002.
67. Elez F, Tedavi; C. Obstrüktif Uyku Apnesinde Cerrahi Yaklaşımlar. Ömür M, Elez F, Özturan D, Derman S, editörler. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu ve Horlama, 1. baskı. İstanbul: Nobel tıp kitapevleri: 117-126, 2004.
68. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest 96: 1897-1904, 1995.
69. Ercan B, Tamer L, Atik U. Kreatin Kinaz İzoenzimleri ve klinik önemleri. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 3: 236-245, 2003.
70. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler Palme Yayıncılık Ankara: 356-366, 2005.
71. East C, Knochel JP. Rhabdomyolysis in transplant patients. J Nephrol. Sep-Oct; 11(5): 221-3, 1998.
72. Beers MH, Berkow R (eds). The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Merck& Co: 1002-1015-2547, 2002.
73. [http:// www.meat.tamu.edu/myoglobin.jpg](http://www.meat.tamu.edu/myoglobin.jpg)

74. Flögel U, Merx M.W, Gödecke A, Decking U.K.M and Schrader J. Myoglobin: A scavenger of bioactive NO. PNAS 98 (2): 735–740, 2001.
75. Kanner J, Ben-gera I, Berman S. Nitric-oxide myoglobin as an inhibitor of lipid oxidation. Biomedical and Life Sci. 15(11): 944-94, 2006.
76. Garry D.J, Ordway G.A, Lorenz J.N, Radford N.B, Chin E.R, Grange R.W, Duby R.B, Williams R.S. Mice without myoglobin. Nature 39: 905-908, 1998.
77. Samsøe B.D, Christiansen E. and Andersen R.B. Myofascial pain and the role of myoglobin. Scand J Rheumatology 15: 174-178, 1986.
78. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler Palme Yayıncılık Ankara: 689-693, 2005.
79. Honda N. Acute renal failure and rhabdomyolysis. Kidney Int. Jun 23(6): 888-98, 1983.
80. Sharpey-Schafer EP. Effect of respiratory acts on the circulation. In: Dow P, ed. Handbook of physiology: Circulation (section 2). Volume III. Washington, DC: American Physiological Society: 1875–1886, 1965.
81. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation; 105: 2462–2464, 2002.
82. Lentini S, Manka R, Scholtyssek S, Stoffel-Wagner B, Lüderitz B. and Taşci S. Creatine Phosphokinase Elevation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. CHEST; 129: 88–94, 2006.
83. Howald H, Pette D, Simoneau JA, Uber A, Hoppeler H, Cerretelli P. Effects of chronic hypoxia on muscle enzyme activities. Int J Sports Med 11: 10–4, 1990.
84. Reynafarje B. Myoglobin content and enzymatic activity of muscle and altitude adaptation. J Appl Physiol;17: 301–5, 1962.

85. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR, Minotti JR, Christoph I, Massie BM. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81: 518–27, 1990.
86. Lundgren F, Dahllof T, Scherstien T, Bylund-Fellenius AC. Muscle enzyme adaptation in patients with peripheral arterial insufficiency: spontaneous adaptation, effect of different treatments and consequences on walking performance. *Clin Sci* 77: 485–93, 1989.
87. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 151:374–7, 1995.
88. Maltais F, Simard A, Simard C, Jobin J, Desgagies P, Leblanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 288–93, 1996.
89. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Wiesner R, Tarraga S, Harting I, Tomas P, Gomez C, Saus C, Palou A, Agustli AGN. Cytochrome oxidase activity and mitochondrial gene expression in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Crit Care Med* 157: 1413–7, 1998.
90. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 3: 192–6, 1990.
91. Rush EC, Planck LD, Coward WA. Energy expenditure of young Polynesian and European women in New Zealand and relations to body composition. *Am J Clin Nutr* 69: 43–8, 1999.
92. Trounce I, Byrne E, Marzuki S. Decline in skeletal muscle mitochondrial respiratory chain function: possible factor in ageing. *Lancet* 1: 637–9, 1989.
93. Brown GC. Nitric oxide regulates mitochondrial respiration and cell functions by inhibiting cytochrome oxidase. *FEBS Lett* 369: 136–9, 1995.

94. Capitanio N, Capitanio G, Minuto M, De Nitto E, Palese LL, Nicholls P, Papa S. Coupling of electron transfer with proton transfer at heme a and Cu(A) (redox Bohr effects) in cytochrome c oxidase. Studies with the carbon monoxide inhibited enzyme. *Biochemistry* 39: 6373–9, 2000.
95. Amoroso P, Wilson SR, Moxham J, Ponte J. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. *Thorax* 48: 882–5, 1993.
96. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 11–6, 1994.
97. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 1080–6, 1996.
98. Nieminen A-L, Byrne AM, Herman B, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition in hepatocytes induced by t-BuOOH: NAD(P)H and reactive oxygen species. *Am J Physiol (Cell Physiol)* 272: C1286–94, 1997.
99. Sauleda J, Garcia-Palmer FJ, Gonzalez G, Palou A, Agusti AGN. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 32–5, 2000.
100. Series F, Cote C, Simoneau JA, et al. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 95: 20–25, 1995.
101. Rowland LP, Willner J, DiMauro S, Miranda A. Approaches to the membrane theory of Duchenne muscular dystrophy. In: Angelini C, Danieli GA, Fontanari D (eds) *Muscular Dystrophy: Advances and New Trends*. Amsterdam, Excerpta Medica: 3–13, 1980.

102. Prella A, Tancredi L, Sciacco M, et al. Retrospective study of a large population of patients with asymptomatic or minimally symptomatic raised serum creatine kinase levels. *J Neurol* 249: 305–311, 2002.

8. EKLER

Ek. 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAEMLAS ÜNİVERSİTESİ
Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu

TOPLANTI TARİHİ :29.06.2009
TOPLANTI NO : 2009/09

KARARLAR :

20- KBB Anabilim Dalı Başkanlığının "Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) Olan Hastalarda Miyopatinin Biyokimyasal Belirteçler İle Değerlendirilmesi" konulu çalışmasının Etik Kurallara uygun olduğuna,

Oy Birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç.Dr. Banu D. GÜN
Hastane Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Hasta Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Obstrüktif uyku apne sendrom (OUAS) hastalarında myopatinin biyokimyasal belirteçler ile değerlendirilmesi 'dır.

Bu araştırmanın amacı OUAS lu hastalarda tanı aşamasında ve tedavi sonrasında bu markerların sağlıklı kişilerle olan farklılıklarını belirlemektir.

Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0.372.2610169-2263 no.lu telefondan Dr. Serkan ÇORAKÇI'ya başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma ZKÜ tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlanırsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: