



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI
OLAN VE DİYALİZE GİRMEYEN HASTALARDAKİ
BİYOİMPEDANS ANALİZ YÖNTEMİ İLE
BELİRLENEN VOLÜM DURUMU İLE OBSTRÜKTİF
UYKU-APNE SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR.REŞİT YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**EVRE 4 VE EVRE 5 KRONİK BÖBREK HASTALIĞI
OLAN VE DİYALİZE GİRMİYEN HASTALARDAKİ
BİYOİMPEDANS ANALİZ YÖNTEMİ İLE
BELİRLENEN VOLÜM DURUMU İLE OBSTRÜKTİF
UYKU-APNE SENDROMU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

DR.REŞİT YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Zülfükar YILMAZ

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU' na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Zuhat URAKÇI, Yrd. Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Yrd. Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Yrd. Doç. Dr. Abdullah KARAKUŞ, Yrd. Doç. Dr. Emre AYDIN, Uz. Dr. Hikmet SOYLU, Uzm. Dr. Belma BALSAK, Uz. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uz. Dr. Ali Veysel KARA, Uzm. Dr. Hüseyin Kaçmaz, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Fatma YILMAZ AYDIN, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN'e ve tezimde büyük katkıları olan Göğüs Hastalıkları ana bilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hatice Selimoğlu ŞEN'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ'a ve rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D, Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D, Göğüs Hastalıkları A.B.D, Radyoloji A.B.D öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme, eşim Sultan'a ve hayatıma yeniden anlam katan kızım Alin ve oğlum Mustafa'ya teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Reşit YILDIRIM

Diyarbakır -2016

ÖZET

Giriş ve amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tekrarlayan üst solunum yolu kollapsı ile karakterize bir hastalıktır. Yapılan çalışmalar kronik böbrek hastalığının evresi ile paralel olarak OUAS prevalansında artış olduğunu göstermektedir. Bu iki hastalık arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak açıklanamasa da son yıllarda yapılan çalışmalarla ‘rostral sıvı yerdeğişimi’ teorisi güncel açıklama olarak yerini almıştır. Bu teoriye göre gündüz bacaklarda biriken sıvının gece supin pozisyonda boyun bölgesine hareketi sonrası üst solunum yolu kollapsına ve obstrüktif uyku apne sendromunu tetiklediği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, diyalize girmeyen evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığında OUAS sıklığına bakmak, volüm yükü ile OUAS arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal-metod: Bu çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği’nde renal replasman tedavisi almayan evre 4 ve evre 5 kronik böbrek hastalığı tanısı ile takip edilen hastalardan seçim yapılmıştır. Hastaların volüm parametrelerine multifrekans biyoimpedans analiz yöntemi (BIA) ile bakılmıştır. Sıvı yükü için overhidrasyon (OH) / ekstraselüler sıvı (ECW)% oranı belirleyici parametre olarak alındı ve $OH / ECW \geq \%7$ volüm fazlalığı olarak kabul edildi. Obezite ($VKI \geq 30$), kalp yetmezliği ($EF \leq \%50$), hipotiroidizm, acromegali, hemodinamik instabilitesi olanlar, gebelik, pacemaker kullanımı, ampute ekstremiteler varlığı, diüretik kullanımı olanlar ve diyaliz tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apnesi ve horlaması olanlar tasnif edildi. Bu kriterleri karşılayan 50 hastaya polisomnografi yapıldı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı referans değer kabul edildi.

Bulgular: Hastalarımızın cinsiyet dağılımı % 50 (erkek; 25 ve kadın;25) olarak saptandı. Tüm hastalar içerisinde OUAS sıklığı % 52 olarak bulundu. Cinsiyet dağılımına bakılınca OUAS’lı tüm hastaların % 65.4’ünün erkek olduğu tespit edildi ($p = 0.046$). OUAS olan hastalar arasında volüm yükü ($OH / ECW \geq \%7$) olanların

sıklığı %73.1 (19/26), volüm yükü olmayanların (OH / ECW <%7) sıklığı %26.9 (7/26) olarak saptandı ($p < 0.001$). OUAS olan hastalarda sistolik ve diyastolik kan basıncı OUAS olmayanlara göre daha yüksek bulundu (SKB; 141.54 ± 10.24 vs 130.58 ± 11.78 , mmHg; $p = 0.001$, DKB: 87.85 ± 7.06 vs 81.50 ± 7.80 , mmHg; $p = 0.004$). Ek olarak AHI şiddeti ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptadık ($p < 0.001$). Volüm yükü olanlarda AHI şiddeti (15.06 ± 9.92 vs 2.91 ± 3.11 ; $p < 0.001$) ve REM'e giriş süresi (50.85 ± 12.05 vs 25.63 ± 10.14 , dk; $p < 0.001$) istatistiksel olarak daha yüksek iken, uyku verimliliği (91.71 ± 4.91 vs 94.91 ± 2.27 ; $p = 0.004$) daha düşük bulundu. Yapılan multipl basamaklı regresyon analizinde AHI şiddeti ile yaş ($p < 0.001$), kadın cinsiyet ($p = 0.007$) ve OH / ECW oranı ($p < 0.001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edildi.

Sonuç: KBH'lı hastalardaki OUAS sıklığı ve OUAS'ın erkek cinsiyet baskınlığı ve artmış yaş ile olan ilişkisi literatürle benzer bulunmuştur. OUAS olan hastalarda volüm yükü OUAS olmayanlara göre belirgin derecede yüksek bulundu. Ek olarak çalışmamızda volüm yükü ile uyku parametreleri arasında ilişki tespit ettik. OH / ECW oranı, artmış yaş ve kadın cinsiyet AHI şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili bulundu. Özetle, kronik böbrek hastalığında ileri evrelerde OUAS sıklığındaki artışın temel olarak volüm yükü ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, obstrüktif uyku apne sendromu, volüm yükü, biyoimpedans analiz, OH / ECW

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common condition, characterised by repetitive sleep apnea due to collapse of the pharynx. According to the studies, the incidence of sleep apnea syndrome, most commonly obstructive sleep apnea, is consistently correlated with the stage of chronic kidney disease. Despite the main pathophysiology between two disorders is not yet explained, several studies in recent years have focused on a current entity, ‘nocturnal rostral fluid shift theory’, in the role of pathogenesis. In this theory, the shift of fluid accumulated in the legs during the day to the neck at night with supine position causes to upper respiratory airway collapse and, thus predisposing to obstructive sleep apnea. Thus, in this study, we aim to evaluate the prevalence of OSAS and association of hypervolemia with OSAS in patients with grade 4 and 5 chronic kidney disease not undergoing dialysis, as well as the possible role of other laboratory parameters.

Material and methods: Patients with chronic kidney disease stage 4 and 5 according to MDRD equation, routinely followed in Nephrology Clinic in Dicle University Faculty of Medicine were included in this study. Multifrequency bioimpedance analysis (BIA) was used to assess fluid status. Overhydration (OH) / extracellular water (ECW) % was accepted as an indicator of fluid status and fluid overload was defined as $\text{OH} / \text{ECW} \geq 7\%$. Exclusion criterias were obesity ($\text{BMI} \geq 30$), heart failure ($\text{LVEF} \leq 50\%$), hypothyroidism, acromegaly, hemodynamic unstability, pregnancy, pacemaker use, diuretic use, presence of amputated extremity, undergoing dialysis. Patients also were asked for increased daytime sleepiness, snoring and witnessed apnea episodes. 50 patients meeting these criterias were evaluated and then polysomnography were performed to all. SPSS 18.0 computer based program was used for statistical analysis of this study, which p values < 0.005 were considered statistically significant.

Results: The gender distribution of the patients in our study was % 50 with 25 male and 25 female. The prevalence of OSAS in total was found % 52 (26 / 50),

in which % 65.4 of them were male ($p = 0.046$). In OSAS patients, the prevalence of fluid overloaded ($\text{OH} / \text{ECW} \geq \%7$) was found %73.1 (19/26), in contrast, the prevalence of non-fluid overloaded ($\text{OH} / \text{ECW} < \%7$) was %26.9 (7/26) ($p < 0.001$). In patients with OSAS, systolic and diastolic blood pressure were statistically found higher than in patients without OSAS (SBP: 141.54 ± 10.24 vs 130.58 ± 11.78 , mmHg; $p = 0.001$, DBP: 87.85 ± 7.06 vs 81.50 ± 7.80 , mmHg; $p = 0.004$). We also detected a positive correlation between AHI severity and elevation of systolic and diastolic blood pressure ($p < 0.001$). In volume overloaded patients, the severity of AHI (15.06 ± 9.92 vs 2.91 ± 3.11 ; $p < 0.001$) and time to entering REM (50.85 ± 12.05 vs 25.63 ± 10.14 , min; $p < 0.001$) were statistically found higher than non-fluid overloaded patients, whereas sleep efficiency (91.71 ± 4.91 vs 94.91 ± 2.27 ; $p = 0.004$) was found statistically lower in fluid overloaded patients. According to multiple stepwise regression analysis, we found a powerful association between AHI severity and age ($p < 0.001$), female gender ($p = 0.007$) and OH / ECW ratio ($p < 0.001$), which were considered statistically significant.

Conclusion: The prevalence of OSAS in chronic kidney disease and its association with age and gender in our study were found to be similar with the literature. In OSAS patients, the prevalence of volume overloaded was detected to be statistically significantly higher than in non-OSAS patients. In addition, our study revealed a relationship between volume overload and sleep parameters. Older age, female gender and OH/ECW ratio were found independently associated with AHI severity. In summary, we consider that the volume overload may be the principal cause for the increased prevalence of OSAS in advanced stage chronic kidney disease.

Keywords: Chronic kidney disease, obstructive sleep apnea, fluid overload, bioimpedance analysis, OH / ECW

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji ve Patogenez	5
2.1.4. Evreleme	6
2.1.5. Tanı ve Tarama Yöntemleri	7
2.1.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Saptanması	7
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Seyri	9
2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Bulguları.....	10
2.1.8. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi.....	12
2.1.9. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Pulmoner Komplikasyonlar	14
2.1.9.1. Pulmoner Ödem	14
2.1.9.2. Plevral Efüzyon	15
2.1.9.3. Uyku Apne Sendromu	15
2.1.9.4. Diğer Pulmoner Komplikasyonlar	18
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	20
2.2.1. Uyku Bozuklukları İle İlişkili Tanımlamalar	20
2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanımlaması	20
2.2.3. Epidemiyoloji	21
2.2.4. Fizyopatogenez	21
	23
	..

2.2.5. Risk Faktörleri	
2.2.5.1. Obezite ve Boyun Çevresi	23
2.2.5.2. Yaş ve Cinsiyet	23
2.2.5.3. Genetik Özellikler	24
2.2.5.4. Alkol, Sigara ve İlaç Kullanımı	24
2.2.5.5. Mekanik Komplikasyonlar.....	24
2.2.6. Tanı Yöntemleri	25
2.2.6.1. Semptomlar	25
2.2.6.2. Fizik Muayene Bulguları	27
2.2.6.3. Polisomnografi	28
2.2.7. Tedavi	28
2.2.8. OUAS Komplikasyonları.....	30
2.2.8.1. OUAS’ın Kardiyovasküler Komplikasyonları.....	30
2.2.8.2. OUAS’ın Pulmoner Komplikasyonları.....	31
2.2.8.3. OUAS’ta mortalite.....	33
3. MATERYAL ve METOD	34
3.1. Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri	34
3.2. Biyoimpedans Analiz Yöntemi	35
3.3. Polisomnografi	35
3.4. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi	36
3.5. İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. KAYNAKLAR	52

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı.....	4
Şekil 2. Türk nefroloji derneği böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY’nin prevalansı (TND).....	4
Şekil 3. Kronik böbrek hastalığının seyri.....	10
Şekil 4. Uyku apne sendromu patogenezinde rostral sıvı yerdeğişiminin rolü.....	19
Şekil 5. Obstrüktif uyku apne sendromunun patogenezi.....	22
Şekil 6. PSG kaydı (Obstrüktif apne).....	37
Şekil 7. PSG kaydı (Santral apne).....	37
Şekil 8. OUAS olan ve olmayan grupta OH / ECW dağılım.....	42
Şekil 9. Volüm yükü olan ve olmayanlarda AHI şiddetinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 10. OH / ECW düzeyi ile AHI şiddeti arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon eğrisi	45

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. ABD’de SDBY olan hastalarda böbrek hastalığı nedenleri ve sıklığı	5
Tablo 2. KBH’de GFR kategorileri	6
Tablo 3. KBH’de albuminüri kategorileri	6
Tablo 4. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri	7
Tablo 5. Glomerüler filtrasyon hızının ölçüm yöntemleri	8
Tablo 6. Kronik Böbrek Hastalığında görülen klinik ve laboratuvar bulgular.....	11
Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili solunum sistemi komplikasyonları.....	14
Tablo 8. OUAS semptom ve bulguları	25
Tablo 9. Epworth uykululuk skalası	27
Tablo 10. OUAS evrelemesi	28
Tablo 11. OUAS tedavisi.....	29
Tablo 12. OUAS komplikasyonları.....	32
Tablo 13. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler	39
Tablo 14. Tüm hastalar içerisinde OUAS saptanma sıklığı	40
Tablo 15. OUAS ve cinsiyet arasındaki ilişki	40
Tablo 16. OUAS olan ve olmayan grupta verilerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 17. Volüm durumu ile OUAS ilişkisi	42
Tablo 18. Volüm yükü olan ve olmayanlarda uyku verilerinin karşılaştırılması.....	43
Tablo 19. Bağımsız değişkenler ile AHI arasındaki kolerasyon ilişkisi	44
Tablo 20. AHI şiddeti ile bağımsız değişkenler arasındaki regresyon analizi	45

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: Albumin/Kreatinin Oranı
AER	: Albumin Atılım Hızı
AHI	: Apne- Hipopne İndeksi
BIA	: Biyoimpedans Analiz
BUN	: Kan Üre Azotu
CrCl	: Kreatinin Klirensi
CREDIT	: Türkiye’de Kronik Böbrek Hastalığı (Chronic Renal Disease İn Turkey)
DM	: Diabetes Mellitus
ECW	: Ekstraselüler sıvı volümü
EEG	: Elektroensefalografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyelografi
EOG	: Elektrookülografi
ESS	: Epworth Uyku Skalası (Epworth Sleeping Scale)
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
MDRD	: Böbrek Hastalığında Diyet Modifikasyonu (Expressing the Modification of Diet in Renal Disease)
MR	: Manyetik Rezonans
KBB	: Kulak Burun Boğaz
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KDIGO	: Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes)
ICW	: İntraselüler Sıvı
OH	: Overhidrasyon
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAP	: Pozitif Hava Basıncı (Positive Airway Pressure)
PKD	: Polikistin Hastalık
PPD	: Saflaştırılmış Protein Türevi (Purified Protein Derivative)
PSG	: Polisomnografi
RERA	: Uyanıklığı Tetikleyen Solunumsal Efor (Respiratory Effect Related Arousal)
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
TBW	: Total Vücut Sıvısı
TND	: Türk Nefroloji Derneği
ÜSY	: Üst Solunum Yolları
VKI	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, multisistemik bir hastalıktır. Kardiyovasküler sistem ve pulmoner sistem komplikasyonları mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri sayılmaktadır. En önemli pulmoner komplikasyonlar; pulmoner ödem, plevral efüzyon ve obstrüktif uyku apne sendromudur. Yapılan çalışmalarda, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda hiç de azımsanmayacak derecede, hastalığın evresi ile doğru orantılı olarak %30'dan %80'e kadar değişen sıklıkta obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olduğu tespit edilmiştir.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); klinik olarak horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte polisomnografi ile apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olduğu, fizyolojisi bakımından uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslar ile karakterize bir bozukluktur.

Kronik böbrek hastalığı ve obstrüktif uyku apne sendromu arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak bilinmemektedir. Pek çok gözlemsel çalışma verileri hipervolemi durumlarında (kalp yetmezliği gibi) uyku apne sıklığının arttığını göstermektedir. Bundan yola çıkılarak son yıllarda yapılan çalışmalarla da desteklenen 'rostral sıvı yerdeğişimi' teorisi patogenezin büyük bir bölümünü açıklayıcı olarak yer edinmiştir. Bu teoriye göre gün içerisinde immobilizasyona veya diğer nedenlere bağlı olarak bacaklarda biriken sıvının gece supin pozisyonda boyun bölgesine hareketi sonrası faringeal dokuda ödem ve dilatör kas aktivitesinde azalma ile üst solunum yolu kollapsına ve obstrüktif uyku apne sendromuna neden olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek hastalığında vücuttaki sodyum ve su dengesi ileri evrelere kadar korunmaktadır. Volüm yükü KBH'de evre arttıkça ortaya çıkmakta ve mortalitede ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Volüm yükünü belirlemede hala en sık kullanılan yöntem fizik muayene olmasına rağmen erken dönemde volüm yükünü tespit etmede yeterli olmamaktadır. Bu nedenle vücut volüm durumunun ölçümü önemli bir husustur. Bu amaçla ekokardiyografi, NT-proBNP ölçümü gibi yöntemler kullanılsada vücut sıvılarının miktarı ve dağılımını gösteren BIA yöntemi son yıllarda daha ön plana çıkmaktadır.

Çalışmamızın amacı, total vücut volüm yükü parametrelerinin biyoimpedans analiz ile değerlendirildiği, evre 4 ve 5 olan ve diyaliz tedavisi almayan KBH hastalarının volüm durumu OH / ECW oranı referans değer alınarak volüm yükü ile OUAS sıklığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, volüm yükünün derecesi ile AHI şiddeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve OUAS ile diğer laboratuvar parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1. Tanım

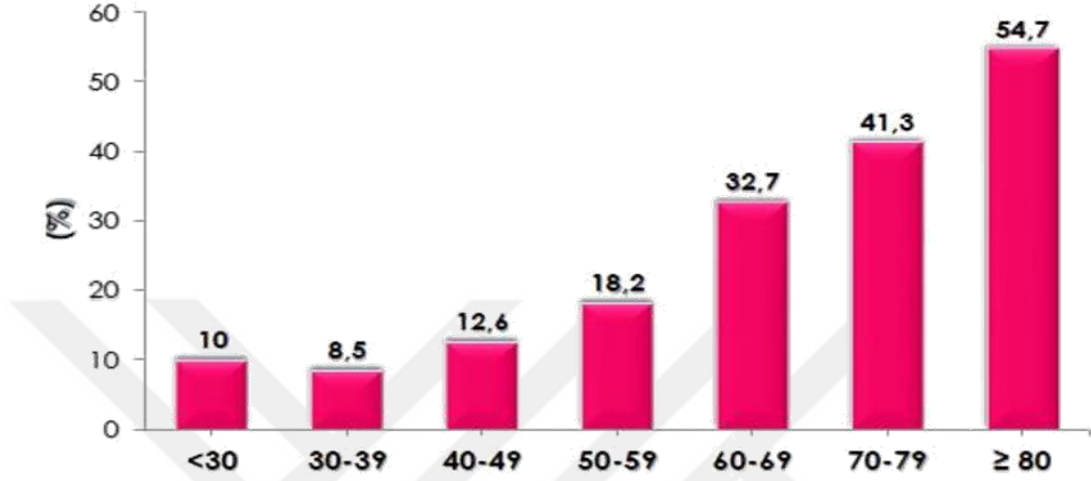
Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların progresif ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH), genellikle yıllar içinde giderek azalır ve bu azalma, altta yatan nedene göre büyük değişiklik gösterir (1). Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyonu azalmasından üremik sendroma kadar uzanan değişken bir spektrum gösterir. Aslında böbrek yetersizliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişiklik derecesine göre evreleme klinik ve tedavi planlanması açısından faydalıdır (2).

2.1.2. Epidemiyoloji

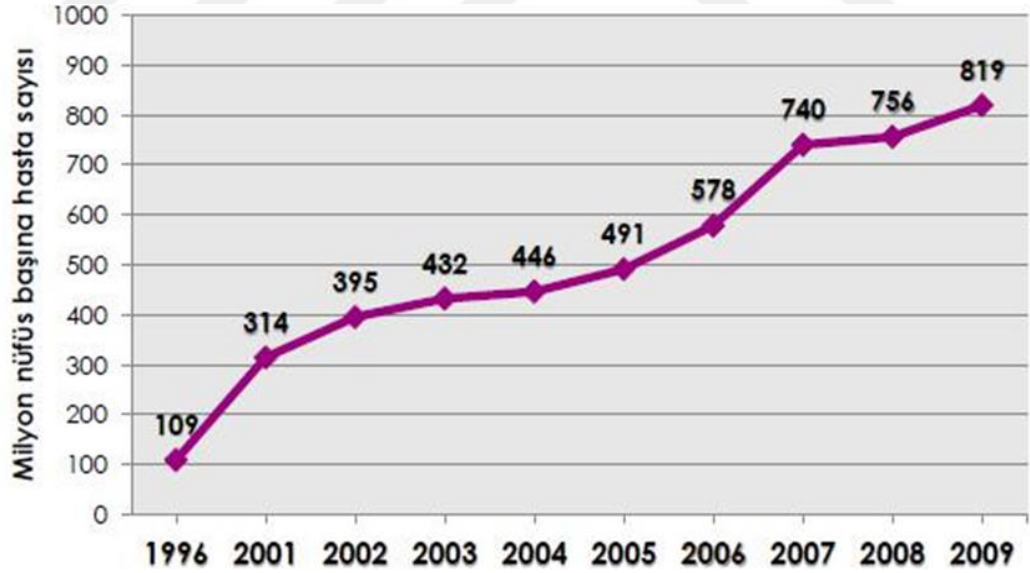
Kronik Böbrek Hastalığı, tüm dünyada diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi hastalıkların prevalansında artış olmasıyla beraber insidansı artmış ve önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalara göre erişkin popülasyonun en az % 6'sında Evre 1 ve 2, % 4.5'unda evre 3 ve 4 KBH tespit edilmiştir (3).

Türk Nefroloji Derneği (TND) kronik böbrek hastalığını, sık görülen, morbidite ve mortalitesi yüksek olan, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ve büyük ekonomik yük getiren bir durum olduğu için Türkiye'nin büyük sorunu olarak tanımlamıştır. Kronik böbrek hastalığı olan kişiler farkındalığın azlığı nedeniyle çoğu zaman uygun tedaviden yoksun kalmaktadırlar. Farkındalığın düşük olmasının en önemli nedenlerinden biri erken tanının gecikmiş olmasıdır. Ülkemizde KBH sıklığını ve nedenlerini araştıran çalışma sayısı sınırlı olup yapılan çalışmalarda toplanan verilerin güvenilirliği de tartışmalıdır. Türk Nefroloji Derneğinin bu konuda yaptığı 2011 tarihli CREDIT çalışmasından elde edilen verilere göre, ülkemizde KBH prevalansı %15.7 olup evrelere göre dağılımı ise; evre-1 % 5.4, evre-2 % 5.2, evre-3 % 4.7, evre-4 % 0.3 ve evre-5 % 0.2 olarak tespit edilmiştir (4). Ayrıca bu çalışmada KBH sıklığının yaş ile doğru orantılı olarak artmış olduğu saptanmıştır (Şekil-1).

Türk Nefroloji Derneği Böbrek Kayıt Sistemi verilerine göre, Türkiye’de son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) prevalansı şekil 2’de gösterildiği üzere giderek artmaktadır.



Şekil 1. CREDIT çalışmasında yaş gruplarına göre KBH prevalansı



Şekil 2. Türk Nefroloji derneği böbrek kayıt sistemi verilerine göre Türkiye’de SDBY’nin prevalansı (TND)

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Kronik böbrek hastalığı etiyolojileri ülkeye farklılık göstermesine rağmen dünyanın her yerinde diyabete bağlı SDBY oluşumu giderek artmaktadır. Geçmişte en önemli KBY nedeni olarak glomerulonefritler ilk sırada yer alırken, son 20 yılda rölatif bir değişme olmuştur. Glomerulonefritlerin etkin tedavi ile kontrol altına alınabilmesi sebebiyle günümüzde KBH'nin en önemli nedenleri diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) olarak değişmiştir (Tablo-1) (5).

Tablo 1. ABD'de SDBY olan hastalarda böbrek hastalığı nedenleri ve sıklığı

ETYOLOJİ	SIKLIK (%)
Diyabetes Mellitus	42
Hipertansiyon	25
Glomerulonefritler	9
Kistik Böbrek Hastalığı	2
Diğer	22

KBH'nin patogenezinde 2 temel hasar mekanizması vardır : (1) altta yatan etyolojiye özgün spesifik mekanizmalar (böbreğin genetik hastalıklarına sekonder doku malformasyonları, immun kompleks depolanması, bazı glomerulonefritlerde gözlenen inflamatuvar süreç veya renal tubuler ve interstisyel hasara yol açan toksinlere maruz kalma) ve (2) alttan yatan etyolojiden bağımsız bir süreç olan glomerüler hiperfiltrasyon ve nefron hipertrofisi mekanizması. Canlılarda böbrek dokusunda azalma olduğu zaman geri kalan nefronlarda bir adaptasyon süreci başlar. Sağlam kalan nefronlarda büyüme (hipertrofi) ve glomerüler filtrasyon hızında artış görülür. Tek bir nefrondaki GFR artışı (hiperfiltrasyon) hastanın yaşamı için iyi olmasına rağmen geride kalan nefronların yaşam süresini azaltır. Hiperfiltrasyonun olduğu nefronlarda intrakapiller basınç artmıştır, bu durum glomerüllerin tedrici olarak skleroza gitmesinde temel faktördür. Bununla beraber, hiperfiltrasyon tek başına patolojik glomerüloskleroza ve interstisyel fibrozisi başlatmaya yeterli değildir (6).

2.1.4. Evreleme

KBH’de evreleme, Böbrek Hastalığında Global Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)] 2012 kılavuzuna göre tablo 2’de gösterilmiştir. Belirlenen glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri normal popülasyondaki genç erişkin bireylerin değerlerine göre düzenlenmiştir. Tek başına G1 ve G2 evresi KBH tanısı koydurmaz. Bu kılavuzda, daha önceki kılavuzlardan farklı olarak evre-3, iki alt gruba ayrılmıştır. Önceki kılavuzlardan farklı olarak KDIGO 2012 kılavuzunda evrelemeye albuminüri düzeyi de eklenmiştir (Tablo-3) (7).

Tablo 2. KBH’de GFR kategorileri

GFR kategori	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	İsimlendirme
G1	≥90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafifçe azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta derecede azalmış
G3b	30-44	Orta-ağır derecede azalmış
G4	15-29	Ağır derecede azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 3. KBH’de albuminüri kategorileri

Kategori	AER (mg/24 saat)*	ACR (mg/gr)**	
A1	<30	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	30-300	Orta derece artmış
A3	>300	>300	Ağır derece artmış

*AER: albumin atılım hızı **ACR : albumin / kreatinin oranı

2.1.5. Tanı ve Tarama Yöntemleri

KBH'de erken evrelerde tanı konulduğunda progresyona etki eden iyileştirilebilir faktörlerin tespiti ve tedavisiyle son dönem böbrek yetmezliği gelişimi önlenabilir veya bu süreç yavaşlatılabilir. KBH, sistemik bir hastalık olup, özellikle kardiyovasküler sistem üzerinde hasarlanma oluşturmaya sebebiyle kardiyovasküler hastalığı olanlar için önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle kronik böbrek hastalığında erken evrede tanı konulması önem kazanmaktadır. Çünkü hastaların renal replasman tedavisi gereksinimi gelişmeden gerekli önlemler alınabilir.

Bu amaçla glomerüler filtrasyon hızı tayini, idrarda hematuri, mikroalbuminüri ve proteinüri araştırılması, ultrasonografik yöntemlerle böbrek boyutları, yapısı ve parenkimal patolojiler ve parenkim ekojenitesinin değerlendirilmesi gibi pek çok yöntem göz önüne alınarak tanı konmaktadır (8).

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

KRİTER	YORUMLAMA
Süre > 3 ay	Kronik ve akut böbrek hasarı ayrımı
GFR $\leq$ 60 ml/dk/1.73 m ² (G3a-G5)	
Böbrek hasar bulguları; fonksiyonel veya yapısal	Albuminüri (*AER<30 mg/gün veya ACR**>30 mg/g) İdrar sediment bozuklukları Renal tubuler hastalıklar Histopatolojik abnormallikler Görüntülemelerde yapısal abnormallik saptanması Renal trasnplantasyon öyküsü

*AER; albümin atılım hızı, *ACR; albümin/kreatinin oranı

2.1.5.1. Glomerüler Filtrasyon Hızının Saptanması

KBH evrelemesinde serum kreatin düzeyinden ziyade GFR ölçümü daha güvenlidir. Normal populasyonda 40 yaşından sonra glomeruler filtrasyon hızında 1 ml/dk/yıl azalma meydana gelmektedir. Bu amaçla yıllar içerisinde pek çok yöntem geliştirilmiştir (Tablo 5).

24 saat idrar toplanarak kreatinin klirensi; daha önce tayin edilen idrar kreatinin düzeyi, kan kreatinin düzeyi ve 24 saatlik idrar miktarının dakika idrar volümüne dönüştürülerek klirens formülüne uyarlanması ile bulunur. İdrar toplamak hastalar için oldukça zahmetli ve zaman alıcı olup fazla ya da az toplanmasına bağlı hatalar da oluşabilmektedir. Bunun yanı sıra kan kreatinin düzeyi ölçümünü ve kreatinin tübüler sekresyonunu etkileyen durumlar (Cimetidine, triamterene, spironolactone, amiloride, probenecide, trimetoprim gibi ilaçlar, diyabetik ketoasidoz ve alkolik asidoz gibi) kreatinin klirensini etkilerler.

Cockcroft-Gault formülü; yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığının da göz önünde bulundurulduğu serum kreatinin değerleri kullanılarak GFR hesaplama yöntemidir. Çalışmalarda ölçülen kreatin klirensi ile korelasyonu iyi olduğu ancak hepatik yetmezliği, ödemi, kas kitlesinde kayıp ya da obezitesi olanlarda doğru sonuçlar vermeyebileceği için önerilmemektedir. Özellikler klinik pratikte ilaç dozlarının GFR'ye göre revizyonunda basit ve hızlı bir yöntem olması sebebiyle kullanımı yaygındır (9).

MDRD - The Modification of Diet in Renal Disease çalışmasının verileri ile serum kreatinin konsantrasyonu kullanarak GFR tahmini için daha doğru bir formül geliştirmek istenmiştir. $GFR \leq 60$ ml/dk altına düşünce gerçek GFR ile daha iyi korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ancak yaşlı, gebe ve çocuklarda, kas kitlesi azalmış, karaciğer yetmezliği ya da malnutrisyonu olanlarda plazma kreatin düzeyi değişeceği için doğru sonuç vermeyebilir. Son zamanlarda serum sistatin C düzeyi'nin erken GFR düşüşlerini tespit etmede daha etkin olduğu belirtilmektedir.

Tablo 5. Glomerüler filtrasyon hızının ölçüm yöntemleri

1-	Kreatinin Klirensi (CrCl- ml/dk) : $\frac{\text{idrar kreatinin (mg/dl)} \times \text{idrar volüm miktarı (ml)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)} \times 1440}$
2-	Cockcroft-Gault: CrCl (ml/dk) : $\frac{(140 - \text{hastanın yaşı}) \times \text{hastanın vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Serum kreatinin düzeyi (mg/dl)} \times 72}$ (hasta bayan ise bulunan sonuç 0.85 ile çarpılmalıdır.)
3-	MDRD – GFR : $170 \times (\text{Pcr})^{-0.999} \times (\text{yaş})^{-0.176} \times (0.762 \text{ hasta kadınsa}) \times (1.180 \text{ hasta siyah ırktansa}) \times (\text{BUN})^{-0.170} \times (\text{Alb}) + 0.318$

CrCl : kreatin klirensi, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, BUN: kan üre azotu

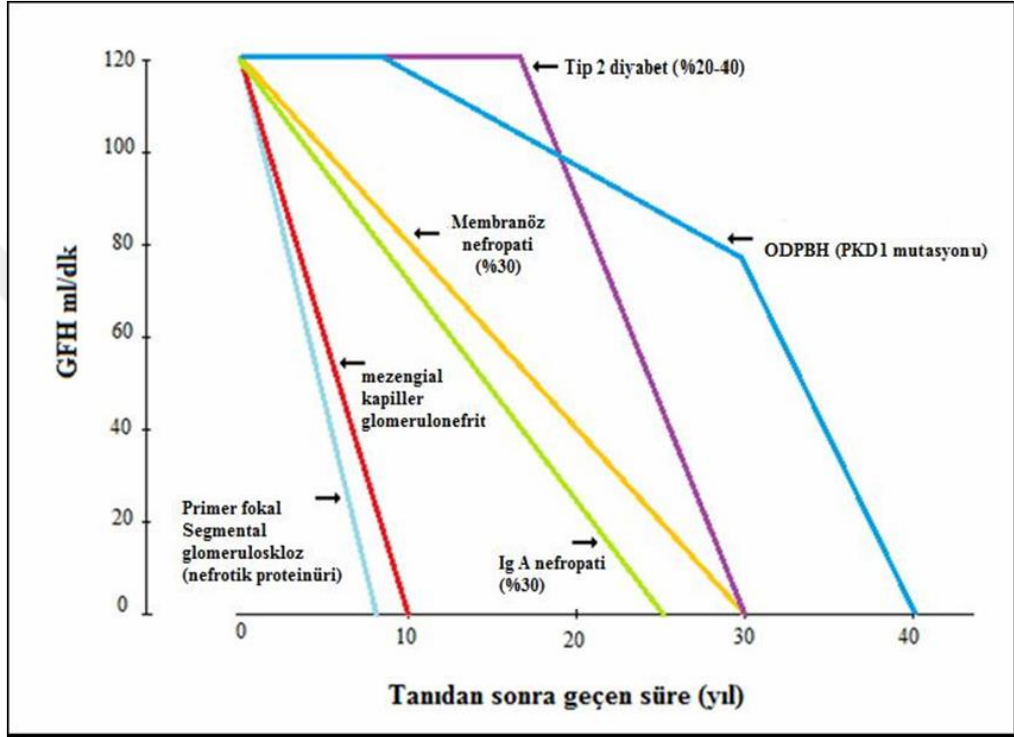
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Seyri

Kronik böbrek hastalığının ilerleme hızı, altta yatan primer hastalık, kişinin ek hastalıkları, uygulanan tedaviler ve diğer pek çok faktörden etkilenebilir. MDRD çalışmasında diyet dahil birçok faktörün renal hastalık progresyonu üzerine etkisi araştırılmış ve sonuç olarak artmış idrar protein atılımı, primer tanı olarak polikistik böbrek hastalığı olması, düşük serum transferin düzeyi, siyah ırk ve düşük HDL kolesterol düzeyi bağımsız olarak hızlı GFR kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bunun yanı sıra bazal GFR düzeyinin GFR azalması hızı ile önemli bir ilişki göstermediği ve primer nedenleri farklı olan kronik böbrek hastalıklı GFR 25-55 ml/dk/1.73 m² olan olguların %19'unda, 2 yıllık izlem süresince, böbrek fonksiyonun stabil kaldığı hatta iyileştiği gözlenmiştir (10).

Kronik böbrek hastası 920 kadın ve erkeğin 55-79 ay izlendiği bir çalışmada yaş, cinsiyet, primer renal hastalık, vücut kitle indeksi ve bazal GFR'nin prognoz açısından değerli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek yaş, primer tanının diyabetik nefropati-nefroskleroz olması ve düşük vücut kitle indeksi mortalitede anlamlı artış ile ilişkili bulunmuştur. Kronik böbrek hastalığının progresyonun 10 yıl süreyle izlendiği Evre 3 KBH'lı hastalardan oluşan bir grupta, 4 yıldan uzun gözlem süresince, hastaların %27' sinin GFH'sinde her hangi bir düşüş olmadığı bildirilmiştir (11,12). Aynı çalışmada yıllık ortalama GFH kaybı yaklaşık 1 ml/dk/1.73m²/yıl bulunurken, MDRD çalışmasında bu rakam 4 ml/dk/1.73m²/yıl olarak açıklanmıştır. Tüm bu çalışmalar KBH'nın progresyonuyla ilişkili risk faktörlerinin ve progresyon mekanizmalarının anlaşılmasının önemini ve ayrıca hastalık progresyonu ile ilgili risk skorlaması gereksinimini ortaya çıkarmıştır (13).

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığında son dönem böbrek yetmezliği gelişme hızı oldukça değişkendir. Hastalığın genetik heterojenitesi nedeniyle polikistik böbrek hastalığı 1 (PKD₁) mutasyonu taşıyanlarda son dönem böbrek yetmezliği ortalama 54 yaşında gelişirken, PKD₂ mutasyonu olanlarda daha geç (ortalama 20 yıl içinde) gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda hiperfiltrasyon ile seyreden renal fonksiyonların stabil kaldığı 10-15 yıllık bir dönemin olduğu ve bu hastaların tedavisiz kalmaları halinde, tip 1 diyabetiklerin %80-100'ü ve tip 2 diyabetiklerin %20-40'ı mikroalbuminürik fazdan aşikar böbrek yetmezliğine progrese oldukları tespit edilmiştir. 25 yıllık izlem süresince IgA

nefropatili hastaların %30' unda böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir. Membranöz nefropatili hastaların 30 yıllık izleminde evre 5 böbrek hastalığına gidiş %30 oranında gözlenirken, mezangiokapiller glomerulonefritli veya primer fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda daha hızlı son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir (14) (Şekil 3).



Şekil 3. Kronik böbrek hastalığının seyri

2.1.7. Kronik Böbrek Hastalığının Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Ne yazık ki kronik böbrek hastalığına özgü bir şikayet yoktur. Kronik böbrek hastalığının klasik belirtileri üreminin gelişmesiyle beraber ortaya çıkmaktadır. Üremik belirtiler genellikle glomeruler filtrasyon hızı 10-15 ml/dk altına düştükten sonra ortaya çıkmaktadır. Üremi hemen hemen tüm organların fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır (Tablo-6). Kronik diyaliz bu bozuklukların insidansında ve şiddetinde azalma sağlamaktadır. Bu nedenle günümüz koşullarında üreminin klasikleşmiş olan üremik frost gibi klinik bulguları ile nadiren karşılaşılmaktadır (3).

Tablo- 6: Kronik Böbrek Hastalığında görülen klinik ve laboratuvar bulgular

Kardiyovasküler Sistem	Pulmoner Sistem	Gastrointestinal Sistem
Perikardit Perikardiyal efüzyon Hipertansiyon Diyastolik disfonksiyon Ateroskleroz Hipotansiyon Aritmiler Kardiyomyopati	Pulmoner ödem Plevral efüzyon Üremik akciğer	Bulantı Kusma Gastrit Peptik ülser Kanama Üremik fetör Anoreksi, kilo kaybı
Merkezi Sinir Sistemi	Endokrin Sistem	Cilt bulguları
Stupor Koma Polinöropati Halsizlik Konvülziyon Demans Kas güçsüzlüğü Uyku bozuklukları Baş ağrısı Huzursuz bacak sendromu İrritabilite Flapping Tremor Kramp Konsantrasyon bozukluğu	Amenore İmpotans İnfertilite Bozulmuş glukoz toleransı Libido azalması Gelişme geriliği Sekonder hiperparatiroidizm Renal osteodistrofi Hipogonadizm	Kaşıntı Melanozis Tırnak atrofisi Hipotermi Yara iyileşmesinde gecikme
Kemik Mineral Bozuklukları	İmmün Sistem	Hematolojik Sistem
Hiperdinamik kemik hastalığı Osteoporoz Osteomalazi Adinamik kemik hastalığı	Enfeksiyona yatkınlık Kanser insidansında artış Antikor oluşumunda yetersizlik	Anemi Kanama eğiliminde artış Lenfositopeni Trombositopeni
Sıvı elektrolit bozuklukları		
Hipervolemi Hipovolemi Hiponatremi Hiperpotasemi Hipokalsemi Hiperfosfatemi Metabolik asidoz Hipermağnezemi		

2.1.8. Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi

KBH’de temel tedavi yaklaşımı, mevcut nefronların oluşabilecek minimal hasarla yola devam etmelerini sağlamak, ortaya çıkan hematolojik, kemik mineral metabolizması, kardiyovasküler sistem bozuklukları başta olmak üzere KBH’nin komplikasyonlarının gelişimini önlemek, gelişmiş ise progresyonunu yavaşlatmaktır.

KBH hastaları hipervolemiye yatkın olmaları sebebiyle diyetle sodyum kısıtlaması ve endikasyonu olan hastalarda diüretik tedavisi verilmelidir. GFR < 30 ml/dk altına düşünce tiazid grubu diüretiklerin etkinliği belirgin biçimde azaldığı için loop diüretikleri tercih edilmelidir. Potasyum eksresyon bozukluğu olması sebebiyle genellikle potasyumdan fakir diyet önerilmeli, ACE-i, ARB veya aldosteron antagonisti gibi ilaçlara bağlı gelişmişse tedaviye kısa süreyle ara verilmeli veya potasyum bağlayıcı reçineler başlanmalıdır (7).

KBH’de gelişen metabolik asidoz tablosu sıklıkla sodyum bikarbonat tedavisine iyi cevap vermektedir. Yapılan çalışmalar serum bikarbonat seviyesinin 20-22 mmol/l altına düşünce tedavi başlanmasının KBH progresyonunu azalttığını göstermektedir.

Kalsiyum ve fosfor metabolizmasının bozulmasıyla beraber iskelet sisteminde, vasküler yatakta ve ekstraosseöz yumuşak dokularda bozukluklar meydana gelmektedir. Bu bozuklukların tedavisinde ilk basamak fosfor düzeyinin kontrol altına alınmasıdır. Fosfordan fakir diyet başlanmalı ve kalsiyum karbonat ve kalsiyum asetat gibi fosfor bağlayıcı ajanların kullanılmalıdır. Bu ajanların en önemli yan etkileri kalsiyum birikimi ve düşük döngülü kemik hastalığı gelişimidir. Buna önlem olarak sevelamer ve lantanum gibi kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar kullanılabilir. Tedavinin ikinci adımında parathormon sekresyonunun inhibisyonunu sağlayacak olan kalsitriol gibi aktif vitamin d preparatlarının başlanmasıdır. Bu ajanların en önemli yan etkileri de kalsiyum ve fosfor emiliminin artması ve vasküler kalsifikasyona neden olabilmeleridir. Kalsiyum ve fosfor seviyeleri yüksek olan hastalarda kalsimimetik ajan olan cinekalset kullanılmalıdır. KDIGO 2014 kılavuzu son dönem böbrek hastalığı olanlarda hedef parathormon düzeyini 150 ile 300 pg/ml olarak kabul etmekte ve bu referans değerler altında kalan PTH düzeylerinin düşük döngülü kemik hastalığı gelişimine yol açması nedeniyle dikkat olunması önerilmektedir (8).

Kardiyovasküler hastalık gelişimi KBH'da her evrede mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. KBH'da evre 5 olan popülasyonun yaklaşık %50'sinde kardiyovasküler komplikasyonların gelişmiş olduğu bilinmektedir. Tedavi temel yaklaşım hipertansiyonun yönetimi ve gelişmiş olan kardiyovasküler hastalık yönetimi olarak ikiye ayrılmaktadır. KDIGO 2012 kılavuzuna göre diyabeti veya 1gr/gün üzerinde proteinurisi olan hastalarda hedef kan basıncı 130/80 mmHg olarak önerilmiştir. Bunun yanı sıra tedavide sodyum kısıtlaması yapılması olmazsa olmaz olarak kabul edilmektedir. Antihipertansif tedavide renal progresyonu yavaşlattığı ve kardiyovasküler protektif etkisi gösterilmiş olan ACE inhibitörleri ve ARB'ler birinci seçenek olarak önerilmektedir (7).

Normokrom normositer anemi, KBH'nin evre 3'ünde başlamakla beraber evre 4'te kaçınılmaz olarak kabul edilmektedir. KBH'de aneminin temel nedeni bozulmuş böbrek fonksiyonları nedeniyle eritropoetin (EPO) üretiminin azalmış olmasıdır. Bunun yanı sıra KBH'de demir eksikliği, folat eksikliği, vitamin B12 eksikliği, kanama diyatezi, kronik inflamasyon gelişmesi aneminin diğer sebepleri arasındadır. KBH'de anemi tedavisinde temel hedef fonksiyonel kapasitede ve hastanın hayat konforunda artış sağlamaktır. Tedavide kullanılan temel preparatlar eritropoetin analoglarıdır. KDIGO 2012 kılavuzunda hemoglobin düzeyi'nin 10 gr/dl'nin altında olması, transferrin saturasyon indeksinin %20'nin üzerinde olması ve ferritin düzeyinin 100'ün üzerinde olması halinde eritropoetin başlanması önerilmektedir. Demir eksikliği anemisi olması halinde tedavi başlanmaması, demir depoları doldurulduktan sonra eritropoetin başlanması önerilmektedir. Hedef Hb düzeyi 10 – 11 gr/dl olarak kabul edilmiştir. Eritropoetin tedavisinin tromboembolizm komplikasyonlarının gözlenmesi sebebiyle Hb düzeyinin 12 -13 g/dl seviyelerine çıkarılmaması önerilmektedir (5).

KDIGO 2012'de glomeruler filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın altına düştükten sonra hastaların nefroloji gözetimine girmesi gerektiği belirtilmektedir. Bunun yanı sıra diyabetik nefropatisi olan hastalarda GFH'nin 20 ml/dk, olmayan hastalarda 15 ml/dk'nın altında olmasıyla beraber hastaların renal replasman tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiği ve hazırlık yapılması gerektiği bildirilmektedir. Renal replasman tedavisi renal transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi olmak üzere 3 farklı kategoride sınıflandırılmaktadır. Hastanın yaşı, uygun donör olup

olmaması, mesleki gereklilik, eğitim düzeyine göre bu 3 farklı renal replasman tedavisinden kendisi için en uygun olanı seçmesi gerektiği bildirilmektedir (8).

2.1.9. Kronik Böbrek Hastalığına Bağlı Pulmoner Komplikasyonlar

Kronik Böbrek Hastalığı sonucu olarak volüm durumunda, plazma onkotik basınçta, kemik mineral metabolizmasında değişiklik, yandaş kalp yetmezliği olması, immün sistem fonksiyonlarında bozulma ve daha iyi açıklamamış pek çok nedene bağlı olarak solunum sistemi komplikasyonları gelişmektedir (Tablo 7) (15,16).

Tablo 7. Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili solunum sistemi komplikasyonları

Pulmoner ödem	Ürinotoraks
Plevral efüzyon	Uyku Apne Sendromu
Tüberküloz	Anemi
Pulmoner Kalsifikasyon	Diyaliz ilişkili hipoksemi

2.1.9.1. Pulmoner Ödem

Pulmoner ödem, hem akut hem de kronik böbrek yetmezliğinde sık görülen bir komplikasyondur. Hipoalbuminemi, plazma onkotik basınçta azalmaya neden olarak pulmoner kapillerlerden interstisyel aralığa sıvı kaçışının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda ödem sıvısında protein konsantrasyonunun yüksek bulunması, üremiye sekonder kapiller geçirgenliğin de bozulduğunu ve patolojiye katkıda bulunduğunu göstermektedir. Kalp yetmezliği olmayan ve klinik olarak övolemik olan hastalarda pulmoner ödem gelişmesinin altında yatan nedenin bu olduğu görüşü hakimdir. Bu tabloda kan akımının çoğunlukla santrale doğru yönlendirilmesi ile birlikte üremik akciğerin radyolojik olarak karakteristik görüntüsü ‘yarasa kanadı’ ortaya çıkmaktadır. Ancak kronik böbrek hastalığı seyri sırasında gelişen sol kalp yetmezliği ve diğer kalp hastalıkları bu süreci komplike etmesi sebebiyle altta yatan patofizyolojik mekanizmanın doğası net olarak belirlenememektedir (17, 18).

KBH’de gelişen pulmoner konjesyonun karakteri, solunum fonksiyon testinde restriktif bir patern göstermesidir. Bu anormalliklerin hemodiyaliz tedavisi ile düzeldiği veya gerilediği gözlemlenmiştir (19).

2.1.9.2. Plevral Efüzyon

Plevral efüzyon, böbrek hastalığı olan hastalarda sık görülen bir komplikasyondur. Son dönem böbrek yetmezliğinde hipervolemi veya konjestif kalp yetmezliğine sekonder, nefrotik sendromda hipoalbuminemiye bağlı olarak transüda karakterindedir. Üremik hastalarda inflamatuvar sürecin eklenmesiyle beraber eksüda vasfında plevral efüzyon gelişme olasılığı artmaktadır. Üremik plörit, sıklıkla asemptomatik olup nadiren masif, bilateral, hemorajik efüzyonla seyredabilmektedir. En sık görülen semptomu nefes darlığıdır. Üremik efüzyonlar genellikle kendiliğinden haftalar içerisinde düzelmektedir ancak cerrahi dekortikasyon gerektirecek fibrotoraks gelişimi gibi nadir de olsa komplike seyredabilmektedir. Sonuç olarak üremik plöritin patogenezi ve tedavisine yönelik kesin bir konsensüs sağlanmamıştır (20).

2.1.9.3. Uyku Apne Sendromu

Uyku apne, kronik böbrek hastalığı olanlarda sık görülmekte, prevalansı genel popülasyona göre 5-10 kat artmıştır. Yapılan çalışmalarda, son dönem böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren popülasyonun yaklaşık olarak %80’inde en sık semptom olarak gündüz uyuklamanın artmış olduğu çeşitli skalada uyku bozuklukları görülmektedir. Bunların içerisinde en sık obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) görülmekle beraber santral uyku apne sıklığı da normal popülasyona göre artmıştır (21)

Yapılan çalışmalar kronik böbrek hastalığında gözlenen OUAS’ın halsizlik, baş ağrısı, gece uyku süresinde azalma, gün içerisinde artmış somnolans gibi non spesifik semptomlarla karakterize olduğunu göstermektedir (22).

OUAS prevalansı çeşitli serilere göre değişkenlik göstermekle beraber son dönem böbrek yetmezliği olanlarda %30’dan %70’e kadar varan sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir (21). Diyalize girmeyen popülasyondan seçilmiş, GFH ortalama 28.5 ml/dk olan hastalarda yapılmış olan bir çalışmada OUAS sıklığı %65

olarak tespit edilmiştir (23). Hindistan'dan yapılmış evre 2, evre 3 ve evre 4 KBH'den seçilmiş olan 50 hastalık bir çalışmada OUAS sıklığı %88 olarak saptanmıştır (24).

OUAS ve son dönem böbrek yetmezliği arasındaki patofizyoloji net olarak bilinmemektedir. Ancak sıvı yükünde artış ile giden son dönem böbrek yetmezliği ve pompa yetersizliği ile giden kalp yetmezliği gibi durumlarda uyku apne sendromunun sık görülmesi altta yatan patofizyolojide vücut volüm durumunun etkisi olduğunu düşündürmüştür. Ancak son dönem böbrek yetmezliği olan vakalarda hipertansiyonun da volüm yükünün yanında çoğunlukla bulunması ve yapılan çalışmaların da gösterdiği gibi hipertansiyonun da tek başında genioglossus kas aktivitesinde azalmaya neden olup OUAS için risk faktörü olduğu düşünüldüğünde hipertansiyonun mu yoksa volüm yükünün mü OUAS'a neden olduğu konusunda kafalarda soru işareti kalmaktadır.

Gün içerisinde bacaklarda yerçekimi etkisi ile intravasküler ve interstisyel alanda biriken sıvı gece supin pozisyona geçme ile beraber yer değiştirmektedir. Bu sıvının bir kısmının boyun bölgesinde konjesyona neden olmasıyla üst hava yollarının daralmasına ve OUAS'a neden olduğu veya akciğelere yönelmesiyle hipoksiye neden olup hiperventilasyonu tetikleyerek santral uyku apne sendromuna neden olan bir dizi patofizyolojik mekanizmayı başlattığı düşünülmektedir (Şekil-4). Bu mekanizma gün geçtikçe daha iyi aydınlatılmaya başlanmış ve günümüzde 'rostral sıvı yer değişimi' teorisi olarak tanımlanmıştır (25). Pek çok çalışma ile rostral sıvı yerdeğişimi'nin OUAS patogenezindeki rolü gösterilmiştir.

Redolfi ve arkadaşları tarafından rostral sıvı yer değişiminin boyun çevresi ölçümü ve daha da önemlisi OUAS şiddeti üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla obez olmayan OUAS şüphesi olan 23 erkek hastaya uyku çalışması yapılmış. Uyku çalışması öncesi hastalara günlerinin çoğunluğunu oturarak geçirmeleri söylenmiş. Araştırmacılar gece bacaklardaki sıvı yer değişiminin boyun çevresi ölçümü, gün içinde oturma süresi ve OUAS'ın şiddeti ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır (26). Yine aynı araştırmacılar teorilerini teyit etmek amacıyla yaptıkları başka bir çalışmada aynı özellikteki hastalara varis çorabı giydirmiş. Sonuçlara göre bacaklardaki sıvı volümünde azalma ile beraber boyun çevresi ölçümü ile OUAS şiddetinde azalma tespit etmişlerdir (27).

Elias ve arkadaşları tarafından 2012’de yayınlanan çalışmaya rutin hemodiyaliz programına giren 26 hasta alınmış. Tüm hastalara diyalizde önceki gün polisomnografi yapılmış. Çalışmada apne-hipopne indeksi, apne-hipopne süresi (saniyeler içerisindeki apne ve hipopnelerin süresi x toplam apne ve hipopnelerin sayısı / total uyku süresi x 100) ölçülmüş. Hastaların bacaklardaki sıvı volümü gece yatarken ve sabah saatlerinde BİA yöntemi ile ölçülmüş. Ek olarak bacak çapları ve boyun çevresi ölçümü yapılmış. Sonuçlara göre ortalama AHI 22.8 ± 26.8 ve bacaklardaki sıvı yerdeğişimi -243 ± 278 ml olarak saptanmış. Sıvı değişimi ile boyun çevresi arasında zayıf bir ilişki saptanırken total AHI ile arasında ilişki saptanmamış ($p = 0.074$). Bu sıvı yer değişiminin apne-hipopne süresi ($p:0.001$) ve boyun çevresi değişimi ($p:0.0016$) ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma OUAS patogenezinde supin pozisyonda boyunda ve farenks etrafındaki dokularda sıvı birikiminin rolü olabileceğini desteklemesi açısından değerlidir (28).

Faringeal dilatör kas aktivitesi, üst solunum yolu açıklığı ve stabilizasyonu açısından en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Uyku esnasında bu kas aktivitesinde azalma olması üst solunum yolu kollapsına neden olmaktadır ve OUAS patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu kas aktivitesinde değişikliğe neden olan pek çok sebep olmakla beraber, mekanoreseptörlerin uyarılması ve mukozal sensörlerin sensitivitesi bunların başlıcalarıdır. Gece supin pozisyonda bacak venlerinde birikmiş olan sıvının yer değişimi ile beraber boyun venlerinde volüm artar ve bu farenks ödemine neden olmakta ve farenks mukozasında basınç artmaktadır. Basıncın artmasıyla mekanoreseptör aktivitesinde artışla faringeal dilatör kas aktivitesinde azalma meydana gelir. Böylece üst solunum havayolu sistemi alanı daralması ve kollapsın artmasıyla OUAS gelişimi de artmaktadır (24). Beecroft ve arkadaşları tarafından yapılan, 44 diyaliz hastası ile renal fonksiyonları normal olan 41 kontrol grubun alındığı çalışmada akustik faringometre yöntemi ile farenks havayolu açıklığı alanı ölçümü yapılmış. İki grup karşılaştırıldığında diyalize giren grupta faringeal alanın kontrol grubuna göre daha küçük olduğu tespit edilmiştir (3.04 ± 0.84 vs 3.46 ± 0.80 cm³). Bu çalışmanın sonuçları kayda değer olsa da hastaların uyanık iken havayolu alanı ölçümü yapılması, çalışmaya alınan hasta sayısının az olması gibi handikapları mevcuttur (29).

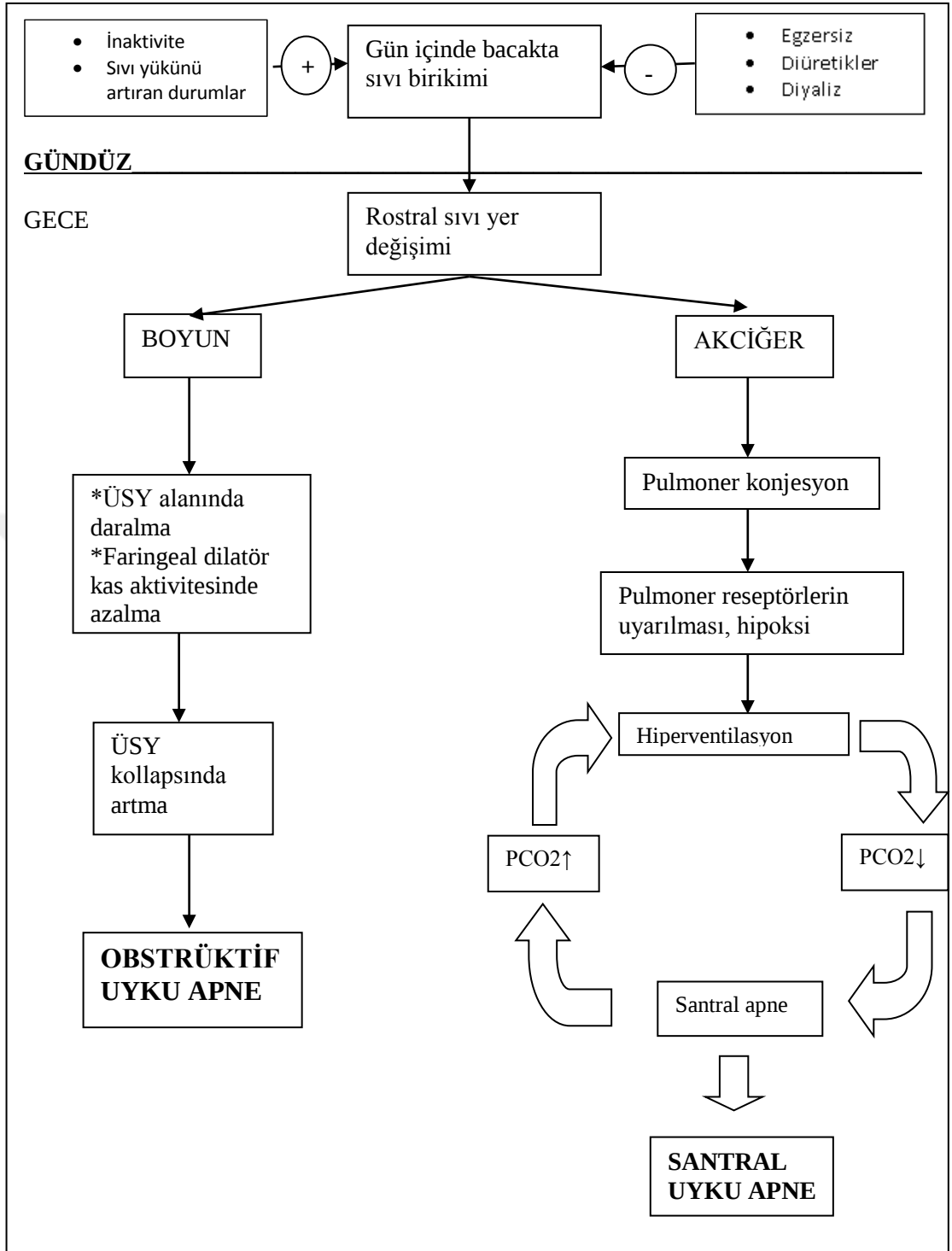
Üst havayolu alanı darlığını göstermede manyetik rezonans (MR) görüntülemeyen de yararlanılabilir. Bununla ilgili 20 diyaliz hastasında yapılan bir çalışmada, hastaların tümünün BİA yöntemi ile bacaklardaki sıvı volümü ölçümü, MR görüntüleme ile internal juguler ven volümü ve üst havayolu mukoza kalınlığı ölçümü yapılmış. Tüm hastalar polisomnografiye alınmış. Sonuçlara göre internal juguler ven volümü ($p < 0.0001$) ve üst havayolu mukoza kalınlığı ($p: 0.0005$) ile AHI şiddeti arasında bağımsız ve istatistiksel olarak anlamlı bir doğru orantı tespit edilmiştir (30).

2.1.9.4. Diğer Pulmoner Komplikasyonlar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda immunsupresyon olması sebebiyle tüberküloz gelişim sıklığı artmıştır. Ancak KBH'lı hastalarda tüberküloz tanısı koymak oldukça zordur. Semptomları üremik akciğere benzer olup, PPD çoğunlukla negatiftir; bu nedenle kan interferon-gamma düzeyi önerilmektedir (31).

Hemodiyalize giren popülasyonda yumuşak doku kalsifikasyonu gelişimi artmış olup, en sık olarak akciğerleri tutmaktadır. Vitamin D veya analoglarının tedavisi, yüksek kalsiyum ve fosfor çarpımı pulmoner kalsifikasyon için en önemli ilişkili risk faktörleri kabul edilmektedir (32).

Hemodiyaliz sırasında gelişen hipoksemi güncel bir araştırma konusudur. Diyaliz sırasında pH'nın artmasıyla oksihemoglobin eğrisinde kayma olması, alkalozun santral solunum merkezini deprese etmesi, asetat metabolizmasının istenmeyen etkileri olan oksijen tüketiminde artış ve CO₂ üretiminde azalma, olası patolojik mekanizmalar olarak düşünülmektedir (33).



Şekil 4. Uyku apne sendromu patogenezinde rostral sıvı yerdeğişiminin rolü

ÜSY: Üst solunum yolu

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.2.1. Uyku Bozuklukları İle İlişkili Tanımlamalar

Uykuda solunum bozukluklarıyla ilgili kullandığımız genel tanımlamalar şunlardır:

Apne: Hava akımında en az 10 saniye süreyle, bazale göre %90 veya daha fazla azalma olmasıdır (34).

Obstrüktif apne: Apne ile birlikte devam eden ya da artan solunum çabası olmasıdır.

Santral Apne: Apne hipopne indeksi (AHI) >5 ve apne, hipopnelerin %50'den fazlasının santral tipte olduğu tekrarlayan arousal veya uyku bölünmeleri nedeniyle gün boyu uyku hali ile karakterizedir.

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın devam etmesidir.

Hipopne: Hava akımında 10 saniye veya daha fazla süreyle bazal seviyeye göre en az %50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda en az %3'lük bir düşme veya arousal gelişmesidir (35).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda saat başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Arousal: Uyku sırasında, uyku derinliğinin azalması sonucu daha yüzeysel bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna kısa süreli ani geçişlerdir (28-29-30). Bu aslında kurtarıcı bir mekanizmadır. Arousal sonrasında uyku yeniden başlar. EEG de 3 sn uzun alfa ve teta aktivitesine geçişler oluşur. Bu sürenin 0.5-3 sn arası olması mikroarousal olarak ifade edilir (36).

RERA (Respiratory effort related arousal): En az 10 saniye süren, apne ve hipopne kriterlerini karşılamayan, solunum derinliği azalması veya artmış solunum çabasının arousal ile sonlanmasıdır. RERA skorlaması için solunum çabasını değerlendirmede tercih edilen yöntem özefagus basıncının ölçülmesidir. Bu amaçla nazal kanül veya indüktans pletismografisi kullanılabilir (37).

2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanımlaması

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); klinik olarak horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte $AHI \geq 5$ olduğu, fizyolojisi bakımından

uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslar ile karakterize bir bozukluktur. Alveoler ventilasyonda azalmaya bağlı olarak oksijen desaturasyonu, obstrüksiyonun uzaması halinde ise hiperkapni ortaya çıkabilmektedir. Apne ve hipopneler sıklıkla arousal ile sonlanmakta, bu da tekrarlayan uyku bölünmelerine sebep olmakta ve sonuç olarak gündüz aşırı uykululuk eğilimi oluşmaktadır (38).

2.2.3. Epidemiyoloji

Konuyla ilgili olarak pek çok prevalans çalışması mevcuttur. OUAS'a batı toplumunda yaklaşık %5 oranında rastlanmaktadır. Uykuda solunum bozuklukları prevalansı, yaşlılarda genç erişkinlere göre ve yaşlı erkeklerde yaşlı bayanlara göre daha yüksektir. 30-60 yaşları arasındaki orta yaşlı erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları prevalansı ($AHI \geq 5$ ve aşırı gündüz uykululuğu olan hastalar) tahmini olarak erkeklerde %4, bayanlarda %2 olarak tespit edilmiştir. Genel olarak OUAS prevalansı; kadınlarda %1.2-2.5 ve erkeklerde %1-5 olarak kabul edilmektedir.

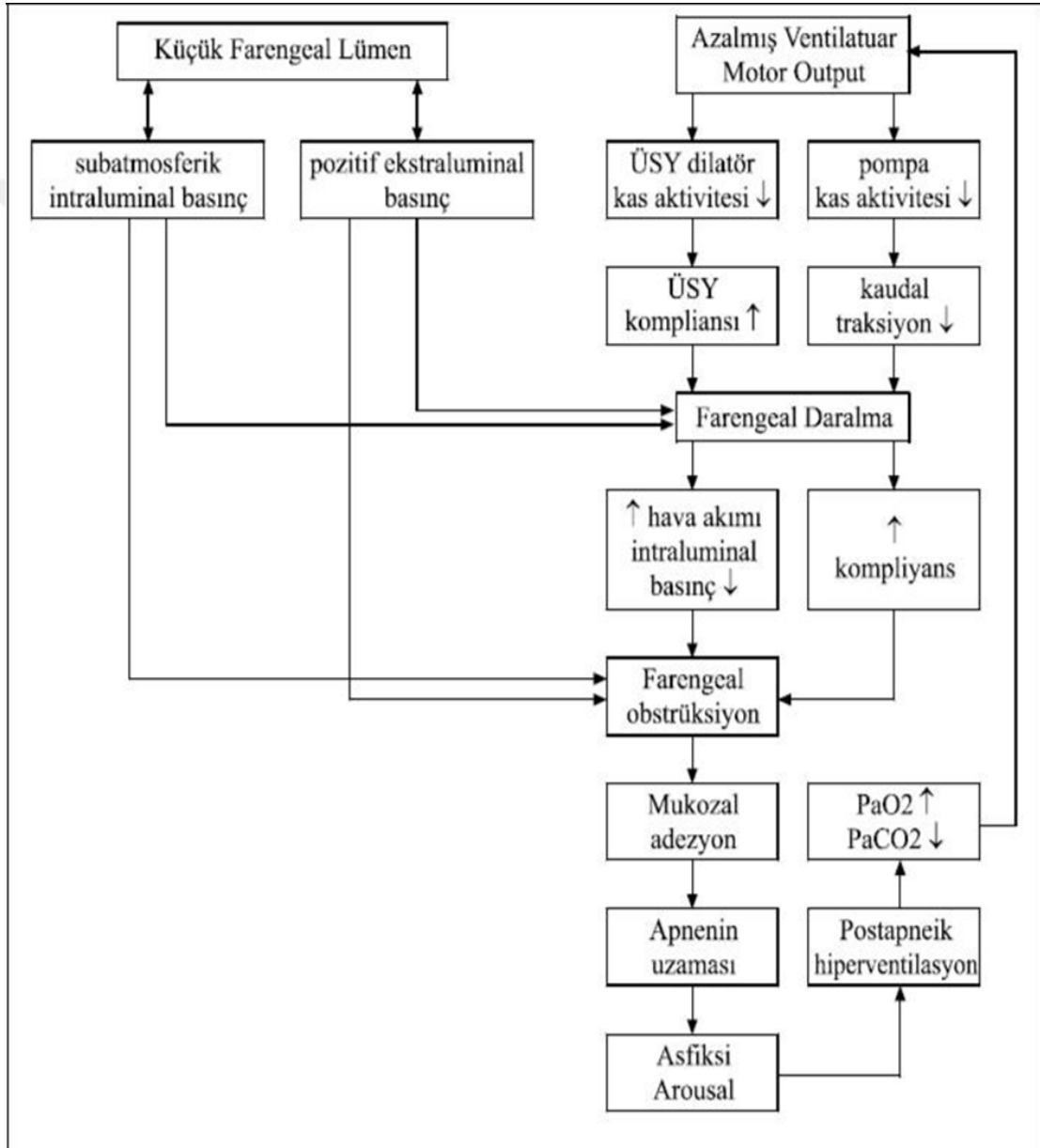
Bugüne dek epidemiyolojik açıdan 1993 yılında yapılmış olan Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında, yaşları 30-60 arasında değişen 1453 habitüel horlaması olan hasta alınmış ve hastaların 602'sine PSG uygulanmıştır. AHI değerinin ≥ 5 , >10 , >20 oluşuna göre kadınlarda sırasıyla %9, %5, %4, erkeklerde ise %24, %15, %9 gibi yüksek oranlarda prevalans tespit edilmiştir (39).

Ülkemizde OUAS sıklığı üzerine yapılan tek çalışmada; habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OUAS sıklığının ülke popülasyona uyarlanması sonucu, OUAS prevalans % 0.9 - 1.9 olarak tahmin edilmiştir. Bu değerler literatür ile oldukça uyumludur. Buna göre, ülkemizde bir milyonun üzerinde OUAS'lı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir (40).

2.2.4. Fizyopatogenezi

OUAS'da en önemli patofizyolojik mekanizma üst hava yolunun kısmi veya tam kapanması ve hava akımının sürekliliğinin bozulmasıdır. Bu durum bir veya birkaç bölgede (orofareks, hipofareks) oluşabilir. Subatmosferik intraluminal basınç, ekspiratuar daralma, azalmış ventilatör output ve starling rezistansı gibi mekanizmalara bağlı olarak bir "birleşik teori" oluşturulmuştur (Şekil-5). Temel olarak uyanıklıkta faringeal havayolu açıklığı artmış dilatör kas aktivitesi ile

kompanse olur, ancak uyanıklıktaki artmış kas aktivitesi uykunun başlamasıyla kaybolur ve faringeal havayolunda kollaps gelişir. Kollaps nedeniyle gelişen hipoksemi ve hiperkapni solunum çabasını artırır ve genellikle bir arousal ile birlikte solunum olayı tekrar gerçekleşir. Solunumun başlamasıyla birlikte hasta tekrar uyumaya başlar ve bu olay sikluslar halinde devam eder (41).



Şekil 5. Obstrüktif uyku apne sendromunun patogenezi

2.2.5. Risk Faktörleri

2.2.5.1. Obezite ve Boyun Çevresi

Obezitenin, boyun ve özellikle farenks çevresinde adipoz dokunun artışıyla üst hava yolunu daralttığı ve üst hava yolu kapanma eğilimini arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar, OUAS riskinin, BKİ > 29 olanlarda 8 - 12 kat arttığı gösterilmiştir. Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu ve boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olmasının riski arttırdığı saptanmıştır. Bu olgularda boyun çevresi üst hava yollarındaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması ÜSY'da adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OUAS'lı olgularda OUAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. BKİ ve boyun çevresi değerlerinin hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OUAS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (42). OUAS da obezite önemli neden olmasına karşın zayıf kişilerde de görülebilmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde toplum bazlı prevalans çalışmasında, klinikte görülen obez hastaların %50-77'sinde OUAS saptanmıştır. Obstruktif uyku apne sendromlu olguların ise %70'inde obezite görülmektedir (43).

2.2.5.2. Yaş ve Cinsiyet

OUAS gelişimi açısından erkeklerin kadınlardan daha fazla risk altında olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bazı klinik çalışmalarda, erkeklerde kadınlardan 4 - 6 kat daha sık OUAS geliştiği gösterilmiştir. Obstruktif uyku apne sendromlu 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 (44).

OUAS prevalansının 40-65 yaş arasında arttığı, nedeni tam olarak bilinmemekle beraber 65 yaşından sonra belirgin biçimde azaldığı bilinmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan 20 komorbiditelerin de ÜSY obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır (45).

2.2.5.3. Genetik Özellikler

Üst hava yolu bölgesi gelişiminde genetik ve çevresel faktörler arasında devamlı bir ilişki vardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, OUAS'ın güçlü bir genetik temele dayanan, multifaktöriyel ve kompleks bir hastalık olduğunu göstermiştir. Yapılan ırksal, ailesel ve ikiz çalışmalarında OUAS ve genetik özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda değişikliklerin %35-40'ında genetik özelliklerin etkili olduğu gösterilmiştir (46).

2.2.5.4. Alkol, Sigara ve İlaç Kullanımı

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir. Hastanın kullandığı ilaçlar hastanın uyanıklık ve uyku programını etkiler. Teofilin ve bronkodilatör ilaç grubu direkt, diüretik grubu ajanlar idrara çıkmayı artırarak indirekt yoldan etkiler. Hipnotik ve sedatiflerin devamlı kullanılması bunlara bağlı uyku problemlerinin ortaya çıkmasına neden olmakla beraber var olan uyku apne sendromunu da ağırlaştırır. Alkol, beta blokerler, antibiyotikler, antihistaminikler de OUAS'ın ağırlaşmasına neden olan diğer etmenlerdir (47).

2.2.5.5. Mekanik Faktörler

Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölgenin OUAS'lı hastalarda obstrüksiyonun primer yeri olduğu bilinmektedir. Normal kişilerde farengeal havayolu horizontal konfigürasyonda iken OUAS'lı hastalarda anteroposterior konfigürasyondadır. Havayolunun bu şeklinin üst solunum yolu kas aktivitesini olumsuz yönde etkilediği ve havayolunun kollabe olmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Normalde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve supraglottik rezistans artar. Özellikle OUAS'lılarda yatar pozisyonun hastalığın şiddetini arttırdığı bilinmektedir. Çeşitli basınç kateterleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde en fazla daralan bölgeler retropalatal ve retroglossal havayolu olarak saptanmıştır. OUAS'lı hastalarda dilatör kas aktivitesindeki ilave fonksiyon kaybına bağlı rezistans artar. Yapılan çalışmalar ile rezistans artışı ile AHİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ortaya koymuştur (48).

2.2.6. Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Semptomlar

OUAS hastalarında en sık karşılaşılan semptomlar horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. Ancak hastalar OUAS'ın neden olduğu birçok kardiyovasküler, norolojik ve diğer komplikasyonlara ait semptomlar ile farklı kliniklere de başvurabilmektedir. OUAS semptomları genel olarak Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8. OUAS semptom ve bulguları

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

Horlama: Yapılan çalışmalarda genel populasyonun %30-40'ında OUAS görülebilmektedir. OUAS'ın en sık görülen ve hastanın doktora başvurmasındaki en önemli semptomudur. Uyku sırasında inspirasyonun orofarenkste kısmi olarak engellenmesi sonucu oluşan gürültülü bir sestir ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle genellikle düzensizdir (49).

Tanıklı Apne: Hastaların eşleri ve yakınları tarafından horlamanın aralıklı olarak kesildiği ve bu esnada solunumun durduğu şeklinde ifade edilebilmektedir. Apne epizodları genellikle 10-60 sn arasında olmakta olup nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilmektedir. OUAS tanısı için anlamlı bir bulgu olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ile korelasyon göstermez (50).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle oluşmaktadır. Uyku kliniği hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların % 50'sinde saptanmıştır. Ancak pek çok çalışmada genel populasyonun yaklaşık %20'sinde ve OUAS olmayan hastalarda da %30-50 arasında gözlenmesi sebebiyle spesifik bir bulgu değildir (39). Özellikle ağır dereceli OUAS hastaları için önemli bir belirleyici parametredir (51).

Gündüz uykululuk halinin yorgunluk ve laterji gibi diğer faktörlerden ayırmak için subjektif testler (Epworth ve Stanford uykululuk testleri) ve objektif yöntemler (MSLT, MWT) kullanılmaktadır. Bu amaçla en yaygın kullanılan ve en pratik olanı Epworth Uykululuk Ölçeğidir (Epworth Sleepiness Scale ESS) (Tablo-9). Bu skala toplam sekiz durumu tarif eden ankettir ve bu sekiz durumun derecelendirmesi istenir. Her bir durum için 0 ile 3 arası puan verilir. 10 puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösteren bulgu olarak kabul edilir. Eksik yanı OUAS'ın sadece ağırlığıyla korelasyon göstermesidir. Kişinin kendini değerlendirmesi nedeniyle objektif davranılamayacağı ve uyku epizodlarının yanlış anlaşılması gibi dezavantajları mevcuttur. Bu nedenle özellikle yatak partnerinin de sorgulanması oldukça önemlidir (52).

Tablo 9. Epworth uykululuk skalası

		PUAN (0-1-2-3)
1	Otururken veya okuma sırasında	
2	Toplantı veya tiyatro, sinema gibi yerlerde	
3	Sohbet konuşma sırasında	
4	Öğle yemeği sonrasında	
5	Televizyon izlerken	
6	Öğle sonrası uzanırken	
7	Bir saatten kısa yolculuklarda	
8	Araba sürerken kırmızı ışıktaki beklerken	

0:Hiç uyumam, 1: Bazen uyurum, 2: Genellikle uyurum, 3: Kesin uyurum

Tüm sorular cevaplanarak, her bir cevabın karşılığı puan toplanıp hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir. Toplam skor 0-24 puan arasında değişmektedir. 0-8 arası puan normal, 9-12 arası puan hafif uykululuk, 13-16 arası puan orta uykululuk ve 16 puan üzeri değerler ağır uykululuk olarak kabul edilmektedir (53).

2.2.6.2. Fizik Muayene Bulguları

OUAS'lı hastalara multidisipliner olarak yaklaşılmalıdır. Göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi gerekir.

OUAS'lının çoğu obez, kısa, kalın boyunlu olgulardır. Hastada üst solunum yoluna ait bulgular olabilir. Maxiller hipoplazi de OUAS'ın en önemli nedenlerinden biridir. Makroglossi OUAS'da oldukça sık rastlanan bir bulgudur. Tonsiller hipertrofi, uzun ve sarkmış küçük dil OUAS için anlamlıdır. Solunum sistemi muayenesinde KOAH bu hastalıklardan en sık görülenidir. hipotiroidi, akromegali, Marfan sendromu, Down sendromu gibi hastalıklar araştırılmalıdır (54).

2.2.6.3. Polisomnografi

OUAS'ın kesin tanısı için altın standart polisomnografidir. PSG için özel ortam, eğitimli bir ekip gerektiğinden ve oldukça zahmetli bir yöntem olduğundan dolayı, seçilmiş vakalarda yapılmalıdır. OUAS ön tanısı olanlarda, sebebi açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk, sebebi bulunamayan pulmoner hipertansiyon veya polisitemi, açıklanamayan hiperkapniyle birlikte seyreden alveoler hipoventilasyon varsa polisomnografi endikasyonu vardır. Temel protokol olarak elektroensefalografi, elektrookulografi ve elektromiyografi kayıtları alınmakta, solunum ve kardiyak fonksiyonlar kaydedilmektedir (55).

Tanı kriterlerini karşılayan hastalarda ağırlık tayini AHI'ye göre yapılmaktadır (Tablo-10).

Tablo 10. OUAS evrelemesi

AHI (apne hipopne indeksi)	OUAS DERECEŚİ
5<	Basit horlama
5-15	Hafif OUAS
15-30	Orta OUAS
>30	Ağır OUAS

2.2.7. Tedavi

Tedavi genel medikal önlemler ve spesifik tedavi olmak üzere iki ana koldan oluşmaktadır (Tablo – 11). Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır. Alkol, sedatif ve hipnotik ilaçların çoğu apneleri arttırabilir. Sigara, üst solunum yolları inflamasyonu ile solunum rezistansının arttırarak apneleri arttırabilir. Sırtüstü yatış pozisyonu AHI' yi arttırmaktadır. Hastaların sırtüstü yatmalarını engellemek için pijama sırtına tenis topu gibi cisimler konulabilir. AHI' de azalma oluşturmaya rağmen uyku kalitesini bozarak, gündüz uykuya meyil ve dikkatsizlik artışı olabilir. Bu yaşam tarzı değişikliklerinin yapılması önemlidir.

Tablo- 11: OUAS Tedavisi

Genel Medikal Önlemler	Spesifik Tedavi
Risk faktörlerine yönelik tedavi	CPAP/BPAP tedavisi
Eşlik eden hastalıkların tedavisi	Ağız içi araç tedavisi
Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma	Cerrahi tedavi
	Kombine tedavi

OUAS'a yönelik medikal tedavide, uyku paternini düzenleyiciler (protriptylin, paroksetin, fluoksetin, klonidin), solunum uyarıcıları (progesteron, teofilin), asetazolamid (alveoler ventilasyon artırır) ve modafinil (gündüz aşırı uykuyu ortadan kaldırır)' gibi ilaçlar kullanılmasına karşın OUAS tedavisinde kabul gören bir farmakolojik ilaç yoktur.

İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. OUAS cerrahisinde bugüne kadar uygulanan cerrahi girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve seçilmiş bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin “düzeltici cerrahi” ile sınırlı kalması şeklinde görüş bildirilmiştir. Bu operasyonlar, burun (septoplasti, konka cerrahisi) orofarenks (tonsillektomi, uvulektomi, uvulopalatofaringoplasti gibi) dil ve dil kökü (dil kökü rezeksiyonu) ve maksillo-mandibular ilerletme ameliyatları olarak sayılabilir (56, 57).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın standart tedavi yöntemi PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OUAS' lı olgularda (AHI>15) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa (AHI:5-15), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir. CPAP özellikle gündüz aşırı uykululuğun giderilmesine yardımcı olur. Ayrıca hafıza, dikkat, sabah baş ağrısı, araç sürüş performansı gibi bilişsel problemlerin düzeltilmesine yardımcı olur. CPAP tedavisi ile sempatik tonus azalır. OUAS'da görülebilen hipertansiyon CPAP tedavisiyle normal seviyeye indirilebilmektedir (58).

Algoritmanın son aşaması ise; tedavi yöntemi ne olursa olsun hastanın takibe alınmasıdır. Bu şekilde tedavi yanıtı izlenebilmekte ve OUAS sonuçları ortaya çıkmadan hastanın hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır (59).

2.2.8. OUAS’da Komplikasyonlar

Uyku sırasında sağlıklı bireylerde tüm sistemlerde fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. OUAS’da ise normalden farklı değişiklikler görülmektedir.

OUAS’ da oluşan komplikasyonlarının temelini başlıca iki olay oluşturur. Bunların birincisi asfiksi ve zorlu inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır. Bu durum intratorasik basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. İkincisi ise sık tekrarlayan apnelere bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonudur. Bu iki olay OUAS’ın komplikasyonlarında morbidite ve mortaliteyi belirlemektedir. OUAS’ın sonuçlarına ait patogeneze tablo 12’de görülmektedir (60).

2.2.8.1. OUAS’ ın Kardiyovasküler Komplikasyonları

OUAS’ da apne kardiyak etkileri açısından üç dönemde incelenir. Erken dönemlerinde kan basıncı düşer ve kalp hızı azalır. Apnenin ikinci yarısında oksijen saturasyonu azalır, kalp hızı ve kan basıncı yükselir. Apnenin 3.döneminde ise apne sonlanıp uyanmaya başladığında kalp hızı ve kan basıncı daha da artar. Sol ventrikül ard yükü (afterload) artar ve sol ventrikül ön yükü (preload) azalır. Sonuç olarak OUAS’ da apnelere bağlı olarak kan basıncı artarken kalp debisi azalır (61).

OUAS’ ılıarın yaklaşık %50 sinde uykuda aritmiler görülmektedir. Apnenin başlangıcında bradikardi (30-50/dk) ve apnenin sonunda ise taşikardi (90-120/dk) olmaktadır (62).

OUAS’lı hastalarda hipertansiyon (HT) %40 - 60 seviyesinde görülmektedir. Özellikle sabah saatlerinde olan yüksek tansiyon OUAS’ı düşündürmelidir. OUAS’ da hem gece hem de gündüz hipertansiyon olması gece oluşan hemodinamik değişikliklerin gündüze yansıyan uzamış etkilerine bağlıdır (63).

OUAS’ ılı hastalarda KAH prevalansı %24 saptanmıştır. OUAS’ da sistemik hipertansiyon, hipoksemi ve sempatik aktivite artışına bağlı ateroskleroz geliştiği düşünülmektedir (64).

OUAS’ da sağ kalbe venöz dönüş artar. İnterventriküler septum sola doğru kayar ve sol ventrikül dolumu azalır. Kardiyak out-put yaklaşık %50 azalır ve sol ventrikül yetmezliği gelişir (65).

2.2.8.2 OUAS’ın Pulmoner Komplikasyonları

Sık görülen KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi akciğer solunum sistemi hastalıklarının OUAS ile birlikteliği ve farklı özellikler taşıması önemli bir durumdur. Değişik klinik durumların bir araya gelerek farklı özellikler oluşturmaları OVERLAP ile ifade edilmiştir. Overlap sendromu, OUAS ile daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) birlikteliği olarak ifade edilir. Chaouatve ve ark. tarafından yapılan çalışmada OUAS’ da KOAH prevalansı %11 olarak ifade edilmiştir (66).

Tablo 12: OUAS komplikasyonları

Kardiyovasküler Sistem	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği Aritmi Sol kalp yetmezliği
Pulmoner Sistem	Bronş hiperreaktivitesi Overlap sendromlar
Nörolojik	Serebrovasküler hastalıklar Sabah baş ağrısı Gündüz aşırı uyuklama Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatri	Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete
Endokrin	Libido azalması Empotans
Nefroloji	Noktüri Proteinüri Nokturnal enürezis
Gastrointestinal Sistem	Gastroözafageal reflü
Hematoloji	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Yaşam kalitesinde azalma Evlilik sorunları Ekonomik kayıplar
Diğer	İşme kaybı Glokom

2.2.8. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Mortalite

Tedavi edilmemiş uyku apne sendromu özellikle kardiyovasküler (hipertansiyon, aritmi) ve serebrovasküler hastalıklar (nörokognitif disfonksiyon, inme) için potansiyel risk olup kişilerin morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Özellikle REM döneminde apne-hipopne sırasında asfiksi ve arousallara bağlı meydana gelen, hipertansiyon, aritmi ve hipoksiye bağlı ani ölümler görülebilmektedir. Genel olarak OUAS'ta mortalite %2 ile %3 arasında değişmektedir (67).



3. MATERYAL ve METOD

3.1. Hasta Seçimi ve Dışlama Kriterleri

Çalışmamıza Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji polikliniğinde kronik böbrek hastalığı nedeniyle takipte olan 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalara araştırmaya neden dahil edildikleri, çalışmanın amacı araştırmacı tarafından hastalara açıklanmış ve yazılı onay alınmıştır. Bu çalışma için üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak onay alınmıştır (Proje Numarası: 314, Onay Tarihi, 07.10.2016).

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Kliniği'nde kronik böbrek hastalığı olan hastaların takip süreleri boyunca kreatinin klirensi rutin olarak 1-3 ayda bir MDRD yöntemi ile ölçülmektedir. Belirli takip süresi sonrasında kreatin klirensine göre (MDRD yöntemi ile $CrCl \leq 30$ mL/dk) evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalığı olan ancak herhangi bir renal replasman tedavisi almamış olan hastalar tasnif edildi.

Bu hastalar içerisinde obezite ($VKI \geq 30$), düşük debili kalp yetmezliği ($EF \leq \%50$), hipotiroidizm, akromegali, gebelik, pacemaker kullanımı, ampute ekstremiteleri varlığı, diüretik kullanımı, ve diyaliz tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların boy, kilo, beden kitle indeksi (VKI)(Hastanın vücut ağırlığı / (boy)² (kg/m²)), sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü. Hastaların kan basıncı 15 dakikalık dinlenme süresinden sonra sağ koldan olmak üzere 5'er dakika ara ile 2 kez ölçüldü ve iki değerden büyük olan değer kaydedildi. Bu hastaların, fizik muayenesi yapılarak volüm yükü olduğu düşünülen hastalar tasnif edildi. Sonrasında objektif bir ölçüm yöntemi olan biyoelektriksel impedans analiz (BIA, Body Composition Monitor, BCM, Fresenius Medical Care D GmbH) ile volüm parametrelerine bakıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo gibi demografik bilgileri ve hastalardan alınan kan örneklerinden bakılan serum üre, kreatin, sodyum, ve albümin düzeyleri dosyalarından elde edildi. Glomeruler filtrasyon hızı MDRD yöntemi (The Modification of Diet in Renal Disease)(mL /dk /1.73 m²) yöntemi ile ölçüldü. (8). Hastaların kronik böbrek hastalığına neden olan etyolojik nedenler dosyalarından elde edilmiştir.

3.2. Biyoimpedans Analiz Yöntemi

Son yıllarda ucuz, basit, güvenilir, hızlı ve umut verici olması itibarıyla vücut volüm durumunu belirlemek amacıyla biyoelektrik impedans analiz yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Biyoelektriksel impedans analiz yöntemi 5 kHz'den 1000 kHz kadar olan aralıkta 50 farklı frekans ölçümü yaparak volüm durumu ölçümü yapmaktadır. KBH evrelemeleri yapılan ve dışlama kriterleri karşılayan 50 hastaya diüretik tedavi başlamadan önce BİA yapıldı. Bütün ölçümler tek araştırmacı tarafından yapıldı. Hastaların ekstremitelerine elektrotlar bağlandı. Yaş, cinsiyet, kan basıncı (sistolik ve diyastolik), boy, kilo gibi veriler girildi. Volüm fazlalığı (OH), ekstraselüler sıvı (ECW), total vücut sıvısı (TBW), intraselüler sıvı (ICW) ve volüm fazlalığı (OH) / ekstraselüler sıvı (ECW) parametrelerine bakıldı. Bu parametrelerden, OH / ECW oranı (%) volüm durumunun en önemli göstergesi olarak kabul edildi. OH / ECW oranı $\geq$ %7 olması % 90 ve üzerinde güvenlik aralığında volüm fazlalığını gösteren referans değeri olarak kabul edilmektedir. (68).

3.3. Polisomnografi

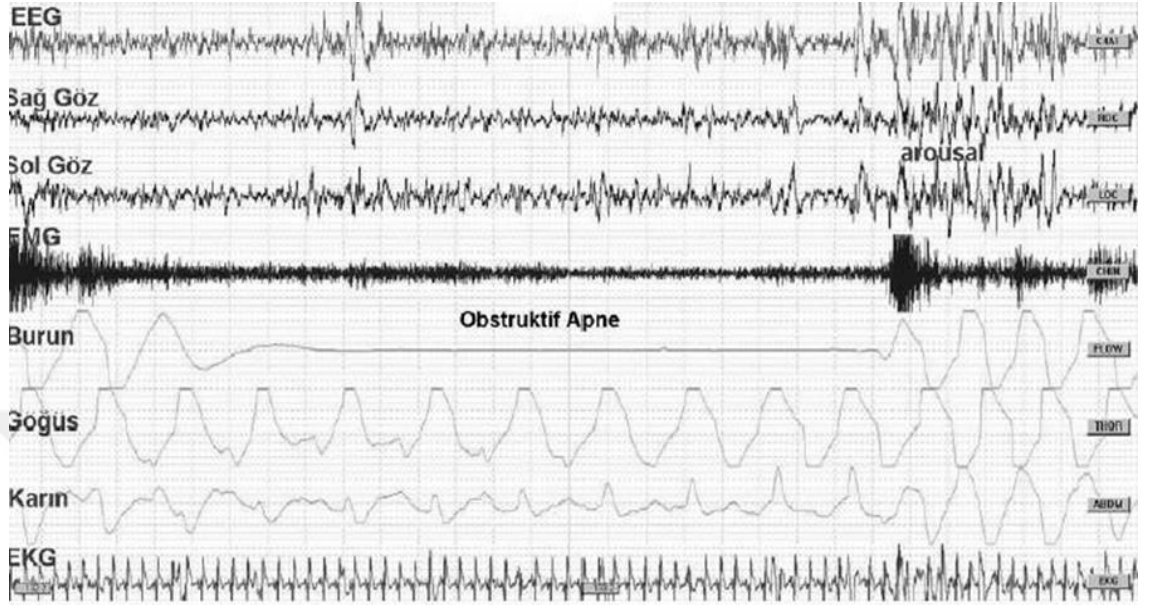
Olgularımızın horlama ve tanıklı apne semptomları sorgulandı. Test günü hastaların gün içerisinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vb.) kullanmamaları önerildi. Hastalar gece saat 22.00'de Dicle Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Uyku Merkezi'ne alındı. Hasta onamı alındıktan sonra hasta ile ilgili yaş, cinsiyet, ek hastalık ve kullandıkları ek ilaçları içeren bilgi formu oluşturuldu. Hastalara yapılacak işlem anlatıldıktan sonra tüm olgulara uyku laboratuvarında tüm gece full polisomnografi (SomnoMedics: Model: Somnoscreen PSG, Germany) uygulandı. Elektroensefalografik (F3M2, F4M1, C3M2, C4M1, O1M2, O2M1), elektrookülografik, submental elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarı hareketlerini kaydetmek üzere basınç transduseri, toraks ve abdominal pnömofantlar yerleştirildi. Pulse-oksimetre hastanın işaret parmağına yerleştirildi. Oronazal hava akımı hem termistör ve hem de oronazal kanülle kaydedildi. Bacak hareketleri her iki alt ekstremitte tibialis anteriora yerleştirilen elektrotlarla kaydedildi. Gece

hastanın yatağa girmesiyle başlayan kayıt ortalama 5-8 saatlik uyku sonrası sabah saatinde sonlandırıldı.

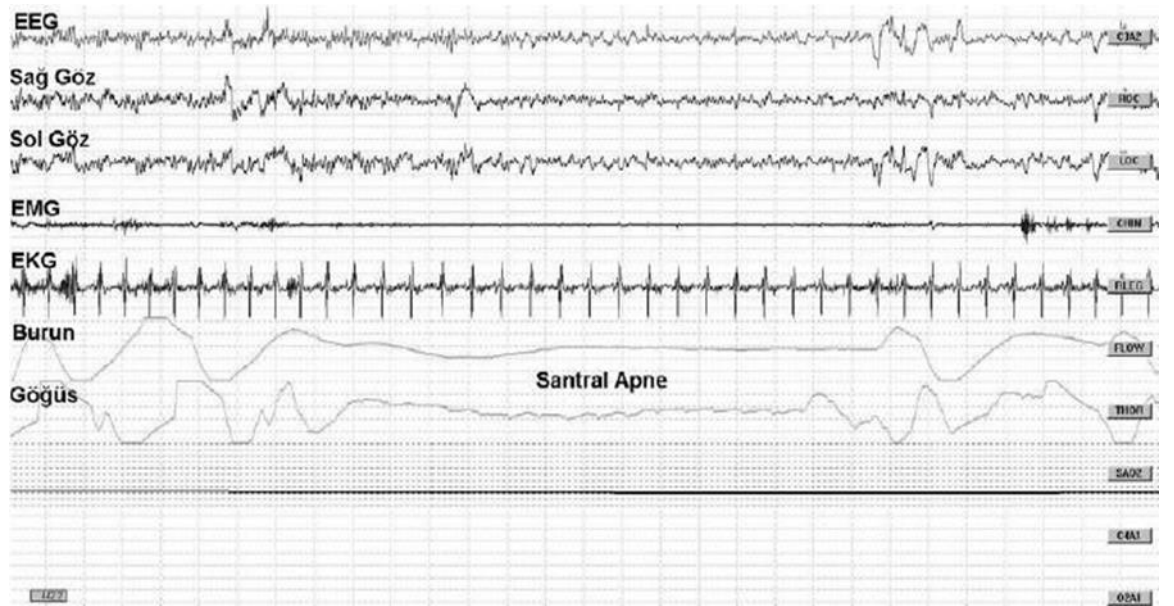
3.4. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Olguların uyku skorlamaları, 30 saniyelik epoklar halinde ve AASM-2007 kuralları dikkate alınarak yapıldı. Kortikal arousaller uluslararası kriterlere göre işaretlendi (37). Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %20'den fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon eşlik etmesi olarak tanımlandı (Şekil 6, 7). Apne-hipopne indeksi, tüm uyku süresi içerisindeki 1 saatte görülen apne ve hipopnelerinin toplamı olarak ifade edilmektedir. Obstrüktif apne, santral apne'den apne atağı sırasında respiratuvar eforun olup olmamasına göre ayırt edildi. Apne-hipopne indeksi ≥ 5 olan olgular OUAS kabul edildi. AHI sonucuna göre hastalar OUAS yok (AHI <5), hafif (AHI 5-15), orta (AHI 15-30), ağır (AHI >30) OUAS olarak sınıflandırıldı (35). Uyku çalışmasından sonra OUAS tanısı alan hastalara hastalıkları hakkında bilgilendirme yapıldı ve tedavileri düzenlendi.

Şekil 6. PSG Kaydı (Obstrüktif apne)



Şekil 7. PSG Kaydı (Santral apne)



3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS versiyon 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki karşılaştırma normal dağılım gösteren değişkenlerde student t-testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde Mann Whitney U-testi kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ve parametrik olmayan değişkenler için Spearman analizi ile test edildi. Apne-hipopne indeksinin şiddeti ile volum yükü arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde bağımsız çok basamaklı multipl regresyon analizi kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya kronik böbrek hastalığı evre 4 ve 5 olan 25'i erkek ve 25'i kadın olmak üzere toplam 50 hasta dahil edildi. Tüm hastalarımızın klinik ve laboratuvar verileri Tablo-13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Hasta grubuna ait klinik ve laboratuvar veriler

Parametreler	N:50
Yaş, yıl	52.92 $\pm$ 16.54
Cinsiyet (E/K)	25 / 25
VKİ, (kg/m ²)	26.62 $\pm$ 1.69
SKB (mmHg)	136.28 $\pm$ 12.21
DKB (mmHg)	84.8 $\pm$ 8.02
Üre(mg/dL)	118.36 $\pm$ 19.79
Kreatin(mg/dL)	5.16 $\pm$ 1.41
Sodyum(mg/dL)	135.68 $\pm$ 2.51
Albumin (gr/dl)	2.71 $\pm$ 0.39
GFH (ml/dk)	11.24 $\pm$ 3.63
Evre 4	9 (%18)
Evre 5	41(%82)
Etyoloji, sayı,%	
Diyabet	15 (30)
Hipertansiyon	12 (24)
Glomerulonefrit	5 (10)
Diğer	18 (36)
OH,lt	1.87 $\pm$ 1.55
ECW,lt	16.57 $\pm$ 1.40
TBW,lt	35.06 $\pm$ 2.44
ICW,lt	18.37 $\pm$ 1.28
OH/ECW (%)	10.98 $\pm$ 8.92
Polisomnografik veriler	
AHI	10.52 $\pm$ 5.89
Toplam uyku süresi	325.04 $\pm$ 66.34
Apne-hipopne toplamı	53.74 $\pm$ 45.30
Uyku verimliliği, %	93.37 $\pm$ 4.07
REM'e giriş süresi, dk	37.74 $\pm$ 16.81
Non-REM'e giriş süresi, dk	276.03 $\pm$ 45.05
Ortalama SaO ₂ , %	94.52 $\pm$ 1.40
En düşük SaO ₂ , %	87.08 $\pm$ 3.91

VKİ: Vücut kitle indeksi, GFH: Glomerüler filtrasyon hızı, OH: Volüm yükü, ECW: Ekstraselüler sıvı, ICW: İntraselüler sıvı, TBW: Total vücut sıvısı, AHI: Apne-hipopne indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52.92 ± 16.54 yıl bulundu. Hastalarımızın 9 tanesi Evre 4 ve 41 tanesi Evre 5 KBH idi. Hastaların %30'unda diyabete, % 24'ünde hipertansiyona, % 10'unda glomerulonefrite ve % 36'sında diğer nedenlere sekonder olarak KBH gelişmiştir. Tüm hastaların toplam uyku süresi ortalama 325.04 ± 66.34 dakika olarak saptandı. Bu hastaların ortalama uyku verimliliği $\% 93.37 \pm 4.07$ olarak tespit edildi. Hastalarımızın ortalama AHI skoru 10.52 ± 5.89 olarak saptandı. Çalışmaya aldığımız hastaların ortalama OH / ECW yüzdesi 10.98 ± 8.92 olarak saptandı.

Tüm hastalar içerisinde 26 kişide (% 52) obstrüktif uyku apne sendromu ($AHI \geq 5$) saptanmıştır. Hastaların % 48'inde ($AHI < 5$) basit horlama tespit edildi (Tablo-14).

Tablo 14. Tüm hastalar içerisinde OUAS saptanma sıklığı

Parametre	Sayı	Yüzde, %
$AHI \geq 5$	26	52
$AHI < 5$	24	48
Total	50	100

AHI:Apne-hipopne indeksi

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konan hastalardaki erkek ve kadın cinsiyet dağılımına bakıldı (Tablo-15). 26 OUAS hastasının % 65.4'ünün erkek, % 34.6'sının kadın cinsiyette olduğu tespit edildi. OUAS sıklığı erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre istatistiksel açıdan daha yüksek bulundu ($p = 0.046$).

Tablo 15. OUAS ve cinsiyet arasındaki ilişki

CİNSİYET	ERKEK		KADIN		Total	p değeri
OUAS	Sayı	Yüzde (%)	Sayı	Yüzde (%)		
$AHI \geq 5$	17	65.4	9	34.6	26	
$AHI < 5$	8	33.3	16	66.7	24	
Total	25	100	25	100	50	0.046

AHI:Apne-hipopne indeksi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

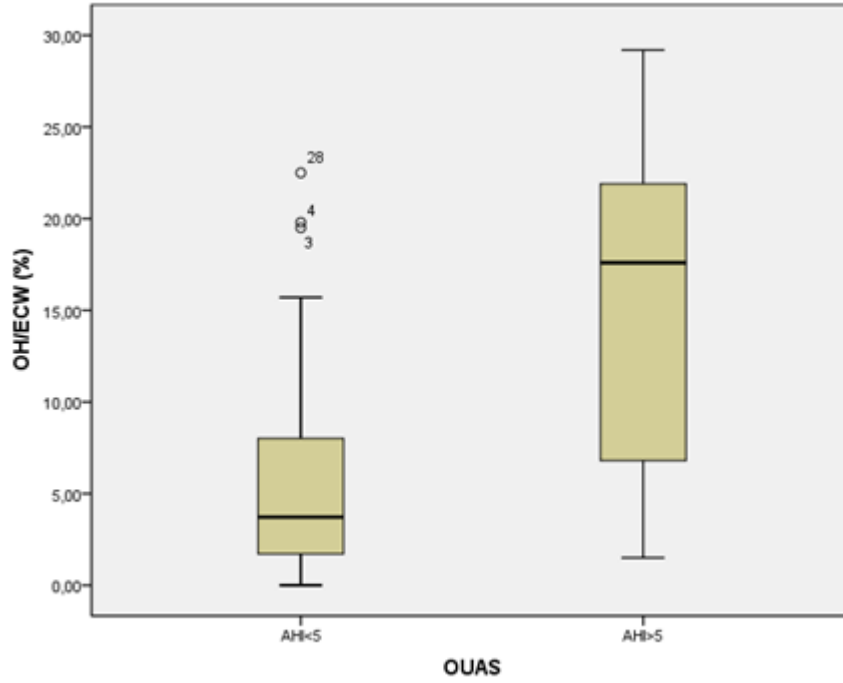
Tablo 16. OUAS olan ve olmayan grupta klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

Parametre	AHI $\geq$ 5	AHI<5	p değeri
Yaş (yıl)	60.19 $\pm$ 14.5	45.04 $\pm$ 15.17	0.001
VKİ (kg/m ²)	26.73 $\pm$ 1.53	26.50 $\pm$ 1.88	0.642
SKB (mmHg)	141.54 $\pm$ 10.24	130.58 $\pm$ 11.78	0.001
DKB (mmHg)	87.85 $\pm$ 7.06	81.50 $\pm$ 7.80	0.004
Üre (mg/dl)	126.35 $\pm$ 15.07	109.71 $\pm$ 20.91	0.002
Kreatin (mg/dl)	5.04 $\pm$ 1.36	5.29 $\pm$ 1.49	0.529
Sodyum (mg/dl)	134.73 $\pm$ 2.23	136.71 $\pm$ 2.42	0.004
Albumin (gr/dl)	2.57 $\pm$ 0.38	2.88 $\pm$ 0.34	0.004
GFH (ml/dk)	11.38 $\pm$ 3.33	11.08 $\pm$ 3.99	0.773
OH (lt)	2.60 $\pm$ 1.48	1.08 $\pm$ 1.21	< 0.001
ECW (lt)	16.74 $\pm$ 1.46	16.40 $\pm$ 1.35	0.408
ICW (lt)	18.48 $\pm$ 1.24	18.25 $\pm$ 1.35	0.546
TBW (lt)	35.35 $\pm$ 2.43	34.74 $\pm$ 2.46	0.388
OH/ECW, %	15.31 $\pm$ 3.18	6.29 $\pm$ 1.46	< 0.001

VKİ: Vücut kitle indeksi, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, OH: Volüm fazlalığı, ECW: Ekstraselüler sıvı, ICW: İntraselüler sıvı, TBW: Total vücut sıvısı, AHI: Apne-hipopne indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

Tüm hastaların klinik ve laboratuvar veri değişkenlerinin obstrüktif uyku apne sendromu ile olan ilişkisi Tablo 16’da gösterilmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı (AHI $\geq$ 5) alan ve almayan hastalar (AHI < 5) karşılaştırıldı. OUAS tanısı olan hastalarda, ortalama yaş (60.19 $\pm$ 14.5 vs 45.04 $\pm$ 15.17, yıl; p = 0.001), serum üre düzeyi (126.35 $\pm$ 15.07 vs 109.71 $\pm$ 20.91, mg/dL; p = 0.002), volüm fazlalığı (OH) ortalaması (2.60 $\pm$ 1.48 vs 1.08 $\pm$ 1.21, lt; p < 0.001), OH / ECW yüzdesi (15.31 $\pm$ 3.186 vs 6.29 $\pm$ 1.46, % ; p < 0.001) (Şekil-8) sistolik kan basıncı (SKB) (141.54 $\pm$ 10.24 vs 130.58 $\pm$ 11.78, mmHg; p = 0.001) ve diyastolik kan basıncı (DKB) (87.85 $\pm$ 7.06 vs 81.50 $\pm$ 7.80, mmHg; p = 0.004) OUAS olmayan gruba göre istatistiksel açıdan daha yüksek bulunurken, serum albümin düzeyi (2.57

± 0.389 vs 2.88 ± 0.34 , g/dL; $p = 0.004$) ve serum sodyum düzeyi (134.73 ± 2.23 vs 136.71 ± 2.42 , $p = 0.004$) OUAS olan hastalarda daha düşük bulundu.



Şekil-8: OUAS olan ve olmayan hastalarda OH / ECW dağılımı, $p < 0.001$

Volüm durumu ile OUAS arasındaki ilişkiye istatistiksel olarak bakıldı (Tablo-17). OH / ECW $\geq$ %7 olmasına göre değerlendirilen volüm yükünün sıklığı OUAS olan hastalarda OUAS olmayanlara göre daha yüksek bulundu (%73.1 (19/26) vs %26.9 (7/26); $p < 0.001$).

Tablo 17. Volüm durumu ile OUAS ilişkisi

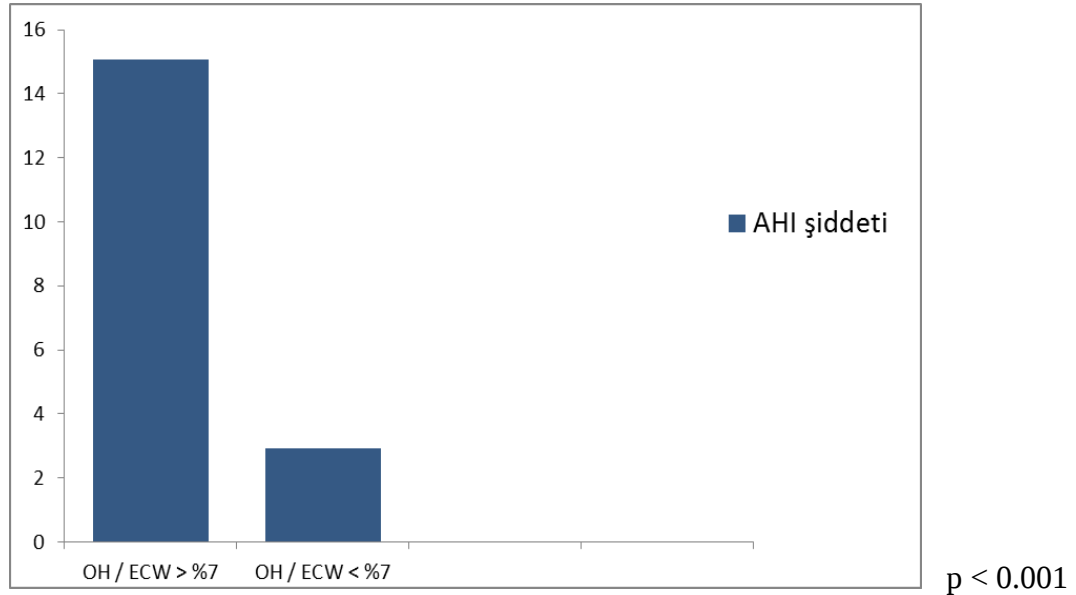
	VOLÜM DURUMU			p değeri
	OH / ECW < %7	OH / ECW $\geq$ %7	Total	
AHI < 5	19(%79.2)	5 (%20.8)	24	
AHI $\geq$ 5	7 (%26.9)	19 (%73.1)	26	
Total	26	24	50	< 0.001

AHI: Apne-hipopne indeksi

Volüm yükü ile OUAS arasında ilişki saptandıktan sonra volüm yükü ($OH / ECW \geq \%7$) olan ve volüm yükü olmayan ($OH / ECW < \%7$) hastalardaki uyku verileri karşılaştırıldı (Tablo-18). Volüm yükü olanlarda AHI şiddeti (15.06 ± 9.92 vs 2.91 ± 3.11 ; $p < 0.001$)(Şekil-9) ve REM'e giriş süresi (50.85 ± 12.05 vs 25.63 ± 10.14 , dk; $p < 0.001$) daha yüksek iken, uyku verimliliği (91.71 ± 4.91 vs 94.91 ± 2.27 ; $p = 0.004$) daha düşük bulundu.

Tablo 18. Volüm yükü olan ve volüm yükü olmayan hastalardaki uyku verilerinin karşılaştırılması

	VOLÜM DURUMU		p değeri
	OH /ECW $\geq$ %7	OH /ECW $<$ %7	
Uyku verileri			
AHI	15.06 ± 9.92	2.91 ± 3.11	< 0.001
Toplam uyku süresi	316.67 ± 44.25	352.11 ± 27.63	0.077
REM'e giriş süresi	50.85 ± 12.05	25.63 ± 10.14	< 0.001
Uyku verimliliği, %	91.71 ± 4.91	94.91 ± 2.27	0.004



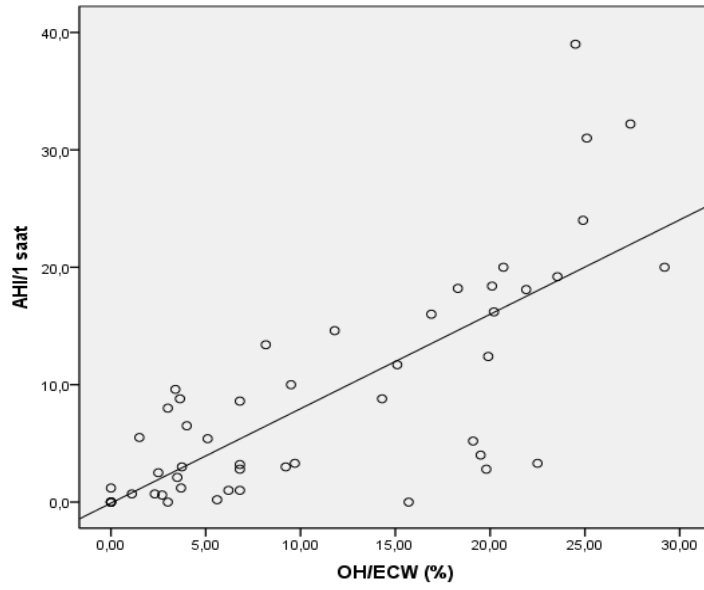
Şekil- 9: Volüm yükü olan ve olmayan hastalarda AHI şiddetinin karşılaştırılması

Pearson korelasyon analiz sonuçlarına göre AHI ile yaş ($r = 0.466$, $p < 0.001$), üre düzeyi ($r = 0.133$, $p = 0.024$), OH ($r = 0.727$, $p < 0.001$), OH / ECW oranı ($r = 0.763$, $p < 0.001$) (Şekil- 10), sistolik kan basıncı (SKB) ($r = 0.549$, $p < 0.001$) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ($r = 0.553$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptanırken, serum albümin düzeyi ($r = -0.310$, $p = 0.028$) ve serum sodyum düzeyi ($r = -0.572$, $p < 0.001$) ile negatif korelasyon saptandı (Tablo-19).

Tablo 19. Bağımsız değişkenler ile AHI arasındaki korelasyon ilişkisi

Değişken	r	p
Yaş (yıl)	0.466	< 0.001
VKİ (kg / m ²)	0.133	0.357
SKB (mmHg)	0.549	< 0.001
DKB (mmHg)	0.553	< 0.001
Üre (mg / dl)	0.320	0.024
Kreatin (mg / dl)	- 0.110	0.449
Sodyum (mg / dl)	- 0.572	< 0.001
Albumin (gr / dl)	-0.310	0.028
GFH (ml / dk)	0.059	0.685
OH (lt)	0.727	< 0.001
ECW (lt)	0.035	0.807
ICW (lt)	0.146	0.310
TBW (lt)	0.111	0.443
OH / ECW (%)	0.763	< 0.001

SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı



$p < 0.001$

Şekil-10: OH / ECW oranı ile AHI değeri arasındaki korelasyon eğrisi

Daha sonra apne-hipopne indeksi (AHI)'nin bağımsız değişkenlerinin saptanması amacıyla multipl basamaklı regresyon analizi yapıldı. Modele yaş, cinsiyet, üre, albümin, OH / ECW oranı katıldı. Kadın cinsiyet ($p = 0.007$), artmış yaş ($p < 0.001$) ve OH / ECW oranı ($p < 0.001$) bağımsız olarak AHI şiddeti ile ilişkili bulundu.

Tablo 20. AHI ile bağımsız değişkenler arasındaki regresyon analizi

Değişken	Beta eşdeğerlik	%95 GA	Standart Beta eşdeğerlik	p değeri
Yaş (yıl)	0.162	(0.70) – (0.267)	0.285	< 0.001
Cinsiyet (0 = kadın, 1 = erkek)	- 4.244	(- 7.140) – (-0.997)	-0.228	0.007
OH / ECW (%)	0.714	(0.507) - (0.894)	0.678	< 0.001

GA: Güvenlik aralığı, Model: r^2 : 0.686; $p < 0.05$

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); klinik olarak horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk hali ile birlikte polisomnografi ile apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 olduğu, fizyolojisi bakımından uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslar ile karakterize bir bozukluktur. Geniş seride yapılan çalışmalarda genel popülasyonda OUAS görülme sıklığının %0.9 – 1.9 civarında olduğu belirtilmektedir. Ancak kalp yetmezliği, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı gibi komorbiditeleri olan hasta gruplarında prevalansın belirgin derecede arttığı bilinmektedir (69-71). OUAS görülme sıklığı erkek cinsiyette kadın cinsiyete göre, yaşlı popülasyonda genç popülasyona nazaran artmıştır.

Yapılan çalışmalar OUAS ile kronik böbrek hastalığı arasında iki yönlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda OUAS'ın hipoksemi, renin-angiotensin-aldosteron sistem regülasyonunda bozulmaya neden olduğu ve kronik böbrek hastalığı (KBH) progresyonunda önemli bir rolü olduğu saptanmıştır (72). OUAS, kronik böbrek hastalığı popülasyonunda hipertansiyonda kötüleşme ile beraber kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artışa ve belirgin derecede hayat kalitesinde azalmaya neden olmaktadır.

Kronik böbrek hastalığında OUAS sıklığı serilere göre değişmekle beraber topluma göre 20 ile 30 kat artmıştır. Ayrıca KBH'de evre arttıkça OUAS sıklığı ve şiddetinde de artış olduğu bilinmektedir. Sakaguchi ve arkadaşları tarafından 2011 yılında KBH'nin değişik evrelerinden toplam 100 hasta ile yapılan çalışmada OUAS sıklığına bakılmış. Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama GFH 28.5 ml/dk olarak hesaplanmış. Hastaların %65'inde OUAS saptanmış. Yaptıkları multipl regresyon analizinde GFH'de 10 ml/dk'lık azalmanın OUAS riskini %42 oranında arttırdığı tespit edilmiş (23). Shanmugam ve arkadaşları tarafından çalışmada, OUAS düşünülen evre 2, evre 3 ve evre 4 olan KBH popülasyonundan toplam 50 hastaya polisomnografi yapılmış. Evre 2 ve evre 3'te toplam OUAS sıklığı %28 iken evre 4 KBH'de %88 olarak saptanmış (24). Bizim çalışmamıza aldığımız hastalar çoğunluğunu evre 5'in oluşturduğu evre 4'ün de içinde bulunduğu renal replasman tedavisi almayan hastalardı. Çalışmamızda OUAS sıklığı %52 olarak bulundu. Çalışmamızdaki hastaların ortalama GFH'lerini 11.24 ± 3.63 ml/dk olarak saptadık.

Obstrüktif uyku apne sendromunun erkeklerde bayanlara nazaran daha sık olduğu bilinmektedir. Young ve arkadaşlarının yayınladığı epidemiyolojik çalışmada OUAS semptomları olan 1204 hastaya (602 erkek ve 602 kadın) polisomnografi yapılmış. Bu hastalar içerisinde erkeklerin %24'ünde, kadınların %9'unda $AHI \geq 5$ saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hasta popülasyonu 30 ile 60 yaş arasından seçilmiştir (39). Duran ve arkadaşlarının 2001'de geniş seride yaptığı polisomnografi endikasyonu konmuş 555 hasta ile yapılmış olan çalışmada $AHI \geq 15$ eşik değer olarak kabul edilince erkeklerin %14.2'sinde, kadınların %7'sinde, $AHI \geq 10$ eşik değer olarak kabul edildiğinde erkeklerin %19'unda, kadınların %15'inde OUAS saptanmıştır. Bu çalışmada yaşa göre dağılım için her 10 yıl artışta OUAS gelişme riskinin (OR) 2.2 arttığı tespit edilmiştir (73). Bizim çalışmamızda OUAS saptanan hastaların %65.4'ü erkek, %34.6'sı kadın cinsiyette olarak dağılım göstermiştir. Cinsiyet içerisinde bakıldığında tüm erkek hastaların %68'inde ve tüm kadın hastaların %36'sında OUAS tespit edildi. Verilerimiz literatürler uyumlu bulundu. Ancak çalışmamızın basamaklı multipl regresyon analizine baktığımızda OUAS tanılı kadınlarda AHI değerinin erkeklere göre daha yüksek olduğunu tespit ettik ($p = 0.007$).

Çalışmamızdaki yaş ortalaması OUAS olan ($AHI \geq 5$) hastalarda, OUAS olmayanlara ($AHI < 5$) göre daha yüksek bulunmuştur (60.19 ± 14.5 vs 45.04 ± 15.17 , yıl; $p = 0.001$). Yaptığımız pearson korelasyon analizinde çalışmamızda yaş ile AHI arasında pozitif eğilim saptadık ($r = 0.466$, $p < 0.001$). Ayrıca yaptığımız multipl regresyon analizinde yaştan arttıkça AHI değerinin de arttığını tespit ettik ($p < 0.001$). Verilerimiz literatürle uyumlu idi. Yapılan çalışmalar yaş arttıkça albuminuri sıklığında artış olduğu ve GFH'de düşmenin belirgin derecede arttığı ve KBH sıklığının arttığını göstermektedir (74). Bundan yola çıkarak KBH popülasyonunda yaş ile birlikte hipoalbuminemi gelişiminin normal popülasyona göre daha kolay olması ve volüm yükü gelişme riskinin belirgin derecede artmış olması, yaşlı KBH popülasyonunda OUAS sıklığının ve şiddetinin belirgin derecede artmış olmasının sebepleri olarak düşünülebilir.

Kronik böbrek hastalığı ve OUAS arasındaki patofizyolojik ilişki net olarak bilinmemektedir. Pek çok gözlemsel çalışma verileri hipervolemi durumlarında (kalp yetmezliği, kronik böbrek hastalığı gibi) uyku apne sıklığının arttığını

göstermektedir. Bundan yola çıkılarak son yıllarda yapılan çalışmalarla da desteklenen 'rostral sıvı yerdeğişimi' teorisi patogenezin büyük bir bölümünü açıklayıcı olarak yer edinmiştir (25).

Elias ve arkadaşları tarafından 2012'de yayınlanan çalışmaya rutin hemodiyaliz programına giren 26 hasta alınmış. Tüm hastalara diyalizden önceki gün polisomnografi yapılmış. Çalışmada apne-hipopne indeksi, apne-hipopne süresi (saniyeler içerisindeki apne ve hipopnelerin süresi x toplam apne ve hipopnelerin sayısı / total uyku süresi x 100) ölçülmüş. Hastaların bacaklardaki sıvı volümü gece yatarken ve sabah saatlerinde BİA yöntemi ile ölçülmüş. Ek olarak bacak çapları ve boyun çevresi ölçümü yapılmış. Sonuçlara göre ortalama AHI 22.8 ± 26.8 ve bacaklardaki sıvı yerdeğişimi -243 ± 278 ml olarak saptanmış. Sıvı değişimi ile boyun çevresi arasında zayıf bir ilişki saptanırken total AHI ile arasında ilişki saptanmamış ($p = 0.074$). Ancak sıvı yer değişiminin apne-hipopne süresi ($p:0.001$) ve boyun çevresi değişimi ($p:0.0016$) ile istatistiksel açıdan anlamlı derecede doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Bu çalışma OUAS patogenezinde supin pozisyonda boyunda ve farenks etrafındaki dokularda sıvı birikiminin rolü olabileceğini desteklemesi açısından değerlidir (28). Ancak bu çalışmada OUAS şiddetini apne hipopne süreleri toplamı olarak alması, OUAS sıklığında artışa neden olan diğer komorbid hastalıklar hakkında bilgilendirme yapmaması çalışmanın handikapları olarak sayılabilir. Çünkü Amerikan Uyku cemiyeti'ne göre OUAS'ın şiddetini gösteren en önemli parametre AHI olarak kabul edilmektedir.

Kronik böbrek hastalığında vücuttaki sodyum ve su dengesi ileri evrelere kadar korunmaktadır. Volüm yükü KBH'de evre arttıkça ortaya çıkmakta ve mortalitede ve morbiditede artışa neden olmaktadır. Volüm yükünü belirlemede hala en sık kullanılan yöntem fizik muayene olmasına rağmen erken dönemde volüm yükünü tespit etmede yeterli olmamaktadır. Bu nedenle vücut volüm durumunun ölçümü önemli bir husustur. Bu amaçla ekokardiyografi, NT-proBNP ölçümü gibi yöntemler kullanılsada vücut sıvılarının miktarı ve dağılımını gösteren BİA yöntemi son yıllarda daha ön plana çıkmaktadır. Dumler ve arkadaşlarının ortalama GFH 36 ± 12 ml/dk/1.73 m² olan 40 hasta ile yapmış oldukları çalışmada BİA yöntemiyle hastaların volüm durumlarını araştırmışlardır. Bu hastaların %62'sinde volüm yükü tespit edilmiş (75). Yılmaz ve arkadaşlarının BIA yöntemini kullanarak yapmış

olduğu çalışmada evre 5 KBH hastalarında evre 3 ve 4 KBH'ye göre volüm yükü sıklığı daha yüksek bulunmuş (%60.3 vs %29, $p < 0.001$) (76). Bu çalışmalarda da gösterildiği gibi KBH'nin erken evrelerinde volüm yükü başlamakta ve son evrede belirgin derecede artmaktadır.

Bu bilgiler ışığında, ileri evre KBH hastalarında OUAS sıklığının toplumdaki verilere göre çok daha fazla gözükmesinin bu hasta popülasyonunda artmış volüm yükü ile ilişkili olabileceğini düşündük. Bizim çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan farklı olarak hastaların bacaklardaki sıvı volümü yerine total vücut sıvısının bileşenleri BIA ile ölçüldü. OH / ECW oranının AHI ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığına bakıldı. Çalışmamızda, OUAS tanısı alan hastalar arasında volüm yükü ($OH / ECW \geq \%7$) olanların sıklığı %73.1 (19/26), volüm yükü olmayanların ($OH / ECW < \%7$) sıklığı %26.9 (7/26) olarak saptandı ($p < 0.001$). OUAS olan hastalarda OUAS olmayanlara göre OH / ECW oranı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulundu (15.31 ± 3.186 vs 6.29 ± 1.46 , % ; $p < 0.001$). Buna ek olarak volüm yükü olanlarda AHI şiddeti, volüm yükü olmayanlara göre daha yüksek bulundu (15.06 ± 9.92 vs 2.91 ± 3.11 ; $p < 0.001$). Pearson korelasyon analizinde AHI şiddeti ile OH / ECW oranı ($r = 0.763$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon saptadık. Yaptığımız lineer regresyon analizinde OH / ECW'nin AHI şiddeti ile bağımsız olarak ilişkili değişken olduğunu tespit ettik ($p < 0.001$). Literatürde hipervolemi ile giden durumlarda OUAS'ın arttığı belirtilmektedir. Ancak literatürde BIA ile belirlenen volüm yükünün ile AHI şiddeti arasındaki ilişkiyi tespit eden çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları kayda değer olup literatürde bir ilki oluşturmaktadır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre OUAS olan hastalarda kan basıncı OUAS olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (SKB; 141.54 ± 10.24 vs 130.58 ± 11.78 , mmHg; $p = 0.001$, DKB: 87.85 ± 7.06 vs 81.50 ± 7.80 , mmHg; $p = 0.004$). AHI şiddeti ile kan basıncı arasında pozitif korelasyon saptadık ($p < 0.001$). Verilerimiz literatürle uyumluydu. OUAS olan hastalarda hipertansiyonun sık görüldüğü bilinmektedir. Bu açıdan baktığımızda KBH hastalarında ileri evrelere doğru volüm yükü gelişme sıklığı ve buna paralel olarak hipertansiyon sıklığı artmaktadır. Bundan yola çıkarak OUAS'ı olan KBH

hastalarında yüksek kan basıncı değerlerinin artmış volüm yükü ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın verileri de bunu desteklemektedir.

Volüm yükü ile OUAS arasında ilişki saptandıktan sonra volüm yükü ($OH / ECW \geq \%7$) olan ve volüm yükü olmayan ($OH / ECW < \%7$) hastalardaki uyku verilerini karşılaştırdık. Volüm yükü olanlarda REM'e giriş süresi (50.85 ± 12.05 vs 25.63 ± 10.14 , dk; $p < 0.001$) istatistiksel olarak daha yüksek iken uyku verimliliği (91.71 ± 4.91 vs 94.91 ± 2.27 ; $p = 0.004$) istatistiksel açıdan daha düşük bulundu. Toplam uyku süresi (316.67 ± 44.25 vs 352.11 ± 27.63 , dk, $p = 0.077$) olarak istatistiksel açıdan anlamlı bir değere ulaşılamadı. OUAS hastalarında toplam uyku süresinde ve uyku verimliliğinde azalma ve REM'e giriş süresinde uzama olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda volüm yükünün artmasıyla uykuya dalış süresinin uzadığı, uyku verimliliğinin azaldığını tespit ettik. Bu açıdan çalışmamız volüm yükü ile uyku verileri arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından ilk çalışmadır.

Çalışmamızda OUAS'ın sıklığı ve AHI şiddeti üzerine etkisi olabilecek laboratuvar verileri değerlendirdik. Buna göre AHI ile serum üre düzeyi ($r = 0.133$, $p = 0.024$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon ve serum albümin düzeyi ($r = -0.310$, $p = 0.028$) ve serum sodyum düzeyi (134.73 ± 2.23 vs 136.71 ± 2.42 , $p = 0.004$) ile negatif korelasyon saptadık. Serum albümin düzeyinde azalmanın onkotik basınçta azalmaya neden olduğu ve böylece üst solunum yollarında ödem artışına neden olarak kollapsına neden olabilir. Bundan yola çıkarak AHI şiddetinde artışa neden olabileceğini düşündük. Serum sodyum düzeyi ile negatif korelasyon saptamamızın nedeni hipervolemiye sekonder hiponatremi olarak düşünüldü. Ancak yaptığımız multiple regresyon analizinde serum üre, albümin ve serum sodyum düzeyi ile AHI arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanamadı. Yine de serum üre, sodyum ve albümin düzeylerinin OUAS sıklığı ve AHI şiddeti ile ilişkisine dair literatürde net veri bulunmamaktadır. Bu açıdan KBH'nin farklı evrelerinde karşılaştırmalı olarak yapılacak çalışmalarda serum üre ve albümin düzeyinin OUAS ve AHI ile ilişkisinin araştırılması amacıyla çalışmamızda çıkan veriler yol gösterici olabilir.

6. SONUÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu, kronik böbrek hastalığı olan popülasyonda sık görülmektedir. Çalışmamızda OH / ECW oranının OUAS hastalarında volüm yükünü belirlemede değerli bir parametre olduğu ve AHI şiddeti ile ilişkisi istatistiksel açıdan anlamlı olarak gösterilmiştir. OUAS patogenezi henüz tam anlamıyla aydınlatılamamış bir hastalık olmasına rağmen KBH popülasyonunda ileri evrelerde OUAS sıklığının artmış olmasının temel nedeni olarak başta bizim de çalışmamızda gösterdiğimiz gibi volüm yükü olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın içeriğinde böyle bir yaklaşım olmamasına rağmen volüm yükünün etkin tedavisi ile AHI şiddetinde azalmanın sağlanabileceğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases. 3 ed: NKF; 2001. p. 385-96.
2. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği. Temel İç Hastalıkları: Güneş Kitabevi; 1996. p. 769-76.
3. Harrison Principles of Internal Medicine, Textbook of Internal Medicine, 2015
4. Suleymanlar, G., C. Utas, T. Arinsoy, K. Ates, B. Altun, M. R. Altiparmak, et al. A population-based survey of Chronic Renal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6): 1862-71.
5. Goldman's Cecil Medicine, 2015
6. Locatelli F, Del Vecchio L: Natural history and factors affecting the progression of chronic renal failure. In El Nahas AM, Anderson S, Harris KPG (eds): Mechanisms and Management of Progressive Renal Failure. London, Oxford University Press, 2000, pp 20
7. Stevens, P. E. and A. Levin. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013;158(11): 825-30.
8. Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. Kidney Int. 2013 Sep;84(3):622-3. doi: 10.1038/ki.2013.243.
9. Matz R. Cockcroft-Gault equation and estimation of creatinine clearance. Am J Med. 2002;112(8):684.
10. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int 1997;51: 1908-19.
11. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, Cohen SS, McLaughlin JK, Nyrén O, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population based, inception cohort in Sweden. Am J Kidney Dis 2005; 46: 863-70.

12. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: A 10-year population based study of the effects of gender and age. *Kidney Int* 2006; 69: 375-82.
13. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006; 70:1694-705.
14. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116: 288-96.
15. Grassi V¹, Malerba M, Boni E, Tantucci C, Sorbini CA. Uremic lung. *Contrib Nephrol*. 1994;106:36-42.
16. Gavelli G, Zompatori M. Thoracic complications in uremic patients and in patients undergoing dialytic treatment: state of the art. *Eur Radiol*. 1997;7(5):708-17.
17. Rocker GM, Morgan AG, Pearson D, Basran GS, Shale DJ. Pulmonary vascular permeability to transferrin in the pulmonary oedema of renal failure. *Thorax*. 1987 Aug;42(8):620-3.
18. Prezant DJ. Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung*. 1990;168(1):1-14.
19. Stănescu DC, Veriter C, De Plaen JF, Frans A, Van Ypersele de Strihou C, Brasseur L. Lung function in chronic uraemia before and after removal of excess of fluid by haemodialysis. *Clin Sci Mol Med*. 1974 Aug;47(2):143-51.
20. Maher JF. Uremic pleuritis. *Am J Kidney Dis* 1987;10:19-22.
21. Maung SC¹, El Sara A¹, Chapman C¹, Cohen D¹, Cukor D¹. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol*. 2016 May 6;5(3):224-32. doi: 10.5527/wjn.v5.i3.224.
22. Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*. 2003 Apr;59(4):280-8.
23. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, Okada N, Isaka Y, Rakugi H, Tsubakihara Y. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic

- kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):995-1000. doi: 10.2215/CJN.08670910.
24. Shanmugam GV, Abraham G, Mathew M, Ilangovan V, Mohapatra M, Singh T. Obstructive sleep apnea in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ren Fail*. 2015 Mar;37(2):214-8. doi: 10.3109/0886022X.2014.979730.
 25. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013 Mar 1;591(5):1179-93. doi:10.1113/jphysiol.2012.245159. Review.
 26. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 1;179(3):241-6. doi: 10.1164/rccm.200807-1076OC.
 27. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1062-6. doi: 10.1164/rccm.201102-0350OC.
 28. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1569-73. doi: 10.1093/ndt/gfr605.
 29. Loewen AH, Ostrowski M, Laprairie J, Maturino F, Hanly PJ, Younes M. Response of genioglossus muscle to increasing chemical drive in sleeping obstructive apnea patients. *Sleep*. 2011 Aug 1;34(8):1061-73. doi: 10.5665/SLEEP.1162.
 30. Elias RM1, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, Spiller N, Bradley TD. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):937-44. doi: 10.1093/ndt/gfs473. Epub 2012 Nov 7.
 31. Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, Oh P, Lo M, Swarbrick G, Johnson C, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM, Mazurek GH. Interferon-gamma release assays for diagnosing mycobacterium tuberculosis infection in renal dialysis

- patients. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Sep;3(5):1357-63. doi: 10.2215/CJN.01010208.
32. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 1990 Nov;38(5):931-6.
 33. Carlon GC, Campfield PB, Goldiner PL, Turnbull AD. Hypoxemia during hemodialysis. Crit Care Med. 1979 Nov;7(11):497-9.
 34. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep Apnea Syndromes. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New york : McGraw Hill Book Company 1998: 1617-37.
 35. Karadağ M. Uyku ile İlgili Genel Tanımlar ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması. Uykude 1. Uyku Bozuklukları Kursu Ankara 2007:s:25.
 36. Guven Fırat S. Solunumsal Olayların Skorlanması. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.
 37. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manuel for Scoring sleep and Associated event: Rules, terminology and Tecnical Spesifications, 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
 38. Lim DC, Pack AI. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. Annu Rev Med. 2016 Oct 5.
 39. Young T, Patla M, Dempsey J, Skatrud J, Webwe S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235.
 40. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif uyku apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1997; 45: 7-11.
 41. Çiftçi B. Uyku apne sendromu fizyopatoloji. Toraks Derneği Merkezi Kursları, Ankara, 2004, s. 58-65.
 42. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11.

43. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips M. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. *Chest* 2006;130:780-6.
44. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279–289
45. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9.
46. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics* 2009; 10 (2): 119-126.
47. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994;71:557-73.
48. Douglas NJ1, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994 Sep 3;344(8923):653-5.
49. Gottlieb DJ, Yao Q, Redline S, Ali T, Mahowald MW. Does Snoring Predict Sleepiness Independently of Apnea And Hypopnea Frequency. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1512-1517
50. Schloshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352.
51. Bixler EO, Vgontzas AN, Lim HM. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the rol of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4515.
52. Karasulu AL. Obstruktif Uyku Apne Hipopne(OUAH) Sendromu Tanısı. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.
53. Fırat H. Uykuda Solunum Bozukluklarında Polisomnografi Uygulaması. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara
54. Kokturk O. Uyku Apne Sendromu,Ttanı Yöntemleri. *Toraks Derneği 2. Yıllık Kongresi. Uyku Apne Sendromu Kursu*, Antalya, 1998.

55. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.
56. Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.
57. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Can Respir J* 2006;13:387-92.
58. ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. www.icsi.org (6.Ed.), 2008.
59. Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya E, Oymak FS, Gulmez I, Demir R, Kokturk O, Covic A. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2012 Apr;44(2):535-9. doi: 10.1007/s11255-011-9927-8.
60. Deegan PC, McNicholas WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome.. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1996 Jan;9(1):117-24.
61. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugerasi E. Continuous Recording of Pulmonary and Systemic Arterial Pressure During Sleep in Syndromes of 71 Hypersomnia with Periodic Breathing. *Bull Physiopathol Respir*. 1972; 8:1159-1172.).
62. Guilleminault C, Connaly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian K. Cyclic Variation of Heart Rate in Sleep Apne Syndrome. *Lancet* 1984; 1:126-131.
63. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-210.
64. Sanner B, Sturm A, Konermann M. Coronary Heart in Patients with OSA. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(30), Abst.:931-935.
65. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced Stroke Volume Related to Pleural Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *J Appl Physiol* 1983; 55:1718-1724.

66. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced Stroke Volume Related to Pleural Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *J Appl Physiol* 1983; 55:1718-1724.
67. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive Sleep Apnea. *Disease a Month* 1994; 40:199-252.)
68. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, Verger C, Steiger J, Schoder V, Wabel P, Gauly A, Himmele R; EuroBCM Study Group. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One*. 2011 Feb 24;6(2):e17148. doi: 10.1371/journal.pone.0017148.
69. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009 May;15(4):279-85. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.11.015.
70. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):111-5.
71. Jurado Gámez B, Redel Montero J, Muñoz Cabrera L, Fernández Marín MC, Muñoz Gomáriz E, Martín Pérez MA, Cosano Povedano A. [Cost-effectiveness and degree of satisfaction with home sleep monitoring in patients with symptoms of sleep apnea]. *Arch Bronconeumol*. 2007 Nov;43(11):605-10. Spanish.
72. Fletcher EC1, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension*. 1999 Aug;34(2):309-14.
73. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):685-9.
74. Chudek J et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant* 2014 May; 29(5): 1073-82.

75. Dumler F, Kilates C. Prospective nutritional surveillance using bioelectrical impedance in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr.* 2005;15(1):148–151
76. Yilmaz Z, Yildirim Y, Oto F et al. Evaluation of volume overload by bioelectrical impedance analysis, NT-proBNP and inferior vena cava diameter in patients with stage 3, 4 and 5 chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014 May; 36(4):495-501.

