



T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
POZİTİF HAVA YOLU BASINCI (CPAP) TEDAVİSİ ÖNCESİ
VE SONRASINDA OTONOMİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Füsun AKDENİZ

UZMANLIK TEZİ

Sivas

2012



T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA
POZİTİF HAVA YOLU BASINCI (CPAP) TEDAVİSİ ÖNCESİ
VE SONRASINDA OTONOMİK FONKSİYONLARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Füsun AKDENİZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi
Yrd. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ

Sivas
2012

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. A. Suat TOPAKTAŞ

Üye: Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR

Üye: Yrd. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ

Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gökhan KÖYLÜOĞLU

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilen "TIPTA UZMANLIK TEZ YAZIM YÖNERGESİNE" göre hazırlanmıştır.

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Suat TOPAKTAŞ'a, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Ertuğrul BOLAYIR'a, uzmanlık eğitimim boyunca yaptıkları akademik katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca, değerli bilgilerinden faydalandığım danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Özlem KAYIM YILDIZ'a, asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Hatice BALABAN'a teşekkür ederim.

Hasta grubunun yönlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Tamer DOĞAN'a ve çalışma verilerinin istatistiği konusundaki yardımlarından dolayı Sayın Dr. Gülsüm ÇİL'e teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum kliniğimizin tüm asistan, hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim boyunca da yanımda olan aileme ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi sendromu; uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunun düşmesi ile tanımlanır. Apne uykuda görülen bir olay olmasına rağmen tekrarlayan hipoksik olaylar, sempatik aktivasyon, sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımının neden olduğu değişiklikler uyanık dönemlere de taşınmaktadır. Uyku apnesinin otonomik sistem üzerinde olan etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olur.

OUAS'da CPAP tedavisi altın standarttır. Pek çok çalışmada CPAP tedavisinin OUAS semptomları, gündüz uykululuğu, kognitif fonksiyonlar, duygudurum ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada polisomnografi ile OUAS tanısı konulan hastalarda, CPAP tedavisi öncesi ve sonrası otonom sinir sistemi fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda sempatik deri yanıtı ve istirahat ve derin solunum sırasındaki R-R interval değişkenliği kullanıldı. Çalışmada, yaşları $53,4 \pm 7,50$ arasında değişen 20 hasta değerlendirildi. Hastaların sonuçları yaşları $52,05 \pm 9,20$ arasında olan 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmada SDY latans, amplütüd ve alan değerlerinde hem hasta ve kontrol grubu arasında hem de OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında anlamlı sonuçlar bulunmadı. RRIV istirahat ve derin solunum sırasındaki değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında ve hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonraki dönemde ölçüldü. Çalışmada bu ölçümler arasında da anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome is characterized by repetitive episodes of upper airway collapse and oxygen desaturations during sleep. Even though sleep apnea is seen only in sleep, repeated hypoxemic events, sympathetic activation, and systemic inflammatory mediator release bring about changes that carry over into the daytime. The affect of sleep apnea on autonomic system may play a significant part in the pathogenesis of cardiovascular complications. Sympathetic activation is potentiated by increased sensitivity of both peripheral and central chemoreceptors by both hypoxemia and hypercarbia which is the reason of repetitive sleep apnea episodes.

CPAP therapy is the gold standard treatment for OSAS. In many studies it is shown that, CPAP therapy provides positive affects on OSAS symptoms, day time sleepiness, cognitive functions and quality of life.

In this study, the aim was to evaluate the autonomic nerves system functions at OSAS patients before and after CPAP therapy. Sympathetic skin responce and the R-R interval variation tests were used for evaluating autonomic nerves system functions. Twenty patiens, mean age $53,4 \pm 7,50$ and twenty healty subjects, mean age $52,05 \pm 9,20$ were examined. In the study, it was not found a significant value in sympathetic skin response test in latency, amplitude and area values, between patients and control group, and before and after CPAP therapy in OSAS patients. And also RRIV values, during resting and deep breathing in the patients and the control group and in OSAS patients before and after CPAP therapy period was measured. There was no significant value at these measures.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. NORMAL UYKU	3
2. 2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	4
2. 2. 1. Tarihçe	4
2. 2. 2. Epidemiyoloji.....	5
2. 2. 3. Tanım ve risk faktörleri	5
2. 2. 4. Patogenez.....	7
2. 2. 5. Klinik Bulgular	7
2.2.6. Tanı.....	9
2.2.7.OUAS'IN Sonuçları	12
2. 2. 8. Tedavi.....	18
2.3.SEMPATİK DERİ YANITI	21
2.3.1.Tanım.....	21

2.3.2.Sempatik deri yanıtı kayıt yöntemi	22
2.3.3.Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları.....	22
2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ.....	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1.Gereç	25
3.2.Yöntem	25
3.2.1.İstatistiksel Analizler	26
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA.....	31
6. SONUÇ	37
7.KAYNAKLAR.....	38

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2. 1 NREM ve REM Uyku Dönemlerinin Özeti.....	4
Tablo 2.2. OUAS’da risk faktörleri	6
Tablo 2. 3. OUAS Semptomları	9
Tablo 2. 4. Standart polisomnografi parametreleri	10
Tablo 2. 5. OUAS Sınıflaması.....	11
Tablo 2. 6. OUAS Sonuçları	18
Tablo 4. 1. Hasta Ve Kontrol Gruplarında SDY Latans, Amplitüd ve Alan Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	28
Tablo 4. 2. Hasta Grubunda CPAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası SDY Latans, Amplitüd ve Alan Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	29
Tablo 4. 3. Hasta ve Kontrol Gruplarında RRIV İstirahat Hali Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler.....	29
Tablo 4. 4. Hasta ve Kontrol Gruplarında RRIV Derin Solunum Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler.....	30
Tablo 4. 5. Hasta Grubunda CPAP Tedavisi Öncesi ve CPAP Tedavisi Sonrası RRIV İstirahat ve Derin Solunum Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	30

SİMGE VE KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AF	: Atrial Fibrilasyon
Aİ	: Apne İndeksi
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
ASDA	: American Sleep Disorders Association
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: Elektroensefalografi
E/I	: Ekspiryum İnspiryum Oranı
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrookülografi
EUS	: Epworth Uykululuk Skalası
HT	: Hipertansiyon
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz

NREM	: Non-Rapid Eye Movement
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid Eye Movement
RRIV	: R-R interval değişkenliği
SDY	: Sempatik deri yanıtı
SVO	: Serebrovasküler Olay
UPP	: Uvulopalatofaringoplasti

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstruktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstruksiyonu epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir sendromdur (1). Pek çok semptomu non-spesifiktir ve başka nedenlere bağlı olabilir. Major semptomları, gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne ve yüksek sesli horlamadır (2). Young ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OUAS prevalansı erkeklerde % 4, kadınlarda % 2 oranında saptanmıştır. Türkiye’de ise Köktürk ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OUAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak ön görülmüştür (1). Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için seçilecek altın standart tanı aracı polisomnografidir (3).

OUAS’da apneik veya hipopneik epizodlarla giden solunum paternine bağlı anormal uykuyla, tekrarlayan oksijen desatürasyonlarıyla ve kısa uyanmalarla ilişkili olarak otonomik sinir sisteminde değişiklikler gözlenmektedir. Yapılan çalışmalarda bazı hastalarda belirgin anormallikler görülürken bazı hastalarda sadece minör anormallikler görülmüştür. Bu farklılık vücut kitle indeksi, hastalığın durumu, apne / hipopne ataklarının sıklık ve şiddeti ve hastanın yaşı gibi çeşitli faktörlere bağlıdır.

Uyku sırasında genellikle parasempatik sistem aktive olmasına rağmen, apne sırasında sempatik sistem aktive olabilir.

Otonomik sistemdeki değişiklik, elektrofizyolojik veya biyokimyasal parametrelerle ölçülebilir sempatik ve parasempatik disfonksiyon olarak tanımlanmalıdır. Otonomik değişiklik iki elektrofizyolojik testle değerlendirilebilir; sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRIV) (4).

Çalışmamızda polisomnografik incelemeden sonra OUAS hastalarında sempatik deri yanıtı ve R-R interval değişkenliği testleri çalışıldı. Bu testler CPAP (Continuous positive airway pressure) tedavisine başlamadan önce ve CPAP tedavisi sonrası 4.ayda olmak üzere iki kez yapıldı.

Çalışmamızın amacı OUAS hastalarında otonomik fonksiyon bozukluğu olup olmadığının araştırılması ve nazal CPAP tedavisi sonrasında

elektrofizyolojik değerlendirmelerde değişiklik olup olmadığının değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. NORMAL UYKU

Fizyolojik ölçütlere göre uyku, NREM (non rapid eye movement) ve REM (rapid eye movement) olmak üzere iki bağımsız evreye ayrılır. NREM uykusu, EEG (elektroensefalografi) ölçütlerine göre kendi içinde dört evreye bölünür. NREM ve REM uykuları dönüşümlüdür ve yaklaşık 90 ile 100 dakika süren döngüler içinde birbirlerini takip ederler.

NREM uyku süresi yetişkin insanlarda toplam uyku süresinin %75-80'nini kapsamaktadır. Uyku süresinin yaklaşık %3-8'ini oluşturan evre 1 NREM uykuda, uyanıklıkta karakteristik olarak hakim olan alfa ritmi (8-13Hz) azalarak bir epokun (örneğin,monitör hızı 10 mm/saniye hız ile kayıt yapan polisomnografi kağıdındaki 30 saniyelik kısım) %50'sinden daha azında izlenir hale gelir ve yavaş teta (4-7 Hz) ve beta (13 Hz'den fazla) ritimlerinin karışımı izlenir.Elektromiyografik aktivite yavaşça azalır, yavaş döngüsel göz hareketleri kayıt edilebilir. Evre 1 NREM uykusunun sonuna doğru verteks keskin dalgaları izlenir. Evre 2 NREM uyku,evre 1 NREM uykunun yaklaşık 10-12 dakika sonrasında başlar. Evre 2 NREM uykunun tipik EEG bulguları, uyku içcikleri (12-18 Hz, daha sıklıkla 14 Hz) ve verteks keskin dalgaları ile karışmış K kompleksleridir. EEG kayıtları teta aktivitesi ve %20'den az olmak üzere delta (4Hz'den az) dalgalarını içerir. Evre 2 NREM yaklaşık 30-60 dakikada sonlanır. Evre 3 NREM süresince delta dalgaları epokun %20-50'sini oluşturur.

İlk REM uykusu, uyku başlangıcından yaklaşık 60-90 dakika sonra saptanır. REM uykusu toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. EEG, EMG ve elektro-okülografik özelliklerine dayanarak REM uykusu tonik ve fazik olmak üzere iki evreye bölünür. Desenkronize EEG, büyük kas gruplarının hipotoni ya da atonisi ve monosinaptik ve polisınaptik reflekslerin baskılanması tonik evrede görülen özelliklerdir. Fazik REM uykusu tüm yönlerde doğru hızlı göz hareketleri, aynı zamanda kan basıncı ve kalp hızında fazik değişimler, düzensiz solunum, spontan orta kulak kas aktivitesi ve dil hareketleri ile karakterizedir. REM uykusu süresi içinde birkaç apne ve hipopne periyodu izlenebilir (5).

Tablo 2. 1 NREM ve REM Uyku Dönemlerinin Özeti

UYKU DÖNEMİ	UYKU ZAMANI
NREM Uyku	%75-80
Evre 1	%3-8
Evre 2	%45-55
Evre 3	%3-8
Evre 4	%10-15
REM Uyku	%20-25
Tonik Evre	Sürekli
Fazik Evre	Aralıklı

2. 2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2. 2. 1. Tarihçe

Bilimsel anlamda uyku apne sendromunun tanımlanması ilk kez 1956 yılında Sidney Burwell ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Burwell ve arkadaşları gündüz aşırı uyuklayan, şişman bir vakayı Pickwickian sendromu olarak tanımlamışlardır (6,7). Pickwickian terimi ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yazılan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da kullanılmıştır. Bu kulübün çaycısı Joe 'nun oturduğu yerde uyukladığı, horladığı, uykudan zor uyandırıldığı, siyanotik, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliği olduğunu bildirmiştir. William Osler, 1906 yılında yazdığı "Principles and Practice of Medicine" isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan bahsetmiştir ve hastaların çoğunun Pickwick Paper'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir.

Avrupa'da 1965 yılında Pickwick sendromlu hastalara birbirinden bağımsız olarak uyku kaydı yapan Fransa'da: Gastaut, Tassinari ve Duran, Almanya'da ise: Jung ve Kuhlo uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır (7). Gastaut ve arkadaşları yaptıkları çalışmalar sonucunda üst solunum yolu

obstrüksiyonunun uyku apne sendromunun en sık nedeni olduğunu göstermişlerdir (8).

Polisomnografi tanımı ilk kez 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılmıştır. Holland'ın tanımına göre; polisomnografi, gece boyunca uykuda bir çok fizyolojik parametrenin eş zamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasını belirtmek amacıyla kullanılan bir terimdir (7).

Lugaresi ve Kuhl 1970 yılında trakeostominin faringeal obstrüksiyonu by pass ederek obstrüktif uyku apnesi için önemli bir tedavi olduğunu bildirmişlerdir (7). Sullivan ve arkadaşları tarafından 1981 yılında nazal CPAP kullanımına başlanması ise obstrüktif uyku apne tedavisini tümüyle değiştirmiştir (8).

2. 2. 2. Epidemiyoloji

Uykuda saatte en az 5 apne veya hipopne ile aşırı gündüz uykululuğu varlığına dayanılarak yapılan tanım kullanıldığında 30-60 yaş arasında OUAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 dir (5). Ancak menopoz ile birlikte kadınlarda bu prevalans dramatik bir artış göstermektedir (9).

Ülkemizde ise Köktürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bildirilmiştir (3).

2. 2. 3. Tanım ve risk faktörleri

Obstrüktif uyku apnesi sendromu; uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunun düşmesi ile tanımlanır (10). OUAS prevelansı erkeklerde %4, kadınlarda %2'dir (5). Sık tekrarlayan apne ve arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyon gelişmektedir (11).

Apne, Grekçe soluk alamama anlamına gelir. 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımı olmaması şeklinde tanımlanmaktadır. 3 tip apne vardır.

1- Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen, ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

2- Santral apne:Hem solunum çabasının, hem de ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

3- Mikst apne:Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (12).

Hipopne; solunumun en az 10 saniye süre ile %50 azalması olarak tanımlanmıştır. Birçok klinisyen, hipopne tanımına, en az %3'lük bir oksijen desatürasyonu ve/veya "arousalları" (daha hafif bir uyku evresine geçme) ek olarak gerekli görmektedir (13).

Apne-hipopne indeksi (AHİ), uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder . AHİ, OUAS ı tanımlamada ve hastalığın şiddetini değerlendirmede ve tedavi planında önemlidir (14). OUAS AHİ'ne göre üç gruba ayrılır. AHİ<5 normal, AHİ =5-15 hafif, AHİ=15-30 orta ve AHİ >30 ağır tablo (15).

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan ve kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. En yüksek prevalansın erkeklerde ve 40-65 yaş grubunda olduğu ve 65 yaşından sonra prevalansın azaldığı bildirilmektedir. OSAS ile ilgili risk faktörleri aşağıda görülmektedir(3).

Tablo 2.2. OUAS'da risk faktörleri

1)	Yaş
2)	Cinsiyet
3)	Obezite
4)	Irk
5)	Boyun çevresi
6)	Sigara, alkol, sedatif kullanımı
7)	Genetik faktörler
8)	Eşlik eden hastalık

2. 2. 4. Patogenez

OUAS patogenezi ile ilişkilendirilen etkenler lokal anatomik, nörolojik ve vasküler etkenler ile aynı zamanda ailevi yatkınlığı içerir. Faringeal hava yolunun kollapsı OUAS için temel etkindir. Uyku boyunca üst hava yolunun açıklığını sürdüren üst solunum yolu dilatatör kaslarını da içeren şekilde kas tonusu azalır. Bunun sonucu üst solunum yolu boşluğunu daraltacak ve direncini arttıracak şekilde bu kaslar gevşer. Bozuk üst solunum yolu refleksleri de rol oynuyor olabilir. Bazı olgularda artmış ailevi OUAS varlığı anormal kraniofasial özellikler ile ilişkili olabilir. Çocuklarda üst solunum yolu daralmasına neden olan kraniofasial disostozis ve adenotonsiler büyüme önemli etkenlerdir.

Nörolojik etkenler anormal solunum kontrolü sonucu azalmış meduller solunum nöronları çıktısını içerir. Diğer bir nörolojik etken ise hipertansiyon ve kardiyak aritmilerin oluşumuna katkıda bulunan uyku ile ilintili solunum olayları sırasında otonomik aktivasyondur (5).

2. 2. 5. Klinik Bulgular

OUAS' ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Horlama : OUAS'lı hastaların değişmez bir semptomudur. Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OUAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir.

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

Gündüz aşırı uyku hali : Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı

hissederler. OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OUAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uyku hali hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir (3).

Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için değişik ölçekler geliştirilmiştir (5). Epworth uykululuk skalası (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir (16).

Epworth Uykuluk Skalası:

- 1) Otururken, okurken
- 2) Televizyon izlerken
- 3) Toplulukta hareketsiz otururken (toplantı, tiyatro gibi)
- 4) Bir saati aşmayan araba yolculuğunda yolcu olarak seyahat ederken
- 5) Öğleden sonra istirahat için uzanmışken
- 6) Birisiyle oturup sohbet ederken
- 7) Öğle yemeğinden sonra sakın otururken
- 8) Trafikte kısa süreli durulduğunda (kırmızı ışık)

'iç geçmesi, uyuklama, hafif uykuya dalma olur mu?' sorularına hastaların;

0= asla yok

1= hafif derecede var

2= orta derecede var

3= ileri derecede var, seçeneklerinden biriyle yanıt vermesi istenir(17).

Epworth uykululuk skalasında toplam 10 veya daha fazla puan, artmış gündüz uykululuk halini ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halinin varlığını düşündürmektedir (18).

Tablo 2. 3. OUAS Semptomları (3)

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

2.2.6. Tanı

Tanıda, hasta ve hasta yakınından ayrıntılı klinik öykü almak önemlidir. Hastanın gündüz uykululuğunu değerlendirmede, EUS önemli bir metoddur. Hem klinik öyküsü destekleyen hem de EUS'dan 10 ve üzeri puan almış hastaları OUAS olarak isimlendirebilmek için laboratuvar çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar basit bir oksijen saturasyonu ölçümünden, solunum derinliği, hızı ve ritmi ve nazal hava akım ölçümüne kadar pek çok testi içerir. Eğer bu çalışmalarda anlamlı bulgular saptanırsa hastalara bir uyku merkezine gönderilerek polisomnografi yapılması önerilir (17).

OUAS tanısı için " altın standart " tanı yöntemi olan "polisomnografi" (PSG) "Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi" şeklinde tanımlanabilir.

Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler aşağıda görülmektedir.

Tablo 2. 4. Standart polisomnografi parametreleri (3)

1)	Elektroensefalografi (EEG)
2)	Elektrookülografi (EOG)
3)	Elektromyografi (EMG – submentalis)
4)	Oro-nasal hava akımı
5)	Torako-abdominal hareketler
6)	Oksijen satürasyonu
7)	Elektrokardiyografi (EKG)
8)	Elektromyografi (EMG - tibialis)
9)	Vücut pozisyonu

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1,2), derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar.

Oro-nasal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar.

Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar.

Nabız ve EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur.

EMG tibialis ile, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır (3).

OUAS' da karakteristik PSG bulguları

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma izlenir.

- Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar saptanır.
- Klinik önemi olan olgularda AHI > 15' dir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

OUAS' ın polisomnografik sınıflaması

Apne-hipopne indeksi 5'den büyük olgular OUAS olarak kabul edilirler. Bu kriterler dikkate alınarak yapılan sınıflama aşağıda görülmektedir.

Tablo 2. 5. OUAS Sınıflaması (3)

AHI	OUAS Derecesi
5 <	Basit horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
> 30	Ağır

Radyolojik olarak tanıda yardımcı olabilecek yöntemler: Sefalometri, BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (manyetik rezonans görüntüleme), fluoroskopi ve akustik reflekslerdir. Sefalometri, OUAS etyolojisinde yer alan üst solunum yolu anatomik bozukluklarını gösterebilir. BT ve MR ile yine üst solunum yolları anatomik yapıları ve komşu dokularla ilişkileri değerlendirilebilir. Fluoroskopi ile üst solunum yolu dinamik incelenmesi yapılabilir. Akustik refleks ise üst solunum yollarına gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan bir tekniktir (3).

2.2.7.OUAS'IN Sonuçları

OUAS'ın en büyük etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Apne uykuda görülen bir olay olmasına rağmen tekrarlayan hipoksik olaylar, sempatik aktivasyon, sistemik inflamatuvar mediatörlerin salınımının neden olduğu değişiklikler uyanık dönemlere de taşınmaktadır.

Uyku apnesinin otonomik sistem üzerinde olan etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olur. Sempatik vazokonstriksiyon da kan basıncında artışa neden olur. Yeni tanı almış normotensif OUAS hastalarında da uyanık oldukları dönemlerde sempatik aktivite artışı görülmektedir. OUAS hastalarında sıklıkla taşikardi, kan basıncında yükselme ve solunumla kalp hızı değişkenliğinde azalma görülür. Hipertansiyon (HT) gelişimine neden olan risk faktörlerinde artış olur. Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinin OUAS hastalarında yükselmiş olduğu bulunmuştur.

OUAS hastalarında nitrik oksit üretiminde azalmaya bağlı olarak endotel disfonksiyonu gelişir. Apneye bağlı olarak gelişen tekrarlayan hipoksemi-reperfüzyon hasarı serbest radikal düzeylerinde artışa neden olur. Üst hava yolu obstrüksiyonu sırasında kalp çok büyük bir mekanik yükü karşı karşıya kalır. Apne atakları sırasında intratorasik basınç 60-80 mmHg olarak ölçülmüştür (19).

OUAS'de başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol ve sağ kalp yetmezliğidir (10).

OUAS'lı olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır ve ağırlığı OUAS'ın ağırlığı ile ilişkilidir (11). OUAS ve HT arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Wisconsin uyku çalışmasıdır. Bu çalışmada normotensif OUAS hastaları 4 yıl boyunca izlenmiş ve 4 yıl sonra da obezite ve diğer komorbitelerden bağımsız olarak yeni HT insidansı araştırılmıştır (19).

Diğer hipertansif hastalardan farklı olarak, OUAS'lı olgularda gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir (20).

OUAS'lı bir hasta hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca noktürnal hipertansiyona sahip olabilir veya hem gündüz, hem gece hipertansif olabilir. Bu da göstermektedir ki, OUAS'lı hastalarda uyku boyunca sık tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri gündüz hipertansiyonunun varlığına da neden olmaktadır (11). Ayrıca, OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerileme saptanmaktadır (13).

Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20'sine kadar yükselebilir ve apnenin sona ermesi ile birlikte en yüksek değerine ulaşır. Uyku sırasında kan basıncındaki bu siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Ancak en çok kabul gören mekanizmalar sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur.

Apne epizodları sırasında veya bitiminde hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner. Normal kişilerin aksine OUAS'lılarda gece boyunca kan basıncında düşme izlenmez. Sistemik kan basıncı sık tekrarlayan ve derin oksijen desatürasyonu ile karakterize apneik epizodlar sırasında, arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması aşamasında pik yaparak, bazen 200/110 mmHg'yı bile aşacak kadar yükselebilir. OUAS'lı hastalarda sempatik aktive artışı yalnız uykuda değil, uyanık oldukları dönemlerde de görülmektedir. Bu da uyku sırasında apne sonucu görülen değişikliklerin, uyanıklık sırasında da kemo ve baro reseptörlerin duyarlılığında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu nokta OUAS'lılarda uyanırken de görülen hipertansiyonun patogenezi anlamada önemlidir. Hipoksi majör bir faktör gibi görünmemektedir. Çünkü oksijen tedavisi ile bu hastaların kan basıncında değişiklik olmamıştır. Obstrüktif apne sırasında sempatik aktivite ve katekolamin üretimi artmıştır. CPAP tedavisi veya trakeostomi ile katekolamin salınımı azalmaktadır.

Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, bir başka bir deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle araştırmalar vasküler endotelden salınan vazodilatatif

maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi, vasküler endotelden prostanoidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresel proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, angiogeneze ve vasküler tonüs değişikliklerine neden olmaktadır (11).

Pek çok çalışmada OUAS ve atrial fibrilasyon (AF) birlikteliği gösterilmesine rağmen OUAS'ın AF'ye neden olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Mekanik açıdan transmural basınçtaki şiddetli değişikliklerden kaynaklanan atrium ve pulmoner venlerdeki ani gerilmeler atrial dilatasyona ve sonuç olarak da atrial fibrilasyona neden olabilir. AF'ye neden olabilecek diğer nedenler, artmış sempatik aktivite, kan basıncındaki ani yükselmeler, hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve sistemik inflamasyon olarak sayılabilir.

OUAS 'da gece sempatik aktivite artışının olduğu, bu durumun kan basıncını ve sol ventrikül basıncını artırdığı ve buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca üst solunum yolundaki daralmaya bağlı inspirasyon eforunun artmasına bağlı olarak negatif intratorasik basıncın arttığı ve bunun da sol ventrikül transmural basıncını artırdığı ve afterloadı artırdığı gösterilmiştir. Zorlu inspirasyon fazında artmış venöz dönüşün sağ ventrikülü şişirdiği, interventriküler septumu sol ventriküle doğru ittiği ve bunun da sol ventriküler diyastolünü zayıflattığı bildirilmektedir. Obesite, HT, diabetes mellitus (DM) gibi komorbid faktörlerin de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (19).

Uyku apnesi uzamış hipoksi epizodları ile karakterizedir. Bu periyodlar sırasında dalma refleksine benzer fizyolojik bir refleks görülür. Bu refleks sayesinde periferik sempatik vazokonstriksiyon olmakta ve periferik kan akımı azaltılarak oksijen, beyin ve kalp gibi hayati organlara gönderilmektedir (19).

OUAS hastalarında noktürnal aritmiler oldukça sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta

dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi arteriyel oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkilidir, atropin ve oksijen verilmesi ile önlenabilir. OUAS'lılarda apne epizodları sırasında saptanan diğer bradiaritmiler 1-3.° atrioventriküler (AV) blok ve sinoatrial nodal bloktur.

OUAS'lılarda kapalı havayoluna karşı yapılan inspirasyonun neden olduğu intratorasik negatif basınç artışı ile n.vagus'un ve hipoksemi ile karotis cisimciğinin stimülasyonu bradikardi, AV blok ve asistoliden sorumlu mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

AHI> 50 olması, morbid obezite, REM uykusu ve ağır dereceli hipoksemi (%20'den fazla desatürasyonla birlikte) OUAS'lılarda noktürnal bradikardi veya bloklara zemin hazırlayan faktörler olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı gibi eşlik eden yapısal vasküler değişiklikler de bu tabloya katkıda bulunmaktadır.

OUAS'lılarda en sık saptanan taşiaritmi ise prematüre ventriküler vurulardır. Bu tabloya neden olan en belirgin faktör ise ağır dereceli hipoksemidir. Arousal oluştuğunda ve vagal stimülasyon azaldığında, hipoksemi ve asidoz nedeniyle sempatik aktivite artışı ventriküler prematüre vurular, sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere neden olabilir. Ortalama noktürnal SaO₂< 90 olan OUAS'lı grubun %82'sinde prematüre ventriküler vurular saptanırken, SaO₂> 90 olan grubun %40'ında saptanmıştır. Bir başka çalışmada da, prematüre ventriküler vuruların ve diğer ventriküler aritmilerin direkt olarak oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkili olduğu ve desatürasyonun %90'dan, %60'a indiğinde aritmilerin 3 kat arttığı gösterilmiştir.

OUAS'lı hastalarda kalp hızında görülen sıklık değişiklikler, kardiyak pacing ile uygun olmayan tedavi sonucu gelişen hasta sinus sendromu ile karıştırılabilir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritim bozuklukları veya ani ölümler görülebilir (11).

Marfan sendromlularında da OUAS prevalansı artmıştır. Bu durumun kranial anomalilere ve üst hava yolundaki konnektif dokudaki gevşekliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. OUAS hastalarında intratorasik basınç değişikliğine bağlı olarak

aortik transmural basınçtaki ani değişikliğin Marfan sendromunda sık görülen aort diseksiyonuna neden olduğu yönünde görüşler vardır (19).

OUAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar varsa da OUAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OUAS'ın KAH üzerine etkisini ayırmak bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş, cins, obezite, hipertansiyon vs.) nedeniyle zordur. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Polisomnografik inceleme sırasında, daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda bile EKG'de iskemik değişiklikler veya angina tipi semptomlar saptanabilir. OUAS'lılarda ST depresyonu rölatif olarak sıktır ve CPAP tedavisi ile azalır. Bu depresyon OUAS'lılardaki miyokardiyal iskemi veya nonspesifik değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Önceden koroner arter hastalığı olanlarda ise apneik epizodlar sırasında bu tablo daha da belirginleşir.

OUAS pulmoner hipertansiyon (PHT) ilişkisi ilk kez 1956 yılında, morbid obezite, hipoksi, hiperkapni, pulmoner hemodinami ve sağ kalp fonksiyonlarında belirgin bozulması olan bir olguda tanımlanmış ve bugün uykuda solunum bozukluklarının en son tablosu kabul ettiğimiz "Pickwickian sendromu" olarak isimlendirilmiştir. Bu konudaki ilk yayınlarda her ne kadar ağır dereceli OUAS'lılarda PHT prevalansının yüksek olduğu bildirilmişse de, yeni yayınlarda PHT'nun az sıklıkla geliştiği, bunun OUAS'a değil, eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber mevcut veriler hala tartışma konusudur (11).

Leptin yağ hücreleri tarafından üretilen ve metabolizma regülasyonunda ve solunumda önemli bir rol oynayan bir hormondur. Leptin seviyesi obez insanlarda ve obez olmayan OUAS hastalarında yüksektir. Hem obezlerde hem de OUAS hastalarında azalmış leptin aktivitesi leptin rezistansında artmaya neden olur. Yükselmiş leptin seviyeleri nokturnal hipoksemi ve karbondioksit retansiyonu ile

ilişkili olabilir. Artmış leptin rezistansı solunum regülasyonunda bozulma, kardiyovasküler olaylar ve trombosit agregasyonu gibi olaylara neden olur.

Nöropeptid Y vücut ağırlığı, enerji dengesi ve sempatik tonus üzerinde regülatuar rol oynayan hipotalamik bir peptiddir. Nöropeptid Y seviyeleri OUAS hastalarında artar ve CPAP tedavisi sonrasında ise düşüş gözlenir (19).

Normal kişilerde serebral kan akımı ve intrakranial basınç NREM uykusu sırasında azalır ve REM uykusunda artar (11). OUAS hastalarında ise uyku esnasında eş zamanlı yapılan intrakranial basınç, intraarteriyel basınç ve santral venöz basınç ölçümleri göstermiştir ki apne sırasında intrakranial basınç artar ve bunun sonucu olarak da serebral kan akımı azalır. Artmış intrakranial basıncın büyüklüğü apne süresi ile koreledir. Hiperkapni serebral otoregülasyonun bozulmasına neden olmaktadır (19).

OUAS'lı hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski de artmıştır. Ancak hastaların çoğunda obezite ve hipertansiyonun da olması nedeniyle etyolojik bağlantıyı kurmak oldukça zordur (19). Aynı şekilde SVO öyküsü olanlarda da OUAS prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (11).

OUAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısına neden olabilir. Ancak hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu gelişen intrakranial basınç artışının sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedeni olduğu sanılmaktadır.

OUAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apne ve arousallar sonucu otonom sinir sistemi aktivasyonunun motor aktivite artışına ve sonuçta noktürnal epilepsiye neden olabileceği ileri sürülmektedir (11).

OUAS aşırı uykululuğun sık bir nedeni olmasından dolayı otomobil kazası riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda OUAS'lı hastalarda kaza yapma riskinin sağlıklı erişkinlere göre 7 kat fazla olduğunu vurgulanmıştır (12).

Tablo 2. 6. OUAS Sonuçları (3)

1- Kardiyovasküler Sonuçları	5-Endokrin Sonuçları
Sistemik hipertansiyon	Libido azalması, empotans
İskemik kalp hastalığı	6-Nefrolojik Sonuçları
Sol kalp yetmezliği	Noktüri
Pulmoner hipertansiyon	Proteinüri
Sağ kalp yetmezliği	Noktürnal enürezis
Kardiyak aritmiler	7-Gastrointestinal Sonuçları
Ani ölüm	Gastro-özofageal reflü
2- Pulmoner Sonuçları	8-Hematolojik Sonuçları
Overlap sendromu	Sekonder polisitemi
Bronşial hiperreaktivite	9-Sosyoekonomik Sonuçları
3- Nörolojik Sonuçları	Trafik ve iş kazaları
Serebrovasküler hastalık	Ekonomik kayıpl
Gündüz aşırı uyku hali	İş kaybı
Sabah baş ağrısı	Evlilik sorunları
Noktürnal epilepsi	Yaşam kalitesinin azalması
Huzursuz ve yetersiz uyku	10- Mortalite
4- Psikiyatrik Sonuçları	11- Diğer
Bilişsel bozukluk	İşitme kaybı
Anksiyete, depresyon	Glokom

2. 2. 8. Tedavi

OUAS tedavisi genel önlemleri, tıbbi cihazları ve cerrahi işlemleri içerir. Genel önlemler özellikle geceleri olmak üzere alkolden ve sedatiflerden kaçınmayı içermektedir. Diğer genel önlemler kilolu veya obez hastalarda fazla kilolardan kurtulmayı, düzenli egzersiz programını, uyku yoksunluğundan kaçınmayı ve supin pozisyonda uyumaktan kaçınmayı kapsar (5).

Medikal Tedavi

Farengial dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir.

Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. Ancak henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüzgüldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da vardır(3).

Mekanik Cihazlar

OUAS için faydalı olan cihazlar nazal CPAP,BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) ve oto-CPAP titrasyonudur (5).

CPAP ilk kez 1981 yılında Sullivan ve ark. tarafından ağır OUAS'ı bulunan 5 hastada kullanılmıştır. O zamandan beri CPAP, OUAS tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır. İntermittan faringeal obstrüksiyon OUAS'da major patogenetik mekanizmadır ve CPAP pnömotik bir sabitleyici gibi davranarak bunu engellemektedir (21).

CPAP ile uyku boyunca üst solunum yolu açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal olayların oluşumu engellenir. CPAP tedavisi altında uygulanan polisomnografi ile OSAS'lılarda uyku boyunca obstrüktif apne-hipopnelerin ve horlamanın yok olduğu, artmış solunum çabası ve kalp atımlarının normale döndüğü, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı gösterilmiştir (3).

OUAS'ın en sık semptomu olan aşırı gündüz uykululuğunda CPAP tedavisi ile belirgin düzelmeler görülmektedir. Tedavi edilmeyen OUAS hastalarında kognitif fonksiyonlarda düşüklük, sürüş yeteneğinde ve fiziksel fonksiyonlarda azalma görülürken CPAP tedavisi ile bu parametrelerde düzelme gözlenmektedir. OUAS'da mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olan kardivasküler sisteme ait komplikasyonların da CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir (21).

1997 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) yeni adıyla AASM (American Academy of Sleep Medicine)'nin hazırladığı rapora göre CPAP tedavisi aşağıdaki durumlarda uygulanır.

1. Semptomları göz önüne alınmaksızın Apne İndeksi (Aİ) en az 20 veya Apne-Hipopne İndeksi(AHİ) en az 30 olan olgular,
2. AHİ en az 10 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan olgular
3. Solunumsal arousal indeksi (SSİ) en az 10 olan ve gündüz aşırı uyku hali olan olgular

BPAP ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda denenmelidir.

Bu tedavi şekli CPAP tedavisini tolere edemeyen veya OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin varlığında (KOAH, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu vs.) uygulanmalıdır.

Cerrahi Tedavi

CPAP tedavisine uyum sağlayamayan veya CPAP tedavisini reddeden hafif-orta derece az sayıdaki seçilmiş olgularda uvulopalatofaringoplasti (UPP) denenebilir; bu tip müdahalelerin başarısı kısıtlıdır.

Dental cihazlar horlamayı azaltabilir ve hastaların hafif-orta derecedeki uyku apnelerini kontrol etmelerine yardımcı olabilir. Fakat hangi hastaların bu kısmi tedaviye yanıt vereceğini öngörmek olanaksızdır.

Dental cihaz veya UPP tedavisi sonrası hastalarda %50'ye kadar bir oranda iyileşme izlenebilir. Ancak birçoğu rezidüel apneler için CPAP tedavisine gereksinim duyar. CPAP tedavisine yanıt vermeyen az sayıdaki şiddetli OUAS hastasında diğer üst solunum yolu büyük cerrahi yöntemleri (örn., maksillomandibuler düzenleme, genioglossus düzenleme ile mandibuler osteotomi, hyoid resuspanasyonu) denenebilir. OUAS olan çocuklarda tonsilektomi ve adenoidektomi bir çok olguda başarılıdır. Hayatı tehdit eden tehlikeli kardiyak aritmilerle birlikte şiddetli apne veya şiddetli solunum zorluğu acil trakeostomi gerektirebilir (5).

2.3.SEMPATİK DERİ YANITI

2.3.1.Tanım

Otonom sinir sistemi (OSS) her organ ve sistem için spesifik etkileri olan kompleks bir yapıdır. Bu nedenle OSS bozukluğunun tanısını koymak zordur. Tanıda kullanılan methodlardan biri de sempatik deri yanıtıdır (22).

Sempatik deri yanıtı deri yüzeyinden kaydedilen potansiyel değişimin adıdır ve sudomotor aktiviteyi temsil eder. Polisinaptik refleks arkı aktivasyonunun bir sonucudur. Refleks arkı ile kolinerjik ekrin ter bezlerini aktive eder.

SDY refleks arkının efferent kısmı spinal kordun T1-L2 kısmından kaynaklanıp paravertebral sempatik gangliyonda sonlanan nöronların miyelinli sempatik liflerinden oluşmaktadır. Postgangliyonik lifler miyelinsizdir ve ekrin ter bezlerini innerve ederler. Refleks arkının merkezi kısmı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Hipotalamus, beyin sapının ventrolateral kısmı, frontal lobun medial ve bazal kısımları ve temporal lobun medial kısmı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu 100 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. Her ne kadar Vigouroux (1879), Fere (1889) bu konudaki ilk gözlemleri bildirmişler ise de ilk defa Tarchanoff (1890), SDY'nin derideki ter bezleri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. 1904'te Veraguth, 'Das psychogalvanische reflex phenomen' adlı bir monograf yazmıştır. Bu monograf birçok fizyolog ve psikoloğun ilgisini çekmiştir. Tanımlanan yöntemin, emosyonların ölçülmesinde kullanılabileceği yargısı, 'Psikogalvanik Refleks' adı ile çok uzun süre psikiyatri, psikoloji ve hatta kriminoloji alanında kullanılmasına yol açmıştır. Daha sonraları buna galvanik deri refleksi adı verilmiştir. Bunun en önemli otonomik reflekslerden biri olduğu ve sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı kesinlik kazanmıştır. SDY'lerin klinik nöroloji alanına girmesi oldukça yenidir. Buna ait çalışmalar 1920'li yıllarda başlamakla beraber, 1960'lı yıllarda Sourek, insanda SDY'lerin klinik uygulamasını, klinik/anatomik korelasyonları en sistematik şekilde çalışan araştırmacıdır. Çok daha yenilerde elektrofizyolojik

gelişmelerden yararlanmak üzere, Goadby ve Dowman(1973), Fagius ve Wallin (1980), Shahani(1984), disotonomik belirtilerle giden hastalarda SDY'leri ayrıntılı olarak incelemişlerdir (23).

2.3.2.Sempatik deri yanıtı kayıt yöntemi

SDY ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğuna göre, inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ısısı,el,ayak derisi üzerinde yaklaşık 32°C civarında tutulmalıdır. Kayıtlama deride, kılsız bölgeden yapılmalı ve referans elektrod ise deride kıllar olabilen bir bölüme konmalıdır. Rutinde en sık el ve ayaklar kullanıldığı için, buna göre tanımlama yapılabilir. Gümüş klorür disk elektrodlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına, ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılır. Analiz zamanı 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmalıdır. Amplifikasyon durumuna göre değiştirilir.

SDY'leri uyarmak için çok değişik uyarımlar kullanılabilir. Ancak bunlar içinde en pratiği, kol ve bacağın büyük mikst sinirlerinden birini uyartmaktır. Rektangüler tek elektrik şoklar ile sabit akım uyarımı verilir. 0,2-0,5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde şoklar kullanılır. Median, peroneal, sural ve supraorbital sinirler bipolar yüzeysel elektrik şoklarla uyartılır. Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. Stimülasyon düzenli, monoton ve ardışık şekilde verilmemelidir. Bu durum SDY'lerde habitüasyona (alışmaya) yol açar. Düzensiz aralıklarla ve beklenmedik şekilde verilirse habitüasyona engel olunur (23).

2.3.3.Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları

SDY klinik nörolojide özellikle periferik nöropatili hastaların otonomik bozukluklarının tanımlanmasında kullanılır. SDY en çok diabetik ve üremik nöropatili hastalarda ince miyelinsiz liflerin lezyonlarının tanımlanmasında kullanılır.

Anormal SDY ayrıca familial amiloid nöropati, alkolik nöropati ve lepramatöz nöropatide görülür.

Tip 1 hereditör motor ve sensoral nöropatili hastalarla yapılan bir çalışmada 15 hastanın 5'inde SDY yokluğu gözlenmiştir. SDY yokluğu ayrıca otonomik bozuklukları olan akut ve kronik inflamatuvar nöropatili hastalarda görülür.

Anormal SDY HIV(+) hastalarda, hastalığın asemptomatik erken dönemlerinde de görülür.

Karpal tünel sendromlu hastalarda da düşük amplitüdü SDY görülür.

Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki MS hastalarının %50'sinden fazlasında SDY anormallikleri bulunur.

Parkinson hastalığında SDY latansında uzama ve amplitüdde azalma gözlenmiştir.

ALS hastalarının %40'ında SDY yokluğu ve ayrıca latansda uzama ve amplitüdde düşme görülür.

Wilson hastalığı, Huntington hastalığı, Duchenne müsküler distrofi ve diğer distrofilere de SDY anormallikleri gözlenmiştir.

Shwalen ve arkadaşlarının iskemik inme geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarda SDY latanslarında uzama ve amplitüdderde düşme görülmüştür.

Epileptik hastalarda da SDY değişiklikleri olduğuna dair raporlar bulunmaktadır (22).

2.4. KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ

Bir EMG laboratuvarında EMG aygıtını kullanarak, belki de yapılabilecek tek kardiyovasküler test, kalp atışı değişkenliğinin ölçülmesidir. Daha özel terim ile buna R-R interval değişkenliği (RRIV) adını veriyoruz. RRIV kalbin otonom başlıca parasempatik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan noninvaziv testlerden biridir (24). Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing ve ark. tarafından kullanılmaya başlanmıştır (23,24).

Kalp hızını, sempatik ve parasempatik denge, hümoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokunun intrinsek ritmi sağlar.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken KHD’de düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. KHD’de azalmanın ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir (25).

Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir.  nspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır (23). RRIV’yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Biz  alışmamızda Stalberg tarafından tanımlanan yöntemi kullandık. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen “atım= event pulse” bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulslar arasındaki zaman farkı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır:

$$RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum} / \text{Ortalama } RR \times 100$$
 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) (26).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Gereç

Bu çalışmada Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne horlama, gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne şikayetleri ile başvuran, PSG ile OUAS tanısı konulan ve American Academy of Sleep Medicine (AASM) uluslararası skorlamasına göre orta ya da ağır evre olarak evrelendirilen ve CPAP tedavisi endikasyonu bulunan OUAS hastaları incelenmiştir.

Çalışmaya aşağıda belirtilen şartları taşıyan 20 hasta ile 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir.

Hasta grubunda yer alan olguların hepsinin ayrıntılı anamnezleri alınıp; fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcıların hepsinde diyabet, hipertansiyon, periferik damar hastalığı ,kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, alkolizm, polinöropati ve ilaç kullanımı (antikolinergik, beta bloker vs.) gibi OSS fonksiyonlarını etkileyebilecek her türlü faktör ekarte edilmiştir.

Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip; testlerin yapılması konusunda onayları alınmıştır.

OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenme protokolü sempatik sinir sistemi için 2 ekstremitte SDY, parasempatik sinir sistemi içinde hem istirahatte hem de derin solunum sırasında hesaplanan RRIV ile yapılmıştır. Tüm değerlendirmeler CPAP tedavisi öncesi ve sonrası 4. ayda olmak üzere 2 kez yapıldı.

3.2.Yöntem

Yapılan çalışmayla ilgili olarak çalışmaya başlanılmadan önce Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Çalışma Şubat 2010-Ekim 2011 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'ne ait EMG laboratuvarında yürütülmüştür. Medtronic marka

EMG cihazı ile hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her iki üst ekstremitelerinden SDY ve istirahat halinde ve derin solunum sırasında elde edilen RRIV değerleri incelenmiştir.

SDY, her iki üst ekstremitelerde yapıldı. Aktif elektrod sağ el avuç içine, referans elektrod el sırtına yerleştirildi. Uyarı sol el bileğinde median sinir üzerinden 20-100 mA şiddetinde verildi. SDY latansı için stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun (genelde negatif) başlangıcına kadar olan süre, SDY amplitüdü için ise izoelektrik çizgi-tepe değeri ölçüldü.

RRIV, değerlendirmesinde sağ el sırtına aktif, sol el sırtına referans elektrod yerleştirildi. Hastadan oturur pozisyonda önce istirahat sırasında kayıtlama yapıldı. Sonra 5 sn inspiryum ve 5 sn ekspiryum olmak üzere her 10 sn.de bir dakikada 6 kez olacak şekilde derin nefes alıp vermesi sırasında kayıtlama yapıldı. RRIV Stalberg tarafından tanımlanan yöntemle göre yapıldı. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile senkron olarak üretilen “atım= event pulse” bilgisayarın internal saatine gönderilir.

Ardışık pulslar arasındaki zaman farkı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır:

$$RR \text{ maksimum} - RR \text{ minimum} / \text{Ortalama } RR \times 100$$
 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) (26).

SDY ve RRIV incelemesi hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve 3 ay sonrasında olmak üzere 2 kez yapıldı. Kontrol grubunda ise bir kez ölçüm yapıldı.

3.2.1.İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde oran (yüzde), nicel değişkenlerde ise ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (interquartile aralık) verilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arası farklılık incelemesinde ki-kare testi uygulanmıştır. Ölçümsel değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlar ‘Student -T testi ‘normal dağılım göstermeyen değişkenler

‘Mann-Witney-U’ testleri kullanılarak gruplar arası ölçümleri karşılaştırıldı. Grup içi tekrarlayan ölçümlerde normal dağılıma uymayan değişkenler için Wilcoxon işaretli sıra sayıları testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için ($p<0.05$) olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Hasta grubu 8 kadın ve 12 erkek bireyden oluşmuştur. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açılarından eşleştirilmiş kontrol grubu 11 kadın ve 9 erkekten oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $53,4 \pm 7,50$, kontrol grubunun yaş ortalaması $52,05 \pm 9,20$ 'dir. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş ($p=0.61$) ve cinsiyet ($p=0,34$) açısından anlamlı fark yoktur.

SSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenmesi SDY testi kullanılarak yapılmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda SDY'nin elde edilemediği hiçbir olgu yoktu. Sağ üst ekstremiteden elde edilen SDY potansiyellerinin ortalama latans, amplitüd ve alan değerleri hem hasta hem de kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo4. 1'de verilmiştir.

Ortalama SDY latans, amplitüd ve alan değerleri, hasta ve kontrol gruplarında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır [$p>0.05$].

Tablo 4. 1. Hasta Ve Kontrol Gruplarında SDY Latans, Amplitüd ve Alan Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Çalışma Grubu		p
	Hasta	Kontrol	
Latans (s)	1.42 (0.41)	1.34 (0.20)	0.95
Amplitüd (mV)	1.33 (0.67)	1.71 (1.82)	0.12
Alan (mVs)	1.52 (1.37)	1.73 (2.05)	0.48

Değerler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

SDY latans, amplitüd ve alan ortanca değerleri; CPAP tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere hasta grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.2'de gösterilmiştir. SDY latans, amplitüd ve alan değerlerinin CPAP tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 2. Hasta Grubunda CPAP Tedavisi Öncesi ve Sonrası SDY Latans, Amplitüd ve Alan Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Latans (s)	1.42 (0.41)	1.33 (0.58)	0.30
Amplitüd (mV)	1.33 (0.67)	1.61 (2.18)	0.33
Alan (mVs)	1.52 (1.37)	1.34 (2.79)	0.73

Değerler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

RRIV'nin istirahat halindeki parametrelerinin ortanca değerleri, kontrol grubu ile hasta grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.3'de verilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 3. Hasta ve Kontrol Gruplarında RRIV İstirahat Hali Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Çalışma grubu		p
	Hasta	Kontrol	
RRIV istirahat %	71 (3.80-165)	80.5 (5.50-201)	0.35

Değerler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

RRIV'nin derin solunumdaki parametrelerinin ortalama değerleri, kontrol grubu ile hasta grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.4'de verilmiştir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 4. Hasta ve Kontrol Gruplarında RRIV Derin Solunum Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Çalışma grubu		P
	Hasta	Kontrol	
RRIV derin solunum %	96.02 ± 7.51	1.08 ± 8.06	0.61

Değerler ortalama SD olarak verilmiştir.

RRIV istirahat ve derin solunum değerleri; CPAP tedavisi öncesi ve sonrası olmak üzere hasta grubu için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.6’da gösterilmiştir. RRIV istirahat ve derin solunum değerlerinin CPAP tedavisi öncesi ve sonrası karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4. 5. Hasta Grubunda CPAP Tedavisi Öncesi ve CPAP Tedavisi Sonrası RRIV İstirahat ve Derin Solunum Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
RRIV istirahat %	71 (102.7)	84.5 (105.5)	0,79
RRIV derin solunum	91 (122.5)	93.5 (83)	0,85

Değerler ortanca (interkuartil aralık) olarak verilmiştir.

5.TARTIŞMA

OSS, kompleks santral ve periferik yolları aracılığıyla dolaşım, solunum, termoregülasyon, nöroendokrin sekresyon, gastrointestinal ve genitoüriner fonksiyonlar gibi yaşamsal fonksiyonları idare etmektedir. OSS ile uyku arasında anatomik, fizyolojik ve nörokimyasal açılardan yakın ilişki vardır. Geçmişte otonomik regülasyonun farklı durumlar karşısında değişmediğine inanılırdı ancak günümüzde artık bu düşünce değişmiştir (27).

OUAS; uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunun düşmesi ile tanımlanır (10). Anormal uykuya bağlı apneik ve hipopneik epizodlarla giden solunum paterni, tekrarlayan oksijen satürasyonları ve kısa aurosollere bağlı olarak OUAS'da otonom sinir sistemi değişiklikleri gözlenmektedir (4). Uyku apnesi sadece uykuda görülen bir olay olmasına rağmen, tekrarlayan hipoksemik olaylar, sempatik sistem aktivasyonu ve sistemik inflamatuvar mediatörler aracılığıyla OSS değişiklikleri gündüz uyanıklık sırasında da gözlenmektedir. Fakat kardiyovasküler sistem hastalıkları olan OUAS hastalarının aynı zamanda obez olmaları ve önceden var olan kardiyak hastalıklarından dolayı OUAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerini incelemek güç olmaktadır. Bu nedenle kontrol grubunu obez ve OUAS'u olmadığı kanıtlanmış bireylerden oluşturmak ideal çalışma yapmak için düşünülebilir.

Uyku apnesinin otonomik sistem üzerinde olan etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Burada karmaşık bir OSS disfonksiyonu mekanizması olduğu açıktır. Hipoksemi ve hiperkarbi sonucunda hem periferik hem de santral kemoreseptör sensivitesi artmakta ve bu durum sempatik aktivasyonu daha da güçlendirmektedir. Apnelerin sonucu olarak ortaya çıkan artmış kardiyak output ve sempatik vazokonstrüksiyon kan basıncını yükseltmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda OUAS hastalarında güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelinin artmış olduğu saptanmıştır. OUAS hastalarında sıklıkla taşikardi, solunumla azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış kan basıncı görülmektedir (19).

Uyku ve otonomik parametreler arasındaki ilişki ilk olarak Lugaresi ve ark. tarafından incelenmiştir. Pickwickian hastalarında sistemik ve pulmoner kan basıncında dramatik değişiklikler saptamış ve bunun apne ataklarıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (27). Bu durumun saptanmasından sonra uykudaki anormal kan basıncının serebrovasküler ve kardiyak hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu saptanmış ve uyku bozukluklarının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri araştırmak için pek çok otonomik çalışma yapılmıştır (28).

OUAS hastalarında yapılan çalışmaların bazılarında OSS’de ciddi değişiklikler gözlenirken bazılarında sadece minör değişiklikler tespit edilmiştir. Sonuçlardaki bu farklılıklar; yaş, vücut kitle indeksi, hastalığın şiddeti ve apne/hipopne epizodlarının sıklığı gibi pek çok faktöre bağlanmıştır.

Parasempatik aktivite genellikle uyku sırasında artarken, sempatik aktivasyon genellikle apne sırasında olur. Apne sırasındaki OSS aktivasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Önceki yıllarda OSS değişikliklerini elektrofizyolojik olarak göstermek zordu. Bunun için postural değişikliklere kan basıncı cevabı, soğuk uygulama testi, pupil değişiklikleri gibi etkilenen organlardaki değişiklikleri gösteren indirekt testler kullanılırdı.

OUAS’da OSS değişikliklerini değerlendirmek için kardiyovasküler testler sık kullanılmamaktadır. Kalp hızı değişkenliği ise pek çok araştırmacı tarafından kullanılmaktadır. Shiomi ve ark.nın 1996’da yaptıkları bir çalışmada OUAS hastalarında apne epizodlarının çok düşük frekansta artışları sonucunda sempatik aktivasyona bağlı olarak kalp hızı artmaktadır. Baharev ve ark. da 1999’da çocuklarda yaptıkları çalışmada benzer sonuçları bulmuşlardır (4).

OUAS’da CPAP tedavisi altın standarttır (29). İlk kez 1981 yılında Sullivan ve ark. tarafından OUAS hastalarında kullanılan CPAP tedavisi, o zamandan beri OUAS tedavisinin bel kemiğini oluşturmaktadır. İntermittan faringeal obstrüksiyon OUAS da major patogenetik mekanizmadır ve CPAP pnömotik bir sabitleyici gibi davranarak bunu engellemektedir (21). CPAP ile uyku boyunca üst solunum yolu açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal

olayların oluşumu engellenir. CPAP tedavisi altında uygulanan polisomnografi ile OUAS'lılarda uyku boyunca obstrüktif apne-hipopnelerin ve horlamanın yok olduğu, artmış solunum çabası ve kalp atımlarının normale döndüğü, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı gösterilmiştir (3).

Randomize plasebo kontrollü çalışmalarla CPAP tedavisinin OUAS semptomları, gündüz uykululuğu, kognitif fonksiyonlar, duygudurum ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (30).

Faccenda ve ark. 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada apne – hipopne sendromu ile gün içinde yüksek seyreden kan basıncı arasındaki ilişkiyi ve CPAP tedavisinin etkilerini incelemişlerdir. Ortalama AHİ 35 olan 68 hasta ile randomize, plasebo kontrollü, cross – over yaptıkları çalışmada OUAS hastalarında CPAP tedavisinin yüksek kan basıncı üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (30).

Eski çalışmalarda CPAP tedavisi ile noktürnal kan basıncı seviyesinin normal değerlerde seyrettiği gösterilmiş fakat CPAP tedavisinin gün içinde yüksek seyreden kan basıncı üzerine olan etkileri net olarak ortaya konulamamıştır. Bu durumun, çalışmalardaki kontrol grubu eşleştirmesi ve hasta sayısının yetersizliği gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda OUAS'ın gün içinde yüksek seyreden kan basıncına neden olduğunu destekleyen bulgular vardır.

Faccenda ve ark.nın yaptıkları çalışmada, 24 saatlik kan basıncı monitörizasyonunda CPAP tedavisi sonrasında sistolik kan basıncında önemli değişiklik gözlenmemiş fakat diastolik kan basıncında 1.5 mmHg'lık düşüş saptanmış. Diastolik kan basıncındaki düşüş özellikle sabah saatlerinde belirgin olarak görülmüş. Bunun dışında önemli bir değişiklik gözlenmemiş. Ayrıca kalp hızında da anlamlı değişiklik görülmemiş. Gecede 3.5 saatin üzerinde CPAP makinesini kullananlarda 24 saatlik diastolik kan basıncında ortalama bir düşüş görülmüş. Fakat bu grupta da sistolik kan basıncında düşüş gözlenmemiş. Diastolik kan basıncındaki düşüş ile desaturasyon frekansı arasında korelasyon olduğuna da dikkat çekilmiş. Ayrıca CPAP tedavisinin EUS'nda önemli bir

düşüşe neden olduğu ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkileri olduğu da belirtilmiş (30).

Biz bu çalışmada, OUAS hastalarında OSS fonksiyonlarında herhangi bir bozukluğun olup olmadığını ve CPAP tedavisinin OSS disfonksiyonu üzerine düzeltici etkisinin olup olmadığını incelemeye çalıştık. Çalışmada OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesi, SSS'nin kontrolündeki sudomotor fonksiyonu yansıtan SDY testi ve vagusun dağılım alanındaki parasempatik fonksiyonu yansıtan RRIV kullanılarak yapıldı. Çalışma OUAS'lı hasta grubu ile sağlıklı bireylerin karşılaştırılması ve OUAS tanısı konulup CPAP tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve sonraki dönemde karşılaştırılması biçiminde tasarlandı. OUAS tanısı PSG ile konuldu. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet açısından OUAS grubuna benzer özellikleri taşıyan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Elektrofizyolojik çalışmaların OUAS dışı nedenlerle etkilenimini azaltmak için bu çalışmada çok sayıda çalışma dışı tutulma kriteri vardı. Bu sayede iki grubun karşılaştırılmasında tek değişkenin OUAS varlığı olması amaçlandı. Literatürde OUAS hastalarında OSS değişiklikleri üzerine yapılan çalışma sayısı fazla değildir.

Biz çalışmamızda SDY latans, amplitüd ve alan değerlerinde hem hasta ve kontrol grubu arasında hem de OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında anlamlı sonuçlar bulamadık. Fakat Zakrzewska-Pniewska ve ark. tarafından, OUAS hastalarındaki OSS değişikliklerinin SDY ve RRIV testleri kullanılarak yapılan incelemesinde 29 OUAS hastasının 5'inde hem SDY hem de RRIV değerleri anormal saptanmış ve SDY ve RRIV değerleri ile hafif apne arasında da zayıf korelasyon bulunmuştur (4).

Yapılan çalışmalarda, artmış sempatik sinir sistemi aktivitesinin sonucunda yükselen plazma norepinefrin ve üriner katekoamin seviyelerinin nedeninin apne epizodları ve hipoksi olduğu konusu vurgulanmıştır (31). Hedner ve ark. ağır OUAS'ı bulunan 12 hastada CPAP tedavisinin sempatik aktivite, kardiyak yapı ve kan basıncı üzerine olan etkilerini açık, uzun süreli, prospektif bir çalışma ile incelemişler. Çalışmada gündüz saatlerinde dinlenme sırasında ölçülen plazma norepinefrin (NE), gündüz ve gece saatlerinde NE'nin üriner

atılımı, vanil mandelik asit ve metanefrin düzeyleri, 24 saatlik non-invaziv kan basıncı ölçümleri ve ekokardiyografi başlangıçta ve ortalama 20.5 aylık CPAP tedavisi sonrasında ölçülmüş.

Gündüz dinlenme sırasında ölçülen plazma NE seviyeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuş. Sadece gece üriner NE düzeylerinin, gündüz saatlerinde ölçülen kan basıncı ortalama değerleri ve 24 saatlik kan basıncı ölçümleri ortalama değerlerinin OUAS şiddetine bağlı olduğu görülmüş. Sol ventrikül kitle indeksinin ise gündüz saatlerinde ölçülen sistolik kan basıncı düzeyi ve plazma NE düzeyleri ile korelasyon gösterdiği vurgulanmış. Uzun süreli CPAP tedavisi sonrasında biyokimyasal göstergelerde düşüş görülmüş. Plazma NE düzeylerinde yaklaşık % 50, gündüz ve gece saatlerinde ölçülen vanil mandelik asit ve metanefrin düzeylerinde % 32 – 54'lük düşüş saptanmış. Fakat kan basıncı veya sol ventrikül kitle indeksi değerlerinde değişiklik görülmemiş (32).

Hedner ve ark. çalışmalarının sonunda OUAS ile hem uyku hem de uyanıklık sırasındaki artmış sempatik aktivitenin bağlantılı olduğu sonucuna varmışlar. Üriner metanefrin atılımının kan basıncı değerlerini yansıttığı fakat ne gündüz saatlerinde ne de gece saatlerindeki katekolamin atılımının hastalık şiddetini yansıtmadığı düşünülmüş. Katekolamin atılımında azalma olduğunda bile kan basıncı ölçümlerinde ve kardiyak fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik gözlenmemiş. Yükselmiş sempatik aktivite ile OUAS'da görülen kardiyovasküler sistem hastalıkları arasında bağlantı olsa da CPAP tedavisi sonrasında oluşan sempatik aktivitedeki azalmanın kan basıncı veya kardiyak fonksiyonlarda herhangi bir değişiklik oluşturmadığı görülmüş (32).

Ito ve ark., OUAS ve OSS arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla RRIV, düzeltilmiş QT aralığı ve kalp hızı değişkenliğini kullanarak yaptıkları çalışmada hem OUAS hastalarıyla sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu arasında, hem de OUAS hastalarında tedavi (7 OUAS hastasından oluşan hasta grubunda 5'i

CPAP ile 2'si uvulopalatofaringoplasti ile tedavi edilmiş.) öncesi ve sonrasında yapılan incelemelerde anlamlı sonuçlar bulmuşlardır (33).

Çalışmamızda parasempatik fonksiyonları değerlendirmek için RRIV testi kullanıldı. RRIV istirahat ve derin solunum sırasındaki değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında ve hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonraki dönemde ölçüldü. Çalışmamızda bu ölçümler arasında anlamlı sonuçlar elde edilemedi.

6. SONUÇ

OUAS’da tekrarlayan apne ve hipopne epizodlarının OSS disfonksiyonuna neden olduğu ve bunun da başta kardiyovasküler sistem hastalıkları olmak üzere pek çok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. OUAS tedavisinde altın standart kabul edilen CPAP tedavisinin OSS disfonksiyonu üzerine düzeltici etkisi olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda OSS fonksiyonlarını değerlendirmek için SDY ve RRIV testlerini kullandık. OUAS hasta grubu ve kontrol grubu arasında SDY ve RRIV testlerinde anlamlı sonuçlar bulamadık. Hasta grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında yapılan SDY ve RRIV değerlendirmelerinde de istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edemedik. Bu durum hasta sayımızın azlığına ve CPAP tedavi süresinin kısalığına bağlı olabilir. Daha geniş çalışmalarla bu durum netlik kazanabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Bayram N., Çiftçi B., Güven S. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki. Anadolu Kardiyoloji Derg 7: 378-82; 2007
2. Miçooğulları G., Gözü O. Obstrüktif uyku apne sendromunda klinik değerlendirme: Anamnez (horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk hali). Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 3 (23):38-41; 2007
3. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 46:187-192;1998
4. Zakrzewska-Pniewska B, Nojszewska M, Przbylowski T. Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. Journal of clinical neurophysiology, volume 21: 435-439; 2004
5. Bradley W., Daroff R., Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Fifth Edition. Vol 2 ; 1947-2010, 2008.
6. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation. A pickwickian syndrome. Am J Med 21:811-8; 1956
7. Karadağ M., Ursavaş A., Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları. Akciğer Arşivi 8: 62-4; 2007
8. Shepard J., Buysse D., Chesson A. Jr, History of the Development of Sleep Medicine in the United States, J Clin Sleep Med. 15; 1(1): 61–82; 2005
9. Yıldız A, Bora İ, Bican İ, Ocaklıoğlu G. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Progresyonuna Etki Eden Faktörlerin İncelenmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 36 (3) 81-84, 2010
10. Ursavaş A , Göktaş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Olan Hastalarda Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesi. Türk Toraks Dergisi. 5(2): 079-083; 2004

11. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 48(3): 273-289; 2000
12. Ursavaş A., Ege E., Uyku apne sendromu ve trafik kazaları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 30(1) 37-41, 2004
13. Dursunoğlu N., Dursunoğlu D., Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri – Derleme., Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 5: 41-5; 2005
14. Warren R. Ruehland, BSc(Hons), Peter D. Rochford, BAppSc, Grad Dip Bio Instr, Fergal J. The New AASM Criteria for Scoring Hypopneas: Impact on the Apnea Hypopnea Index Sleep. 32(2): 150–157; 2009
15. Rodrigo de Paiva Tangerina, Fernanda Louise Martinho, Sonia Maria Togeiro, Luiz Carlos Gregório, Sergio Tufik, Lia Rita Bittencourt. Clinical and polysomnographic findings in class III obese patients Rev Bras Otorrinolaringol. 74(4):579-2; 2008
16. Tomfohr L., Ancoli-Israel S., Lored J., Dimsdale J. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Fatigue and Sleepiness in Patients with Obstruvtive Sleep Apnea: Data from a Randomized Controlled Trial. Journal Sleep34(1):121-126; 2011
17. Mackay TW. Sleep apnoea: diagnosis and treatment J R Coll Physicians Edinb 38:32-4; 2008
18. Yüksel G., Varlıbaş F., Çömez N. Parkinson Hastalığında Uyku Bozukluğu. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 9(2): 84-9; 2006
19. Rajagopalan N. Obstructive sleep apnea: Not just a sleep disorder. Journal of Postgraduate Medicine 57(2) ;168-175; 2011
20. Aksu T., İlkay E. Obstrüktif uyku apne sendromu. Türk Kardiyol Dern Arş 35:382-390; 2007
21. Garvey J., McNicholas W. Continuous positive airway pressure therapy: New generations Indian J Med Res 131; 259-266; 2010

22. Kucera P., Goldenberg Z., Kurca E.. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use Bratisl Lek Listy 105 (3):108-116; 2004
23. Ertekin C. Sentral ve periferik EMG. Otonomik Sinir Sistemi. Sayfa; 889-899; 2006.
24. Shields R. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. Cleveland Clinic Journal of Medicine vol 76 suppl 2, April 2009.
25. Schonauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schonauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. Diab Vasc Dis Res. 5; 336-344; 2008
26. Nogues M., Stalberg E. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory. Muscle Nerve Dec; 12: 1001-8; 1989
27. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. Bull Physiopathol Respir (Nancy) 8(5):1159-72; 1972
28. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet 373(9657):82-93; 2009
29. Lovin S, Mihăilescu T, Pandele GI, Mitu F. Variability of cardiac rate in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea. Pneumologia. 60(2):74-7; 2011
30. Faccenda J., Mackay T., Boon N., Douglas N. Randomized placebo – controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea – hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 163; 344-348; 2001
31. Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Lansimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. Clin Physiol 16(3):209-16; 1996

32. Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications *Eur Respir J* 8; 222–229; 1995.
33. Ito R, Hamada H, Yokoyama A, Oshima M, Katayama H, Ohnishi H, Kadowaki T, Ishimaru S, Irifune K, Higaki J. Successful treatment of obstructive sleep apnea syndrome improves autonomic nervous system dysfunction. *Clin Exp Hypertens*. 27(2-3); 259-67; 2005