

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UYKU APNE SENDROMLU BİREYLERDE CPAP
TEDAVİSİNİN EEG'DE İZLENEN UYKU İGÇİKLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZ

Dr. DENİZ AYDOĞAN TAVLI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. ÖZKAN YETKİN

MALATYA - 2013

ÖNSÖZ

Yanında çalışmaktan onur duyduğum, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocam Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zeynep Ayfer Aytemur'a,

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince verdiği destek, gösterdiği yakın ilgi ve katkılarından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Özkan Yetkin'e,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, uzmanlık eğitimim boyunca ilgilerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Süleyman Savaş Hacıevliyagil, Yrd. Doç. Dr. Gazi Gülbaş ve Yrd. Doç. Dr. Hilal Ermiş'e,

Eğitimim süresince değerli bilgilerinden faydalandığım saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Hakan Günen, Prof. Dr. Akın Kuzucu, Prof. Dr. Tamer Baysal, Yrd. Doç. Dr. M. Reha Çelik, Yrd. Doç. Dr. Hakkı Ulutaş'a,

Birlikte çalışmış olmaktan çok keyif aldığım sevgili arkadaşlarım; Müge Otlı, Ayşegül Altıntop Geçkil, Nurcan Kırıcı Berber, Ömer Kaya, Sinan Türkan, Tuncay Yumrutepe ve Ünal Akel'e,

Gerek tezimin hazırlanmasında gerekse tüm asistanlık hayatım boyunca kişisel yardımlarını esirgemeyen solunum fonksiyon testi, bronkoskopi ünitesi ve uyku laboratuvarı çalışanları ile serviste görev alan hemşire, sağlık memuru, sekreter ve diğer tüm personel arkadaşlarıma,

Hayatta mutlu yaşayabilmem ve bu kutsal mesleği edinebilmem için tüm zorlukları birlikte ve belki benden daha fazla göğüsleyen ve kalplerinin hep bizim için attığını bildiğim, sevgilerini ölçemeyeceğim anneciğime ve babacığım,

Hayatı beraber yaşayarak öğrendiğim, bazı zaman hayatını zorlaştırsam da, yanında olamasam da hep yanımda olan kardeşime,

Göğüs Hastalıkları ihtisasım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili eşim ve canım kızıma,

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Deniz Aydoğan Tavlı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar.....	iv
ŞEKİLLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Uykunun tanımlanması ve tarihçe.....	2
2.2. Uykunun Polisomnografi ile evrelendirilmesi	3
2.3. Uyku ile ilgili bazı terminolojiler.....	4
2.3.1. Uykununevreleri.....	8
2.3.2. Uyku esnasında fizyolojik ve patofizyolojik değişiklikler.....	10
2.4. Uykuda solunum bozuklukları ve PSG ile tanımlanması.....	10
2.5 OSAS tarihçe,epidemioloji,tanımı, patogenezi ve risk faktörler.....	14
2.5.1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS)	14
2.5.2. Tarihçe	15
2.5.3. Epidemioloji.....	15
2.5.4. Fizyopatoloji.....	16
2.6. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) Tanı Kriterleri.....	18
2.7. OSAS'ın Klinik Özellikleri.....	19
2.8. OSAS'a eğilimi artıran faktörler.....	20
2.9. Fizik muayene.....	21
2.10.Tanı yöntemleri.....	23
2.10.1.Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	23
2.10.2.Sefalometrik incelemeler.....	23
2.10.3.Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme.....	23
2.10.4.Endoskopik Tanı.....	24
2.10.5.Yardımcı tanı yöntemleri.....	24
2.10.6.Polisomnografik (PSG) İnceleme.....	26
2.11.Osas Tedavi.....	28

2.11.1.Genel önlemler.....	28
2.11.2.Spesifik tedaviler.....	28
2.12. Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi:.....	33
2.12.1.“Continuous positive airway pressure”(CPAP) tedavisi.....	33
2.12.2.“Bilevel positive airway pressure” (BPAP) tedavisi.....	34
2.12.3.Diğer PAP tedavileri.....	35
2.12.4.CPAP ve BPAP titrasyonu.....	37
2.12.5.PAP tedavisinin etkinliği.....	37
2.12.5.1.PAP tedavisine bağlı gelişen yan etkiler.....	38
2.12.5.2.PAP tedavisine uyum.....	39
3.GEREÇ-YÖNTEM.....	41
4.BULGULAR.....	42
5.TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ.....	54
7. ÖZET.....	55
8. SUMMARY.....	57
9. KAYNAKLAR.....	59

TABLÖLAR

Tablo 1: International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2) sınıflaması 2005

Tablo 2: ICSD-2 uykuya bağılı solunum hastalıklarını 4 ana grupta topladı

Tablo 3: Pratik sınıflama ICSD-5

Tablo 4: OSAS Ciddiyet Skoruması

Tablo 5: OSAS major semtomları

Tablo 6: Modifiye Malampati Skoruması

Tablo 7: Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar

Tablo 8: Yardımcı tanı yöntemleri

Tablo 9: Epworth uykululuk ölçeğı

Tablo 10: Polisomnografik inceleme parametreleri

Tablo 11: OSAS sonuçları

Tablo 12: Basit horlama ve OSAS'ta uygulanan cerrahi tedaviler

Tablo 13: PAP tedavisine bağılı yan etkiler ve çözüm önerileri

Tablo 14: Hastaların tedaviye uyumlarını artırmak için sunulan öneriler

Tablo 15: Hastaların yaşa göre demografik özellikleri

Tablo 16: Hastaların PSG eşliğinde yapılan uyku testindeki ortalama AHI değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1: Alfa aktivitesi

Şekil 2: Delta dalgası

Şekil 3: Vertex dalgası

Şekil 4: Uyanıklık;alfa ritmi, okuyucu göz hareketleri, hızlı göz hareketleri, göz kırpma

Şekil 5: NREM Evre 2;K kompleksi ve uyku içiği

Şekil 6: REM dönemi; Düşük amplitüd, karışık frekanslı EEG, düşük çene EMG, hızlı göz hareketi vardır

Şekil 7: PSG'de obstrüktif apne

Şekil 8: PSG'de santral apne

Şekil 9: Arousal

Şekil 10: PAP tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama arteriyel oksijen saturasyonu

Şekil 11: PAP tedavisi öncesi ve PAP tedavisi sonrası ortalama saatlik uyku içiği sayısı

Şekil 12: OSAS'lı hastaların tedavi öncesi oksijen saturasyonu ile uyku içikileri arasındaki pozitif korelasyon ($r=0.257, p=0.012$)

KISALTMALAR

EEG	: Elektroensefalografi
EEM	: Rapid Eye Movement
PSG	: Polisomnografi
EOG	: Elektrookülogram
EMG	: Elektromiyelogram
NREM	: Non-Rapid Eye Movement
AASM	: American Academy of Sleep Medicine
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
CSAS	: Santral uyku apne sendromu
CSR	: Cheyne–Stokes Solunumu
ICSD-2	: International Classification of Sleep Disorders-2
USB	: Uyku solunum bozuklukları
RERA	: Respiratory Efort Related Arousal
RDI	: Respiratory Arousal İndex
CompSAS	: Kompleks Uyku Appne Sendromu
CPAP	: Continuous positive airway pressure
BPAP	: Bilevel positive airway pressure
AHI	: Apne hipopne indexi
AI	: Apne indexi
USY	: Üst solunum yolu
BMI	: Vücut kitle indexi
KBB	: Kulak burun boğaz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
AIA	: Ağız içi araç
UUP	: Uvulopalatoplasti
PAP	: Positive airway pressure
SGK	: Sosyal güvenlik kurumu
EPAP	: Expiratory positive airway pressure

IPAP	: Inspiratory positive airway pressure
AVAPS	: Average Volume-Assured Pressure Support
ASV	: Adaptif basınç destekli servo ventilasyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku apne sendromu, basit horlamadan, ciddi bir kardiyak ve pulmoner komplikasyona kadar uzanan geniş bir semptomlar dizisini kapsayan bir hastalıktır. Gündüz uykululuk hali en sık görülen belirtidir. Kognitif fonksiyonlarda ve psikososyal işlevsellikte bozulma oluşabilir.

Uyku apne sendromu tedavisinde noninvaziv yöntemlerden en başarılı ve en uzun dönemli tedavi seçeneği CPAP (sürekli pozitif solunum yolu basıncı) tedavisidir. CPAP tedavisi uykuyu fizyolojik seviyeye getirmektedir. Aynı zamanda hastaların yaşam kalitesini artırır.

Uyku içciği, özellikle non REM Evre 2’de görülen yüksek frekanslı > 0.5 sn olan EEG’de gözlenen elektriksel aktivitedir. Uyku içciğinin uyku kalitesinin bir belirteci olduğu düşünülmektedir.

Son çalışmalarda uyku ve bellek arasında da çok yönlü bir ilişki tanımlanmıştır.

Literatür verileri incelendiğinde CPAP kullanan OSAS’lu hastalarda uyku içciklerini iyileştirdiğine dair çalışmaya rastlanmamıştır. Bu mantıktan yola çıkarak planladığımız çalışmamızda OSAS’lı 70 hastada uyku içciklerinde CPAP tedavisi altında değişiklikleri araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uykunun Tanımlanması ve Tarihçe

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici olarak kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (1,2). Yaşamımızın yaklaşık 1/3'ü uykuda geçer (3000 saat/yıl)(3) Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevlerini tam olarak belirlemek henüz mümkün olmamıştır (4) Yüzyıllardır insanlar için ilgi odağı olan ancak son yüzyıla kadar bir sır olmaya devam eden uyku, kimilerince “ölümün kardeşi” olarak tanımlanmış, Hamlet'te ise, Shakespare tarafından “hayatın geçici bir tatili” olarak yorumlanmıştır (1).

Uyku fizyolojisi konusunda ilk yayın “The Philosophy of Sleep” İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834'de yayınlanmıştır. Uykunun aktif veya pasif olduğu yıllarca tartışıldıktan sonra bugün, uykunun aktif bir olay olduğu hızlı gözhareketlerinin keşfiyle anlaşılmıştır (6). Uyku, genel kanının aksine basitçe bir dinlenme değildir. Uyku, aktif, kompleks, organize, farklı nöron gruplarını içeren, amacı tam olarak bilinmeyen, esansiyel bir durumdur.(5)

Yaşamımızın üçte birini geçirdiğimiz uyku konusunda ilk ışık 1929 yılında Berger'in ilk Elektroensefalografi (EEG)'yi kaydetmesi ile yanmıştır. Uykuda EEG aktivitesi ile ilgili ilk tanımlamalar ise 1937 yılında Loomis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar uykunun 5 dönemini tanımlamakla birlikte REM dönemini ayıramamışlardır (1). Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykunun hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) uykusunu elektroensefalografide göstermişlerdir (6). 1957 yılında

Dement ve Kleitman REM uykusunu tanımlamışlar ve uyku evrelerinin geceleri siklik periyotlar halinde birbirini izlediğini göstermişlerdir (1,6). REM uykusunun tanımlanmasından sonra bu uyku dönemi ile öğrenme ve bellek pekiştirme arasında bağlantı olduğunu gösteren önemli çalışmalar yapılmıştır.

Ancak, uyku olmadan öğrenme mümkün görünmekte, her uyku dönemini mutlaka bellek pekiştirmesinin takip edip etmediği bilinmemekte ve insanlarda bellek pekiştirmesine olan gereksinim uyku oluşması için gerekli ve yeterli bir nedendir denilememektedir. Elli yıllık araştırmaya rağmen uykunun işlevi ile ilgili söylenebilen ve herkesin hemfikir olduğu tek açıklama şudur: uykululuğu engellemek için uyuruz (7). Uyku süresinin kişiden kişiye genetik faktörlerin etkisi ile değişmekte olduğu ve bu sürenin 4 saat ile 11 saat arasında değiştiği bilinmektedir.

”Uyku Apne Sendromu”nu bilimsel anlamda ilk kez 1956 da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır. Avrupa'da 1965 yılında birbirinden bağımsız olarak Gastaut, Tassinari, Duran, Fransa'da, Jung ve Kuhlo, Almanya'da uyku apne sendromunu keşfedip tanımlamışlardır. Elio Lugaresi 1972'de İtalya'da ilk Uluslararası Uyku Apne Sendromu Sempozyumunu düzenlemiştir. Christian Guilleminault 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmalarına başladıktan sonra solunumsal parametreler uyku çalışmalarında kullanılmaya başlamıştır. Sonraki çalışmalarda gece boyunca uyku çalışmalarına 1974'de Jerome Holland tarafından Polisomnografi denilmiştir. Guilleminault gündüz aşırı uykuluğunun uyku apne sendromunda çok önemli yakınma ve patolojik bulgu olduğunu vurgulamıştır (6).

2.2. Uykunun Polisomnografi ile evrelendirilmesi

Uyku bozukluklarının tanısı için altın standart yöntem olan polisomnografi (PSG); uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyotta, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi olarak tanımlanabilir (8).

1968 yılında Rechtschaffen ve Kales'in editörlüklerini yaptığı 12 araştırmacı uyku

evrelerinin standart terminoloji, teknik ve skrlama el kitabını hazırlamışlardır. Uyku evrelemesi halen bu grubun belirlediği prensipler esas alınarak yapılmakta olup, bugüne kadar önemli bir değişiklik yapılmamıştır (4,9). Uyku evrelerini skorlayabilmek için polisomnografide hava akımı, oksijen satürasyonu, effort parametreleri, vücut pozisyonu, elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), ekstremit ve çene için elektromiyelogram (EMG) kanallarının kullanılması önerilir (8,10,11).

PSG uygulaması yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25 – 50 desibel), düşük ışık koşullarında kayıt yapabilen kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odanın boyutu 15 m2 den küçük olmamalı, ısı kontrolü ve havalandırma sistemi içeride yatan kişiyi rahatsız etmeyecek düzeyde, oda ışık düzeni ise tam karanlık sağlayabilecek durumda olmalıdır. Bu odaya yakın bir yerde kapalı devre kamera sisteminin monitörü ve cihazların teknisyen tarafından gece boyunca kumanda edildiği kontrol merkezi bulunmalıdır. Uyku bozuklukları merkezinin başında, uyku bozuklukları alanında eğitim almış bir tıp doktoru bulunur. (12)

2.3. Uyku ile ilgili bazı terminolojiler;

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

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

Uyku evrelerinin dağılımı;

NREM Evre 1 %2-5, NREM Evre 2 %45-55, NREM Evre 3 %20-25, REM %20-25'dir.

NREM evre1-2 yüzeysel uykudur, kolaylıkla uyandırılabilir. NREM evre 3 ise derin uykuyu gösterir. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında REM (paradoksal uyku) yoğunluğu daha fazladır (13)

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

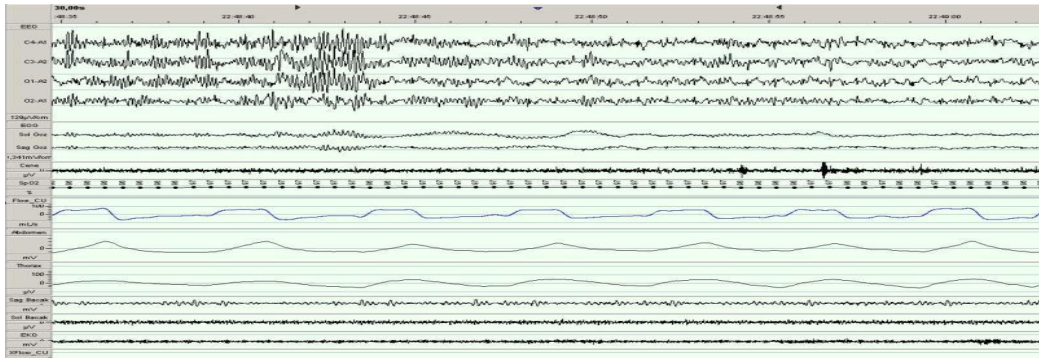
American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2007 yılında uyku ve ilişkili olayların skorlanması için bir uzlaş raporu hazırlamıştır. Buna göre uyku evrelemesinde kullanılan terminoloji; uyanıklık, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM evresi olarak tanımlanmıştır (10).

Uykunun değişik evrelerinde izlenen dalgaların özellikleri şöyledir:

Uyanıklık (W)

Beta aktivitesi: Frekansı 13-30 cps arasında değişen ve daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Trankilizan ve barbitürat kullananlarda daha fazla görülür. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir. (179)

Alfa aktivitesi: Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Yaşla birlikte frekansı azalır. Uykuda bu ritm tamamen kaybolur. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir. (179)



Şekil 1: alfa aktivitesi

Teta aktivitesi: En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 3-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır. Çocuklarda çok sık görülür. Hayvan çalışmaları beynin hipokampus kökenli olduğunu düşündürüyor. (125,126) Non REM Evre 1’de görülür. (179)

Uyku iğcikleri: Evre II’nin belirleyicisidir. Evre 1’den Evre 2’ye geçiş yaparken uyku derinliği arttıkça EEG’de bir dizi değişiklikler meydana gelir.

Evre 2 uykuda iki önemli belirteç K kompleksi ve uyku iğcikleridir. Uyku iğcikleri daha çok kısa patlamalar şeklinde hızlı aktivite gösterir. Frekansı 12-14 Hz arasında değişir. Talamusta oluşturulur ancak senkronizasyonunda serebral korteks major rol oynar ve yaygın talamik ve kortikal alanlar üzerinde hemen hemen eş zamanlı görünüm elde edilir, süresi 0.5-3 saniyedir. En yüksek amplitüd santral derivasyonlardan alınır (179)

GABAerjik talamik retiküler nükleer kompleksi rostral kutup dorsal talamik çekirdekleri ve serebral korteks kesildikten sonra bile ritmik spindle üretilebilir. Hedef talamokortikal sistemin retiküler nükleusla bağlantısı kesildikten sonra da spindle üretilebilmesinde talamik retiküler nükleus rol oynar. NonREM uyku sırasında talamik kapı kapalı olduğu halde, serebral kortekste ki nöronlar oldukça aktif durumdadır. Nöronal cevap uyku iğcikleri oluşumu sırasında ve sonrasında preogresif olarak artmakta.(125,126) Talamus, korteks ile bilgi akışını sağlayan önemli bir merkez olduğu için burada oluşan uyku iğciklerinin kortekse yansıyabilecek rahatsız edici uyaranları durdurduğu düşünülmektedir. (127) Fakat, araştırmacılar arasında iğciklerin oluşumu ve işlevi hakkında tam bir fikir birliği henüz oluşmamıştır.

Yaşın ilerlemesiyle, yaşam boyu var olan uyku iğciklerinin yoğunluklarında azalma, frekansında artma görülmektedir.(128) Kabul gören iki varsayım vardır. Birinci varsayıma göre iğcikler, motor çıkışın ve algı geçişlerinin bastırılması yoluyla uyku halinin sürdürülmesini sağlayan salınımlardır. İkinci varsayıma göre ise iğcikler, talamo-kortikal alanda önceki deneyimlerin bütünleştirilmesi için gereken işlevlerin bir araya getirilmesine yardımcı olur. Hipersomniyak ve insomniyak denekler üzerinde yapılan çalışmalar iğcik yoğunluklarının hastalığın türü ile bağlantılı olarak değiştiğini göstermekte ve iğciklerin uyku sürecini düzenleyici işlevinin olduğu bulgusunu kuvvetlendirmektedir.(129) İğciklerin geçici rejim özelliklerini ve arka plan EEG (elektroansefalografi) işaretlerine göre daha düşük genliklere sahip olmaları gözle ayırt edilmelerini ve ayırtmalarını

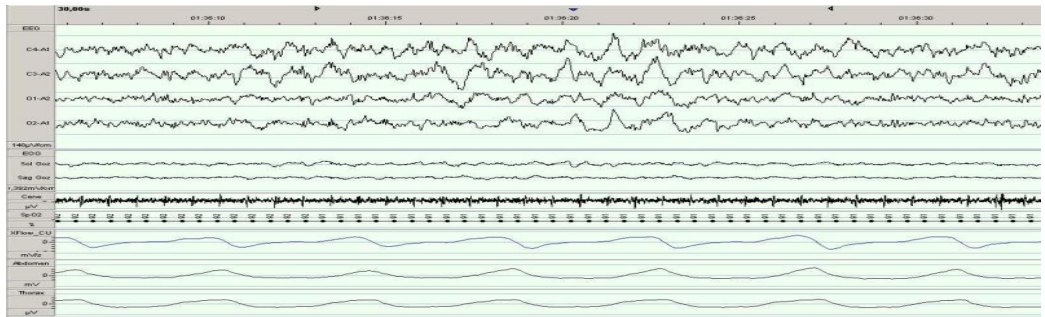
güçleştirir. İğciklerin otomatik sezimi ve dalga biçimlerinin analizi nesnel olarak değerlendirilebilmeleri için önemlidir. (129)

Evre 2 daha çok gece uyurken görülür. Son zamanlarda yapılan araştırmalar uyku iğciklerinin olduğu sırada bazı önemli beyin fonksiyonlarının yürütülmekte olduğunu gösterir. En büyük uyku iğcikleri non-REM başlangıcında ve sonunda oluşur. Uyku iğcikleri talamus, anterior singulat ve insular korteks ve superior temporal gyri alanlarında beyin aktivasyonu içerir. (124)

Yapılan bir çalışmada uyku iğciği sayısı uyuklayan katılımcılar tarafından daha fazla üretildiğini ve bu katılımcılarda daha fazla bir öğrenme gerçekleştiğini gösterdi. Ayrıca, en çok katılan beyin bölgelerinin hipokampus ve prefrontal korteks olduğu görüldü. Bunlar öğrenme için kritik olan alanlardır. Uyku süresinin azalması uyku iğciklerinin sayısının azalmasına neden olmakta ve bu da öğrenmenin azalmasına neden olabilmektedir.(124)

K kompleksi: K kompleksi çevresel uyarılara yanıt olarak arka planda sık sık meydana gelen büyük dalgalardır. Önce negatif ardından pozitif defleksiyondan oluşan keskin yavaş dalga şeklindedir. Amplitüd için belirlenmiş bir kriteri yoktur ancak en yüksek amplitüd fronral derivasyonlarda saptanır. Süresi en az 0.5 saniyedir. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır. Evre II'nin belirleyicisidir. Bir arousalın Kkompleksine eşlik eden arousal kabul edilebilmesi için, arousalın K kompleksinin bitiminden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gerekir. (179)

Delta aktivitesi: Frekansı 0.5-2 Hz arasındadır. Amplitüdü 75 mV'dan büyüktür. Daha çok frontal bölgeden kaynaklanır. Uykuda, süt çocuğunda ve çok ağır organik beyin hastalıklarında ortaya çıkar. Non-REM Evre 3 'te görülür.



Şekil 2: delta dalgası

Şekil 3:vertex dalgası

Testere dişi dalgası: Düşük-orta amplitüdlü, en yüksek amplitüdü santral bilgeden kaydedilen 2-6 Hz' lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi gibi görünüm veren dalgalardır. (10,11,179) Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik eder. (179)

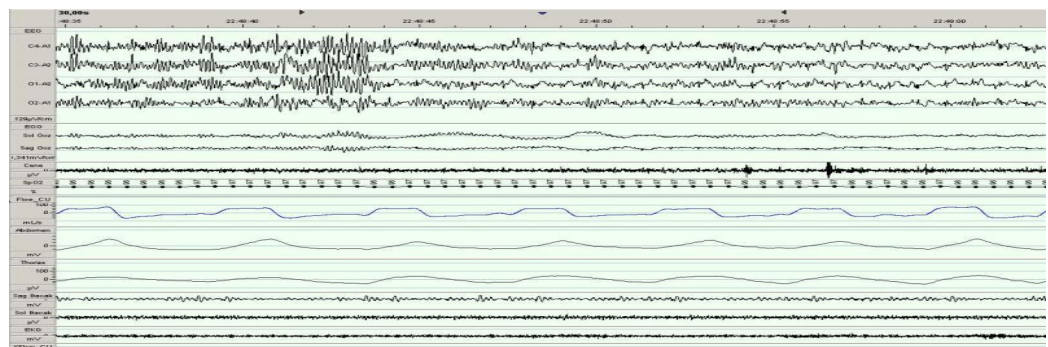
2.3.1.Uyku Evreleri : Uyanıklık, NREM evre 1, NREM evre 2, NREM evre 3 ve REM evresinin PSG’de görünüşleri.

1-Uyanıklık;

EEG: Alfa aktivitesi (gözler kapalı) , karışık frekanslı aktivite (gözler açık) ya da her iki birden izlenir. Epoğun yarısından fazlası alfa aktivitesidir.

EOG: Yavaş veya hızlı istemli göz hareketleri ya da göz kırpmaları izlenir.

EMG: Orta-yüksek voltajda aktivite izlenir



Şekil 4: Uyanıklık; alfa ritmi, okuyucu göz hareketleri, hızlı göz hareketleri, göz kırpma.
NREM: Üç evreden oluşur.

2-NREM Evre 1;

Tipik olarak uyanıklıktan herhangi bir uyku evresine geçiş aşamasıdır.

EEG: Düşük voltajda karışık frekanslı aktiviteden oluşur. Teta aktivitesi baskın durumdadır, alfa aktivitesi azalmıştır. Verteks dalgaları izlenebilir (gecenin başlangıcında).

EOG: Yavaş göz hareketleri söz konusudur.

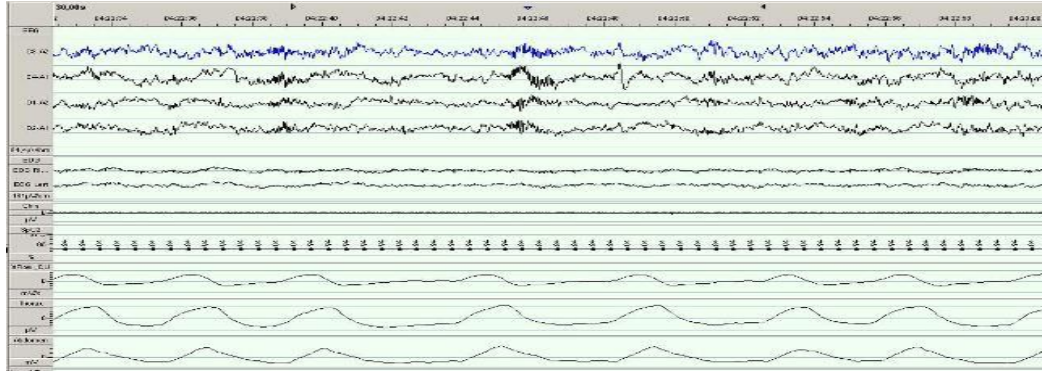
EMG: Uyanıklığa göre tonus azalmış olabilir.

3-NREM Evre 2;

EEG: Arka planda teta aktivitesi varken, uyku iğcikleri ve K kompleksleri izlenmeye başlar. Delta aktivitesi de vardır ancak epğun %20'sinden daha az bir kısmıdır.

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

EMG: Kısmen tonus azalmış olabilir.



Şekil 5: NREM Evre 2; K kompleksi ve uyku iğciği mevcuttur.

4-NREM Evre 3;

EEG: Arka planda karışık frekanslı aktivite varken, epkün %20-50'sini delta aktivitesi oluşturur. Uyku iğcikleri ve k kompleksleri izlenir

EOG: EEG'deki delta aktivitesinin yansıması izlenir.

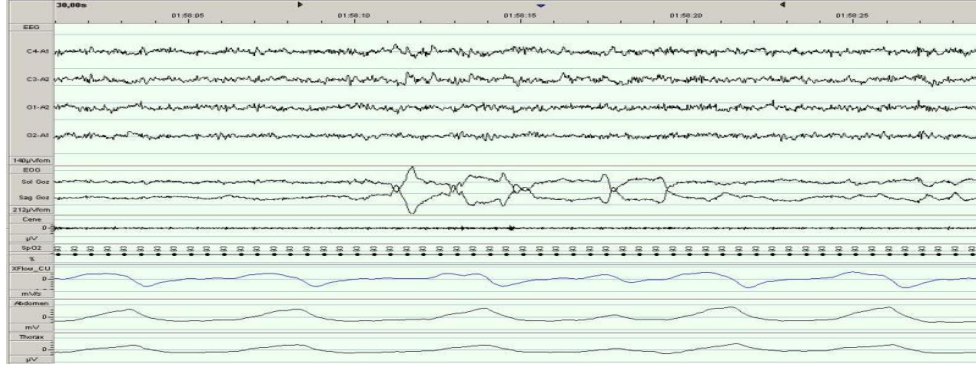
EMG: Tonus evre 2'ye göre biraz daha azalmış olabilir.

5-REM;

EEG: Arka planda düşük voltajlı karışık frekanslı aktivite izlenir. Alfa aktivitesinin izlenmesi de söz konusudur. Testere dişi dalgalar görülür.

EOG: Hızlı göz hareketleri izlenir.

EMG: Tonus en düşük düzeydedir. Geçici kas aktivitesi izlenir.



Şekil 6: REM dönemi; Düşük amplitüd, karışık frekanslı EEG, düşük çene EMG, hızlı göz hareketi vardır.(10,11)

2.3.2Uyku esnasında fizyolojik ve patofizyolojik değişiklikler

Üst solunum yolunun açıklığı, intraluminal basınç ve üst hava yollarını çevreleyen yumuşak doku direnci arasındaki ilişkiye bağlıdır. Çevre dokunun direncinde kas tonusu en önemlidir. Uykuda yerçekimi etkisiyle hava yolu kapanmaya eğilimlidir. Özellikle sırtüstü yatış pozisyonunda kaslar hipotoniktir, mandibula geriye doğru yer alır, dil ve küçük dil farenks arka duvarına yaklaşır. Nefes alma sırasında oluşan negatif basıncın da eklenmesiyle üst solunum yolu kanalı daralır (14).

2.4. Uykuda solunum bozuklukları ve PSG ile tanımlanması

Uykuda solunum bozuklukları, uyku sırasında solunum paternindeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolardır. (2) Uyku ilişkili solunum bozuklukları uluslararası dernekler tarafından Obstrüktif Uyku Apnesi (OSAS) ve solunum kontrol bozukluğu olan; santral uyku Apne Sendromu (CSAS) ve Cheyne–Stokes Solunumu (CSR) olarak sınıflandırılır. (20) Uyku solunum bozukluğunun iki temel mekanizması vardır; üst hava yolu darlığı ve solunum kontrolün nöral disfonksiyonudur. Obstrüktif uyku apne sendromuna; üst hava yolunun tıkanması neden olurken santral uyku apne sendromuna; santral sinir sisteminden solunum kaslarına giden uyarının azalması neden olur ve CSAS, OSAS'dan daha az görülür (17,20,22).

Apne ve hipopne gelişiminde üst hava yolu anatomisi, üst hava yolu dilatör kasların intrafaringeal negatif basınç ve uyku sırasındaki karbondioksit artışına yanıtı, arousal başlangıcında solunum stimülasyonu ve solunum kontrol değişkenliği rol oynar (17,23,24). American Academy of Sleep Medicine 2005 yılında uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasını yenilemiştir.

Tablo 1:

International Classification of Sleep Disorders-2 (ICSD-2) sınıflaması 2005 yılında uykuda bozukluklarını 8 ana grupta toplamıştır
1-İnsomnialar
2-Uykuya bağlı solunum hastalıkları
3-Solunumsal bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4-Uykunun sirkadien ritim bozuklukları
5-Parasomniler
6-Uykuya bağlı hareket bozuklukları
7-İzole semptomlar, görünüş olarak normal varyantlar ve çözümlenemeyen konular
8-Diğer uyku hastalıkları (5,25)

Tablo 2:

ICDS-2 uykuya bağlı solunum hastalıklarını 4 ana grupta tanımladı;
1-Santral Uyku Apne Sendromları
* Primer Santral Uyku Apnesi
* Cheyne-Stokes Solunumuna bağlı santral uyku apnesi
* Yüksek irtifada periyodik solunuma bağlı santral uyku apnesi
* Medikal sorunlara bağlı diğer santral uyku apnesi (Cheyne-Stokes ya da yüksek İrtifa dışındaki hastalıklara bağlı)
* İlaçlara bağlı Santral Uyku Apnesi
* Primer infant Santral Uyku Apnesi
2- Obstrüktif Uyku Apne Sendromları (OSAS)
*Erişkin obstrüktif uyku apnesi
*Çocukluk uyku apnesi
3-Uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar
* Uykuya bağlı nonobstrüktif alveolar hipoventilasyon
* Konjenital santral alveolar hipoventilasyon
* Pulmoner parankim ve vasküler patolojilere bağlı uyku hipoventilasyonu
* Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku hipoventilasyonu
* Nöromusküler ya da göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku hipoventilasyonu
4- Diğer uyku ile ilişkili solunum bozuklukları (5, 26, 27)

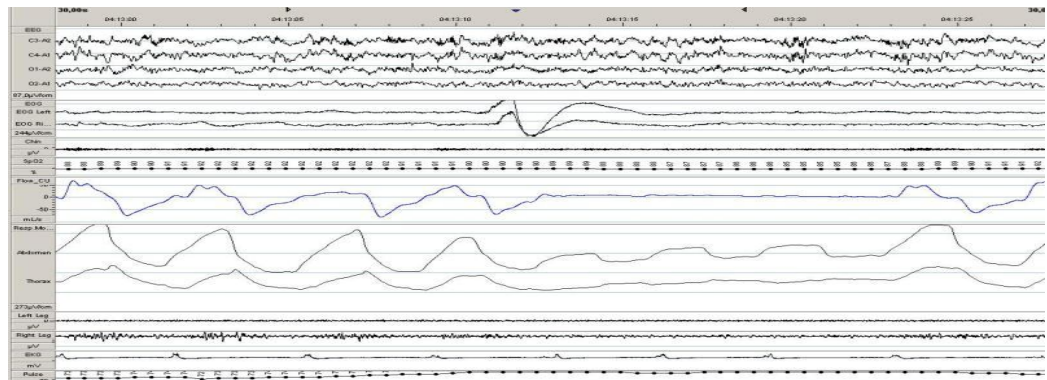
Tablo 3:

Pratik Sınıflama ICD-2 2005;
Basit horlama; Uyku solunum bozukluklarının (USB) 7.grubu olan izole semptomlar içinde horlama olarak sınıflandırılmıştır
Üst solunum yolu rezistansı sendromu; varlığı tartışmalıdır. OSAS'ın bir paterni olarak tarif edilmiştir.
Obstrüktif uyku apne sendromu; USB'nin 2. Başlığı.
Santral uyku apne sendromu; USB'nin 1. Başlığı.
Overlap sendromu; Pulmoner parankim ve vasküler patolojilere bağlı uyku hipoventilasyonu , alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku hipoventilasyonu alt başlıkları olarak sınıflandırılmıştır.
Obesite hipoventilasyon sendromu; Nöromusküler ya da göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku hipoventilasyonu alt başlığı olarak sınıflanmıştır (2).

Polisomnografi ile OSAS ve CSAS tanısı;

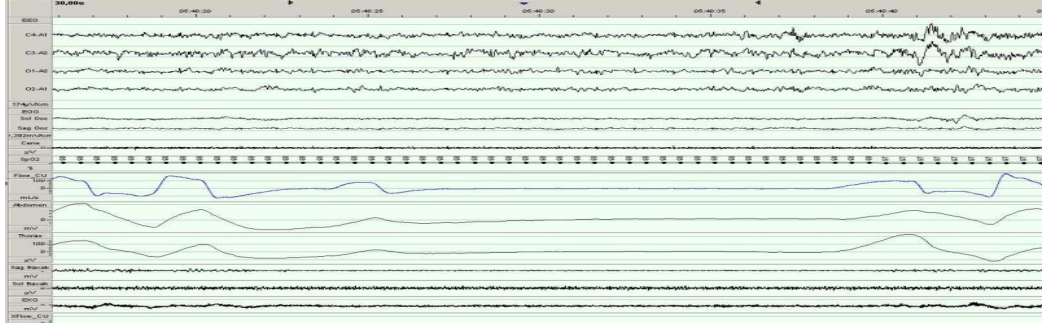
Apne: Oro-nazal hava akımında 10 saniyeden daha fazla süren %90 ya da daha fazla azalma olmasıdır.

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



Şekil 7: PSG' de obstrüktif apne.

Santral Apne; Hava akımının en az 10 saniye süreyle bazal değerin % 90 ve daha altına düşmesiyle birlikte torakal ve abdominal solunum çabasının da olmaması (veya % 20 bazal değerin altına düşmesi) dir.



Şekil 8: PSG’de santral apne.

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

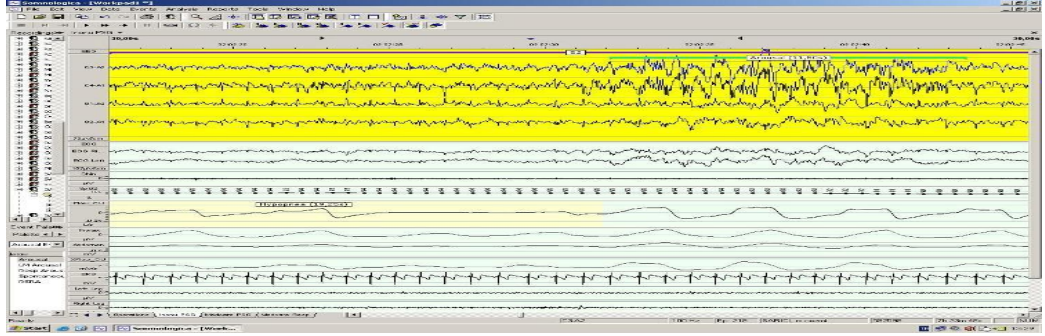
Hipopne; Hava akımında en az 10 saniye süren %50 den fazla azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda %3 azalma ya da en az %30 luk düşme ile beraber oksijen satürasyonunda %4 azalma olmasıdır.(34)

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

Apne indexi: Uykunun her saati başına apne epizotlarının 5 ya da daha fazla olması.

Respiratory Arousal Index (RDI): Uykunun her saati başına apne, hipopne ve solunum işi ilişkili uyanmalar.

Arousal: Uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.



Şekil 9 :arousal

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

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

Cheyne-Stokes solunumu: En az 3 siklus boyunca siklik kreşendo-dekreşendo solunum paterni ile birlikte ya bu olay en az 10 dakika sürmeli yada birlikte uyku saati başına en az 5 santral apne ve hipopnenin varlığı ile karakterize durumdur.(2,9,20,23,28-30).

Kompleks Uyku Apne Sendromu (CompSAS): Son yıllarda yayınlanan çalışmalarda CPAP tedavisi sonrası izlenen hastalarda CPAP tedavisi ile birlikte obstrüktif apne-hipopneler kontrol edilmesine karşın santral apne indeksi 5 veya üstünde olan veya belirgin Cheyne-Stokes solunumu (CSR) olan hastalar CompSAS olarak kabul edilmiştir (23, 28, 29,32,33).

2.5 OSAS tarihçe,epidemiyoloji,tanımı, patogenezi ve risk faktörler

2.5.1. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)

OSAS uyku esnasında tekrarlayıcı tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.(45)

2.5.2.Tarihçe

Uyku apnesinin batı literatüründe ilk yer alışı 1666'da Aelinaus Yazıtları'ndadır. Obezite ve hipersomni ilişkisi ise Charles Dickens'ın 1837'de yazdığı ünlü romanı, "Pickwick Yazıları"ndaki şişman "Joe" tiplemesinde dikkat çekmektedir. "Pickwick sendromu" terimini ilk kez Osler, 1919'da kullanmaya başlamıştır.

Elektroensefalografinin 1959'da Berger tarafından kullanılmaya başlanmasıyla beraber uykunun kompleks bir aktivite olduğu ve uyanıklık ile uyku arasında farklar bulunduğu anlaşılmıştır. Elektrokülografinin kullanılmasıyla yavaş ve hızlı göz hareketleri tanımlanmış, REM fazı sırasında; rüya görme, solunumsal ve kardiyovasküler fenomenlerin farkına varılmıştır (36). Burwell ve ark. 1956'da, "Pickwick sendromu" ile obezite, aşırı uykululuk ve solunum sorunlarının ilişkili olduğunu tanımlamıştır (37). Pickwick sendromlu hastalarda uykuda solunum monitorizasyonu ile ilgili ilk yazılar 1965'de Fransa'dan Gastaut, Tassinari, Duran ve Almanya'dan Jung, Kuhlo tarafından yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda soluk hava akımının tekrarlanan epizodlarla azalması ya da durması, "uyku apnesi" olarak tanımlanmış ve oksijen desatürasyonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Önceleri uyku apnesinin sadece Pickwick morfolojisi olan hastalarda görüleceği düşünülmüş, fakat daha sonra bu özellikleri olmayan kişilerde de görülebileceği anlaşılmıştır (35,38).

Türkiye'de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış tarafından yapılmıştır. (39) Uyku apne sendromu ilk zamanlar trakeostomi ile tedavi edilmekteydi. (40) Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invaziv olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir. (41)

2.5.3. Epidemiyoloji

OSAS, uyku sırasında hava akımının tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden oldukça sık rastlanan bir tablodur. Günümüzde OSAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1.2–2.5 ve erkekte %1–5 olarak kabul edilmektedir. Bugüne dek, epidemiyolojik açıdan yapılan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30 ile 60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu PSG ile değerlendirilmiş;

erkeklerde %24, kadında %9 oranında obstrüktif uyku apne sendromu tespit edilmiştir. Bu grupta gündüz aşırı uykululuk sırasıyla %22 ve %17, OSAS prevalansı da erkeklerde %4, kadında %2 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek prevalans 45–64 yaşları arasında %4.7 olarak saptanmış, 64 yaş ve üzerinde ise %1.7 olarak bulunmuştur. 282 kişinin 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde AHI ortalaması 2.6' dan 5.2'ye çıkmıştır. Artış cinsiyetle ilişkisiz; habitüel horlama, yaş ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (42). 1993 yılında Young ve ark çalışmasında orta yaşta bayanlarda ve erkeklerde apne- hipopne indeksi (AHI) ≥ 5 ve gündüz uykululuk hali ile tanımlanan OSAS prevalansı sırasıyla % 2 ve % 4 oranında tespit edilmiştir. 30-60 yaş arası habitüel horlaması olan 1490 katılımcı 4 yıllık süreçte uyku laboratuvarında çalışmaya alınmıştır. Erkeklerin % 24'ünde ve kadınların % 9'unda AHI ≥ 5 olarak; erkeklerin % 9' unda ve kadınların % 4 ünde AHI ≥ 15 olarak tespit edilmiştir.(44)

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

2.5.4. Fiziopatoloji

OSAS oluşum mekanizmaları halen tam anlamı ile anlaşılamamıştır. Genellikle kabul gören, ÜSY'nun açıklığı ve stabilitesinin inspirasyon sırasında ritmik olarak aktive olan orofarengial dilatör ve abdüktör kasların aktivitesine bağlı olduğudur. Bu kasların oluşturduğu kuvvet ÜSY'da belirli bir alana uygulandığında ÜSY'nu kollebe etmekte, diyafram, interkostal kaslar tarafından oluşturulan negatif basınçla bu kollaps aşılmaya çalışılmaktadır.(47)

Uyku apne sendromundaki tekrarlayıcı tıkanmaların en sık yeri farenkstir.

Farenkstekki obstrüksiyona neden olan 3 temel fiziopatolojik faktör:

- 1.Farenks bölgesindeki kasların tonusunun uyku sırasında azalması veya kaybolması,
- 2.İnspirasyon sırasında oluşan intratorasik negatif basınç (Bernoulli fenomeni)
- 3.Üst solunum yolundaki anatomik değişikliklerdir.(48)

Farenks, kemik ve kartilaj yapısı içermeyen 20'den fazla karmaşık kas yapısı ile ÜSY'nın kollabe olmaya en eğilimli bölümüdür. İnspirasyon sırasında akciğerlerin genişlemesi ile beraber artan negatif hava yolu basıncı, farenksin kollapsını uyku sırasında kolaylaştırmaktadır.(49)

Uyku sırasında 5, 9, 10 ve 12. kranial sinirler ile motor korteks – talamus gibi üst yapılardan gelen farenks kaslarını inerve eden desenden motor uyarıların azaldığı ve farenks kas yapısının EMG aktivitesinde düşüklük olduğu gösterilmiştir. OSAS'ı olmayan hastalarda uyku sırasındaki nöronal uyarılardaki azalmanın etkisi minimal olurken, duyarlı bireylerde inspiryum sırasındaki artan negatif basıncın etkisini yenmek için gereken farenks dilatör kas tonusu sağlanamamaktadır. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastaların ÜSY kas aktivitesi, kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Dar olan farenksi açık tutmaya çalışmak ya da azalmış kas kontraksiyonlarını oluşturmak için bunun bir telafi mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu hastaların uzun süredir horlayan hastalardan oluştuğu düşünülerek, horlama sonucu ÜSY'nda oluşan devamlı titreşimlerin bu dokularda nöropatolojiye yol açtığı, horlayan hem hayvan hem de insanlardan alınan kas -sinir liflerinde hasar ve motor nöronda hızlı kapanan tip 2 fiberlerde artış histopatolojik olarak gösterilmiştir. Oluşan motor nöron hasarı sonucu OSAS'ın ortaya çıktığı öne sürülmektedir.

Farenks açıklığını sağlayan dilatör kas refleksi başlıca transmural negatif basınç artışına, soğuk havaya, kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselme ve parsiyel oksijen basıncındaki düşmeye duyarlıdır. Uyku sırasında bu reflekslerde azalma olurken özellikle OSAS'lı hastalarda transmural negatif basınç ve kandaki parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmeye karşın daha belirgin duyarsızlaşma tespit edilmiştir.

ÜSY'undaki direnç artışı ile zamanla kaslarda yorgunluk ve telafi olarak kas hipertrofisi gelişebilmekte, böylece hem anatomik hem de nörolojik faktörler etiyolojide beraber rol oynamaktadır. Yapılan görüntüleme çalışmaları anatomik olarak OSAS'lı hastaların uvula ve hipoglossus kasında hipertrofi bulmuştur, ancak bunun neden değil sonuçta olabileceği unutulmamalıdır.(50)

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalar normal kişilere göre daha küçük ve daha kolay kollabe olma eğiliminde olan bir hava yoluna sahiptir. Ödem, obezite, genetiği içeren çok sayıda faktör ÜSY anatomisini değiştirirken, pek çok anatomik risk faktörü de OSAS

patogenezinde direkt rol oynar. Ayrıca, uykuda dilatör kas aktivitesindeki azalmayı içeren nöromusküler fonksiyonlardaki sorunlar, düşük arousal eşiğini içeren solunum kontrol instabilitesi de OSAS patogenezinde değişen derecelerde rol almaktadır.(179)

2.6. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) Tanı Kriterleri:

OSAS tanısı için aşağıdaki kriterlerin varlığı gerekir (A+B ve D veya C ve D)

A. Hasta şu durumlardan en az birisini belirtmelidir:

- Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk yakınmaları
- Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
- Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi

B. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:

- Bir saatlik uykuda polisomnografik olarak 5 veya daha fazla başka nedenle açıklanamayan skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA (arousal ile ilişkili solunum olayı)) olması
- Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

C. PSG (polisomnografi)de aşağıdakilerin gösterilmesi:

- Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne, RERA) olması
- Her solunum olayında, solunum çabası saptanmalıdır (RERA).

D. Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

Tablo 4. Osas Ciddiyet Skorlaması

AHI	<5	Normal
	5-15	Hafif
	16-30	Orta
	>30	Ağır

2.7. OSAS'ın Klinik Özellikleri

Tablo 5:

Majör Semptomlar:
1. Horlama
2. Tanıklı apne
3. Gündüz aşırı uykululuk hali

Horlama: Uyku esnasında yumuşak damağın vibrasyonu sonucu oluşan sesin orofarengeal pasajdan geçmesi ile oluşmaktadır. OSAS'ın en erken ve en sık semptomudur. Horlaması olan kişilerin %35'inde apne, apne tespit edilen olguların ise %75'inde horlama tespit edilmiştir.(52) Horlama uyku apneli hastalarda sık görülür ve yokluğu OSAS gelişimini azaltır. Birçok hasta horlamalarını küçümsediği akılda tutulmalıdır. Bazı çalışmalar gürültülü horlamanın istatistiksel olarak uyku apnesi ve horlama birlikteliğini 7 kat artırdığı göstermiştir.(53)

Tanıklı Apne: Hastanın yakınları tarafından fark edilen ve hastanın hekime başvurmasını sağlayan semptomdur. Apne epizotları genelde 10 - 60 saniye arasındadır, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta yakınları, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Yapılan bir çalışmada tanıklı apnenin, horlamaya göre OSAS'ın daha iyi bir belirleyicisi olduğu görüldü.(54)

Klinik olarak OSAS şüphesi bulunan ve BMI >35 olan 99 morbid obez hastanın katıldığı bir çalışmada AHI'nin tek prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır.(55)

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Gündüz aşırı uykuluk hali olanlarda OSAS prevalansı erkeklerde % 84, kadınlarda % 60 olarak tespit edilmiştir.(56) Uyku apneli hastalarda gündüz uykululuk hali epidemiyolojik çalışmalarda % 38-73 arasında bulunmuştur.(57)

Diğer semptomlar: Nokturnal aritmi, atipik göğüs ağrısı, uykuda boğulma hissi ile uyanma ve nefes darlığı, sabah baş ağrıları, yorgun uyanma, depresyon, gece terlemeleri, noktürnal öksürük, reflü, noktüri, libido azalması, ağız kuruluğu sayılabilir. Uyku apneli hastalarda gece noktüri şikayeti retrospektif bir çalışmada % 49 olarak tespit edilmiştir.(58)

2.8. OSAS'a eğilimi artıran faktörler:

I. Yaş:

Yaşla beraber OSAS prevalansı artmaktadır.Çocukluk çağında tonsiller hipertrofi veya çene anomalilerine bağlı olarak ve 45–65 yaşları arasında görülme sıklığı artar.

II. Cinsiyet:

Genel popülasyonda OSAS'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak saptanmıştır. Bu farklılığın; yağ dokusu dağılımı, üst hava yolları anatomisi ve kas fonksiyonu, ventilasyon kontrolü, seks hormonlarının etkisi ve leptin düzeylerine bağlanmaktadır.(59) Hormonların etkisi açısından incelendiğinde hormon replasman tedavisi almayan kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuğun ortadan kalktığı görülmüştür.(60) Erkeklerin farenks uzunluğunun fazla olması apne riskini artırmaktadır.(51)

III. Obezite:

Beden kitle indeksinde (BKI)'de 1 birimlik artış OSAS riskinde 4 katlık artış yapmaktadır.Yine kiloda % 10 artış OSAS gelişimi için 6 kat artışa yol açmaktadır.(61) Kilonun vücutta dağılımı önemlidir. Bu nedenle, santral obezite ile OSAS birlikteliğine parafaringeal yağ dokusu artışına bağlı olarak uyku apnesinin daha fazla geliştiği düşünülmüştür (62).

IV. Sigara ve Alkol:

Wetter yaptığı çalışmada sigara içicilerinde 3 kat daha fazla OSAS riski olduğunu tespit etmiştir(63). Deneysel çalışmalara alkolün AHI'yi artırdığını göstermiştir. Uyumaya yakın alkol alımının, uykudaki apne sıklığı ve sayısını artırdığı tespit edilmişse de alkolün uyku üzerindeki uzun dönem etkileri halen bilinmemektedir (64)

V. Anatomik Faktörler

Boyun Çapı, OSAS için en güçlü belirleyici antropometrik ölçümlerden biridir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (45).

VI. Mekanik Faktörler

Supin pozisyonda orofaringial alanın % 29 oranında daraldığı tespit edilmiştir. OSAS hastalarında supin pozisyona göre lateral pozisyonda yatmakla AHI yada RDI ölçümlerinde % 40-50 oranında azalma tespit edilmiştir (46).

2.9.FİZİK MUAYENE

Fizik muayenede OSAS'ın kesin tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak üst solunum yolu anormalliklerinin, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkla birlikte görülmesi nedeniyle, olgunun multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi gereklidir (65). Hastaların tümüne mutlaka ayrıntılı bir kulak burun boğaz (KBB) bakısı yapılmalıdır (66). Fizik incelemede üst havayolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi; büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula; küçük bir orofarengeal orifis, retrognati, v.b) araştırılmalıdır (67). Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda, dil ve oral kavite ilişkisine dayanan ve zor endotrakeal entübasyon ihtimalini belirlemek için Mallampati sınıflaması önerilmiştir. Friedman ise dilin ağız içindeyken uykudaki nötral pozisyonuna daha yakın olduğunu düşünerek Mallampati sınıflamasını modifiye etmiştir (tablo 6) (68)

Tablo 6: Modifiye Mallampati Skorlaması

Grade 1: Yumuşak damak,uvula,palikalar ve tonsiller rahatça görülür.
Grade 2:Yumuşak damak,uvula,palikalar ve tonsillerin üst kutbu görülür.
Grade 3:Yalnızca yumuşak damağın bir kısmı görülebilmektedir.
Grade 4:Yalnızca sert damak görülebilmektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromunun bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır.

Tablo 7. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilişkili hastalıklar (63, 69)

Uzmanlık alanı	İlişkili durumlar ve hastalıklar
Kardiyoloji	Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, aritmi, sol ventrikül hipertrofisi
Göğüs Hastalıkları	Pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, solunum yetmezliği
Nöroloji	İnme, epilepsi, kognitif disfonksiyon, başağrısı
Endokrinoloji	DM, insülin direnci, metabolik sendrom, hipotiroidizm, akromegali
Gastroenteroloji	Gastroözefageal reflü
Hematoloji	Polisitemi
Üroloji	Nöktüri, enürezis, impotans, libido azalması, erektil disfonksiyon
Psikiyatri	Depresyon, anksiyete, gündüz uykululuğu
Kulak-Burun-Bogaz	Burun tıkanıklığı,adenotonsiller hipertrofi ve diğer ÜSYE obstrüksiyonları
Diş Hekimliği	Retrognati, mikrognati
Anesteziyoloji	Zor entübasyon, postoperatif uzamış apneik epizodlar

Kısaltmalar: ÜSY= Üst solunum yolu, DM= Diyabetes mellitus

2.10.TANI YÖNTEMLERİ

2.10.1.Radyolojik Tanı Yöntemleri:

Radyolojik tanı yöntemleri, OSAS'ta anatomik görüntüleme yanı sıra üst havayolunun fonksiyonel değişimlerini ortaya koyarak hastalığın fizyopatolojisinin anlaşılmasında önemli rol oynamaktadır. Ayrıca hastalarda üst havayolundaki daralmanın yerinin ve derecesinin belirlenmesi tedavide izlenecek yolun planlanması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

2.10.2.Sefalometrik inceleme: Lateral baş-boyun grafisinin standardize edilmiş şeklidir. Obstrüktif uyku apne sendromu etiyolojisinde önemli yer tutan kraniyofasiyal anomalilerin incelenmesinde önemlidir. Film bas nötr pozisyonda, dişler oklüze, dil dişlere dokunur haldeyken ve ekspiryum sırasında çekilmelidir. Başın nötr pozisyonu dış kantustan tragusa çizilen hayali çizginin (Frankfurt düzlemi) yere paralel olması ile sağlanabilir. Grafi elde edildikten sonra anatomik referans noktaları arasındaki mesafeler ve açılar ölçülerek analiz tamamlanır. (69,70) Sefalometrik analizler ucuz ve kolay ulaşılabilir olmaları yanı sıra bazı kısıtlılıklara sahiptir. En önemli sorun, yatar pozisyonda ortaya çıkan patolojilerin ayakta ve oturur pozisyonda incelenmesidir.

2.10.3.Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme: Bilgisayarlı tomografi (BT), üst havayolunun incelenmesinde oldukça yararlıdır. Dinamik BT çalışmalarında, retropalatal bölgenin, uyku apneli hastalarda primer daralma bölgesi olduğu saptanmıştır (71,72).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, üst havayolunu oluşturan yumuşak dokuların değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir(73). Tekrarlanan MR'lar ile üst havayolundaki daralmaların lokalizasyonunun uyku ve uyanıklık dönemlerinde değiştiği gösterilmiştir (73). Son yıllarda yapılan çalışmalarda "Sine MR" tekniği kullanılarak üst havayollarındaki hareketler, kollaps ve değişen hacimler ölçülerek fonksiyonel bozuklukların tanımlanması mümkün olmuştur. (74)

2.10.4.Endoskopik Tanı:

Nazofarengolarinoskopi ile nazal giristen itibaren nazal mukoza, konkalar, nazofarenks, yumusak damak dorsal yüzü, lateral faringeal duvarlar, orofarenks, hipofarenks, dil kökü, supraglottik ve glottik bölge endoskopik olarak incelenir. Bu muayene sırasında nazal ve nazofaringeal obstrüksiyonların yanı sıra dil, tonsil ve yumusak damak hipertrofileri tespit edilebilir. Endoskopik muayenenin OSAS düşünülen hastalarda yatar pozisyonda yapılması anatomik darlık bölgelerinin tespiti için daha uygundur.

Negatif intralüminal basınç esnasında üst havayolu çapının değerlendirilmesi OSAS'lı hastalarda üst havayolu kapanmasının patofizyolojisinin anlaşılması için önemlidir. Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapılması), üst havayolunda kollapsa neden olarak uykuda oluşan apneyi taklit eder. Bu nedenle, OSAS'lı hastalarda üst havayolunun kollabe olmaya yatkınlık derecesini ve kollapsın meydana geldiği yeri tespit etmek için Müller manevrası ile endoskopi yapılmalıdır (75).

2.10.5.Yardımcı Tanı Yöntemleri:

Obstrüktif uyku apne sendromu düşünülen olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo 8) (76).

Tablo 8. Yardımcı tanı yöntemleri

Akciger grafisi
Solunum fonksiyon testi
Arteriyel kan gazı
Kan ve idrar tetkikleri
Elektrokardiyografi, ekokardiyografi
Yasam kalitesi anketleri
Gündüz uykululuğunun değerlendirilmesi

Hastalara polisomnografik inceleme öncesi;

- Ekokardiyografi ve elektrokardiyografi (kardiyak patolojilerinin varlığını göstermekte)
- Tam kan sayımı (polisitemi varlığı için)
- Arteriyel kan gazı analizi (gündüz oksijenizasyonu ve alveoler ventilasyonu saptamada)
- Akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri (ek solunum hastalıklarının göstergesi olarak) yapılabilir.
- Hipotalamus ve hipofiz hormon testleri istenebilir (Klinik şüphe varsa OSAS’a neden olabilecek endokrin hastalıklarını (hipotiroidi, akromegali,obezite gibi) ve komplikasyonları belirlemede)(77).

Gündüz uykululuğunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan, Türkçe validasyonu yapılmış olan “Epworth Uykululuk Ölçeği” (Epworth Sleepiness Scale)’dir. Toplam sekiz durum tarif etmekte ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenmektedir. Her bir durum için en yüksek puan 3 olup 10 puanın üstü aşırı gündüz uykululuğu olarak kabul edilmektedir (Tablo 9) (78).

Tablo 9: Epworth uykululuk ölçeği

EPWORTH UYKULULUK ÖLÇEĞİ				
Otururken ve okurken	0	1	2	3
Oturmuş televizyon seyredirken	0	1	2	3
Toplum içinde aktif olmadan otururken (Ör:sinema)	0	1	2	3
Arabada yolcu olarak en az bir saatlik aralıksız seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra şartlar uygun olup uzandığınızda	0	1	2	3
Otururken birisiyle konuşurken	0	1	2	3
Alkolsüz yemek sonrası sakın otururken	0	1	2	3
Trafik birkaç dakika durduğunda araba beklerken	0	1	2	3
1:Hiçbir zaman uyuklamadım ve uyumadım				
2:Bazen uyuklarım veya uyurum				
3.Genellikle uyuklarım veya uyurum				

İkinci bir test Stanford uykululuk ölçeğidir. Gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir. (180) (en hafif 1 ,en ağır 7)

1. Aktif ve sürekli uyanık hissetmek
2. Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil,işe konsantre olabiliyor
3. Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil
4. Bazen dalgın
5. Dalgın ve hareketleri yavaşlamış
6. Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor
7. Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gibi

Diğer anketler ise; Pittsburg uyku kalitesi ölçeği, Berlin anketi, STOP ve STOP- BANG anketleridir

2.10.6.Polisomnografik (PSG) İnceleme:

Polisomnografik inceleme, OSAS'ta en önemli tanı yöntemidir.



Resim 1:Bu resim hastamız M.A.'dan izin alınarak kullanılmıştır.

Tablo 10:

Polisomnografik inceleme parametreleri:
1- REM uyku dönemini saptamak için elektrookülogram (EOG)
2- Nokturnal myoklonileri saptamak için anterior tibial kasın elektromiyogram (EMG) ile incelenmesi
3- Submental EMG
4- Kardiyak ritm bozukluklarını saptamak için elektrokardiyogram (EKG)
5- Uyku dönemlerini saptamak için elektroensefalogram (EEG)
6- Oksijen saturasyonunu saptamak için pulse oksimetri
7- Ağıza ve/veya burun ucuna yerleştirilen ısıya duyarlı termistörler ile semikantitatif olarak veya buruna takılan nazal kanülle oro-nazal hava akımı
8- Abdomen ve göğüs duvarı hareketlerinin incelenmesi
9- Uyku pozisyonunu saptamak için pozisyon sensörü

Standart bir polisomnografi kaydında en az 16 kanal kullanılmakta ve kayıt hızı tetkik özelliğine göre 10-30 mm/sn arasında değişmektedir.

Elektrotların yerleştirilmesi: Uyku fazlarının saptanmasında kullanılan EEG elektrotları uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilir, F4-M1, C4-M1, O2-M1 ve yedek olarak da F3-M2, C3-M2, O1-M2 derivasyonları kullanılır (79, 80). Non-REM ve REM fazlarının ayırdedilmesinde göz küresi hareketlerinden faydalanılır.

Çene EMG'si, REM'deki kas atonisini belirlemekte kullanılmakla birlikte, horlama veya uyku ve uyanıklık reaksiyonlarına eslik eden kas tonusu artışlarını kaydetmemizi sağlar. Ekstremiteler (bacak) hareketlerinin kaydında sağ ve sol tibialis kasları üzerine yerleştirilen yüzeyel EMG elektrotları kullanılır.

Uyku 30 sn'lik epoklar halinde ve Rechtschaffen-Kales veya "American Academy of Sleep Medicine" (AASM) kriterlerine göre analiz edilir (81).

Solunum parametrelerin ölçümleri için elektrotların yerleştirilmesi:

Harekete duyarlı sensör taşıyan kemer, toraks için sternum ortasından, abdomen için ise göbeğin hemen üstünden bağlanır. Horlama kaydı için trakea üstüne (sternumun juguler noktası üstü) mikrofon konur. (179)

Obstrüktif apnede oro-nazal hava akımının 10 sn kesilmesine rağmen torakal ve abdominal giderek artan amplitüde bir solunum eforu vardır.

Hipopnede ise en az 10 sn süreyle oro-nazal hava akımında son 2 dakikadaki ventilasyon amplitüdü yaklaşık %30 kadar azalır ve oksijen saturasyonunda minimum %4'lük düşüş gözlenir.

Santral apnede hem oro-nazal, hem de torakal ve abdominal solunum hareketleri durmuştur. Mikst apne, başlangıçta oro-nazal hava akımı durmuş iken, solunum eforu ile hava akımının yeniden başlamasıdır.

Obstrüktif apne ve santral apnenin ayrımının en güvenilir yolu intraözofageal basınç ölçümüdür. (Solunum çabasını en iyi gösteren yöntem) Obstrüktif olayda intraözofageal basınç olayın süresiyle korele olarak artarken, santral olayda sabit kalır.

AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda PSG endikasyonları :

- Uykudaki solunum bozuklukları
 - USB tanısında
 - CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
 - USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
 - CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'da) USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
- Huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremit

hareketleri hastalığı

- İnsomni ile birlikte olan depresyon
- Sirkadiyen ritm bozuklukları

2.11. Osas Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisi esas olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

2.11.1.Genel Önlemler:

1. Risk faktörlerinin giderilmesi
2. Eslik eden hastalıkların tedavi edilmesi
3. Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma

2.11.2.Spesifik Tedaviler:

1. İlaç tedavisi
2. Ağız içi araç tedavisi
3. Cerrahi tedavi
4. Pozitif havayolu basıncı tedavisi (CPAP ve diğer PAP tedavileri)

OSAS'ın tedavi edilmemesi durumunda sonuçları ciddidir (Tablo 8). Basit esansiyel hipertansiyon gelişiminden ölüme kadar giden geniş bir spektrum karşımıza çıkar. Ancak bazı sonuçların gerçekte OSAS gelişmesi sonucu mu ortaya çıktığı yoksa hastalıkların daha önceden var olup OSAS gelişmesine mi sebep olduğu tartışmalıdır

Tablo 11 : OSAS Sonuçları

1) Kardiyovasküler Sonuçları
_ Sistemik hipertansiyon _ İskemik kalp hastalığı _ Sol kalp yetmezliği _ Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği _ Kardiyak aritmiler _ Ani ölüm
2) Pulmoner Sonuçları
_ Overlap sendromu _ Bronşial hiperreaktivite
3) Nörolojik Sonuçları
_ Serebrovasküler hastalık _ Gündüz aşırı uykululuk hali _ Sabah baş ağrıları _ Nokturnal epilepsi _ Huzursuz ve yetersiz uyku
4) Psikiatrik Sonuçları
_ Bilişsel bozukluk _ Depresyon ve anksiyete
5) Endokrin Sonuçları
_ Libido azalması _ Empotans
6) Nefrolojik Sonuçları
_ Noktüri _ Proteinüri _ Nokturnal enürezis
7) Gastrointestinal Sonuçları
_ Gastroözefageal reflü
8) Hematolojik Sonuçları
_ Sekonder polisitemi
9) Sosyoekonomik Sonuçları
_ Trafik ve iş kazaları _ Ekonomik kayıplar _ İş kaybı _ Evlilik sorunları _ Yaşam kalitesinde azalma
10) Diğer
_ İşitme kaybı _ Glokom
11) Mortalite

2.11.1.Genel Önlemler:

1. Risk faktörlerinin giderilmesi:

Kilo verilmesi: Obezite OSAS'ta çok önemli bir risk faktördür. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo veren obez OSAS'lıların semptomlarında belirgin düzelmeler gözlenmiştir (82). Obez kisilerin zayıflaması konusunda bireylerin cesaretlendirilmesi, uygun diyet önerileri, farmakolojik ve cerrahi tedavi yaklaşımları ile OSAS tedavisine yardımcı olacaktır (83).

Sigaranın bırakılması: Sigara, kişinin uyku kalitesini bozar, üst solunum yollarında ödem ve inflamasyona bağlı direnç artışına neden olur. Sigaranın bırakılmasıyla uyku kalitesinin arttığı ve solunumsal olayların azaldığı saptanmıştır (83).

Alkol kullanılmaması: Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastaların alkol kullandıkları zaman horlama ve apne indekslerinin arttığı gösterilmiştir.(84) Alkolü bırakmaları konusunda psikolojik ve gereğinde farmakolojik destek sağlanmalıdır.

Sedatif ilaçların kullanılmaması: Sedatif ilaç kullanımı, üst solunum yolu kas tonusunu sağlayan sinirlerin aktivasyonunu azaltarak kollapsını artırır (85). Bu nedenle, OSAS'lı hastalarda sedatif kullanımından kaçınılmalıdır.

Uyku hijyeninin sağlanması: Uyku hijyeni, uykuya geçisi engelleyen, yavaşlatan her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaktır. Vardiyalı işler gibi kronik uykusuzluğa neden olacak risk faktörlerinin mümkünse ortadan kaldırılması önerilir (83). Bireyin uyku kalitesinin düzeltilmesi için, evde uygun bir yatak odasının olması gerekir. Yatağa sadece uyuyacak derecede yorgun olduğunda gidilmeli, uykululuk halini belirleyecek bir "eşik saati" saptanmalı, yattıktan hemen sonra ışıklar söndürülmeli, yatak odasında kitap okumak ve televizyon seyretmek gibi uyandırıcı aktiviteler yapılmamalı, her gün aynı saatte uyanmalı ve kişi gün içerisinde uyumamalıdır.

Supin pozisyonunda yatılmaması: Obstrüktif uyku apnesi olan bir bireyde sırt üstü ve yan yatması sırasında apne sıklığında farklılık olup olmadığı polisomnografik olarak araştırılmalıdır. Sırt üstü yattığındaki AHI, yan yatıştan %50 fazlaysa buna “pozisyonel OSAS” denir. Bu hastalar, pozisyon tedavisinden büyük yarar gördüklerinden gece kıyafetlerinin sırtına cep dikilerek içine tenis topu konulur. Hasta sırt üstü yattığı zaman rahatsız olacağı için, bu şekilde yatma önlenmiş olacaktır (85).

2. Eşlik eden hastalıkların tedavisi:

Obstrüktif uyku apne sendromuna eşlik eden hastalıklar tedavi edilmelidir. Hipotiroidide üst solunum yollarında mukopolisakkarit madde depolanarak havayolunu daraltır, hipoksik duyarlılık azalır ve iskelet kaslarında myopati gelişir. Bu olaylar sonucunda hipotiroidisi olan kişilerde OSAS’ın kötüleştiği gösterilmiştir. Tiroid hormon replasmanı ile bu durumun düzeldiğini belirten çalışmalar vardır (86). Obstrüktif uyku apne sendromuna eşlik eden kardiyopulmoner, endokrin, nörolojik hastalıkların tedavisi OSAS tedavisine yardımcı olur.

3. Trafik ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmesi:

Trafik ve iş kazalarının görülme sıklığı OSAS’lı hastalarda 2-7 kat artmaktadır. Gündüz aşırı uyku hali nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmakta, bu nedenle kaza yapma riskleri artmaktadır. Hastalar, trafik kazaları ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmeli; tedavi olana kadar araç kullanmaları engellenmelidir. (87)

2.11.2.Spesifik Tedaviler:

1. Medikal tedavi:

Üst solunum yollarının uyku sırasında dilatör kas aktivitesinin azalmasıyla kollapsa eğilimli oluşu, bu kasları innerve eden motor nöronların stimülasyonunu sağlayan farmakolojik ajanların kullanılmasını gündeme getirmiştir. REM evresinde solunumsal olayların genel olarak daha sık gözlenmesi üzerine REM uykusunu azaltan farmakolojik ajanlar kullanılarak hastalık tedavi edilmeye çalışılmıştır. OSAS tedavisinde etkisi kanıtlanmış, yan etkileri olmayan bir ilaç bulunamamıştır (88).

Medikal tedavide denenmiş olan ilaçlar (89):

- Üst solunum yolu tonusuna etki eden ilaçlar: Protriptilin, paroksetin, fluoksetin, ondansetron, salmeterol, L- triptofan
- Solunum uyarıcıları: Progesteron, teofilin, aminofilin, almitrin, naloksan, naltrekson, asetazolamid, medroksiprogesteron
- Nasal pasajı genişletici ajanlar: Nasal pasajın direncini arttıran durumlarda (örn: konka hipertrofisi) nasal steroidlerin kullanılması, topikal lubrikant
- Diğer ilaçlar: Modafinil, oktreotid, tiroksin, kafein, fizostigmin, sabeluzol, riluzol

Obstrüktif uyku apne sendromunun tedavisinde medikal yöntemlerin başarısı oldukça düşüktür. Ancak, hafif OSAS'ın tedavisinde, medikal yöntemler konusundaki araştırmalar gelecek için umut verici olabilir (90, 91).

2. Ağız içi araç tedavisi:

Ağız içi araç (AİA)'lar, basit horlama, hafif-orta OSAS'ta ve PAP tedavisini tolere edemeyen veya reddeden ağır OSAS hastalarında etkili bir tedavi yöntemidir. Dil tutucu, mandibuler ilerletici, yumuşak damağı kaldıracı, yanı sıra PAP cihazı ile birlikte kullanılabilen AIA çeşitleri vardır. Yumuşak damağı kaldıracı apareyler günümüzde kullanılmamaktadır. Ağız içi aracın PAP cihazı ile birlikte kullanılan çeşidi ise basınçlı havanın oral yolla verilmesine olanak sağlar. Hipersalivasyon, diş ağrısı, dişeti irritasyonu, temporomandibuler eklem rahatsızlığı ağız içi araçların en çok rastlanan yan etkileridir (92). En sık dil tutucu ve mandibuler ilerletici apareyler kullanılır (93,94). Mandibuler ilerletici AIA ile hastaların solunumsal olaylarında anlamlı bir azalma gözlemlendiği ve horlamalarının çok belirgin olarak kaybolduğu saptanmıştır (95).

3. Cerrahi Tedavi:

Obstrüktif lezyon, üst solunum yolu boyunca burundan epiglot düzeyine kadar herhangi bir yerde olabilir. Standart bir cerrahi tedavi şekli yoktur (96,97). Hastanın durumuna, yaşına, muayene bulgularına ve PSG sonuçlarına göre farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanabilir. Ancak burun tıkanıklığı yapan patolojisi olan hastalarda polisomnografik inceleme öncesinde obstrüksiyonun giderilmesi önerilir.

Tablo 12. Basit horlama ve obstrüktif uyku apne sendromunda uygulanan cerrahi tedaviler (98)

Burun Ameliyatları
Septoplasti Konka cerrahisi Nazal valv cerrahisi
Orofarenks Ameliyatları
Tonsillektomi Uvulektomi Uvulopalatofaringoplasti Uvulopalatoplasti (UPP)
Dil, Dil Kökü, Hyoid Ameliyatları
Dil rökü rezeksiyonu - Midline glossektomi Radyofrekans ile dil kökü küçültülmesi ameliyatları Genioglossus ilerletme ameliyatları Hyoidin asılması ameliyatları Dil kökünün mandibulaya dikilmesi (“Sleep-in”) ameliyatları
Maksillo-Mandibular İlerletme Ameliyatları
Trakeostomi

2.12. Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi:

2.12.1.“Continuous positive airway pressure”(CPAP) tedavisi:

Pozitif havayolu basıncı tedavisi OSAS’ta altın standarttır. İlk olarak 1981 yılında Colin Sullivan tarafından kullanılmıştır.(99) Başlangıçta cihazlar çok büyük ve gürültülüken son 20 yıldaki teknik gelişmeler sonucunda cihazların ağırlıkları, gürültüleri azalmış ve özel aksesuarlar (filtre, rampa ayarlayıcısı, otomatik kaçak kompanzasyonu, ısıcı ve nemlendirici aparatı, kullanım süresini gösteren sayaç, v.b) eklenmiştir.(100) Pozitif havayolu basıncı tedavisinde temel olarak sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) cihazları kullanılır. Bu cihazlar hem inspiryumda, hem de ekspiryumda sabit basınç verirler.

CPAP cihazının teknik özellikleri:

Yüksek devirli bir jeneratör içeren CPAP cihazı, sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayarak ayarlanabilir basınçta hava akımı oluşturur. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığıyla hastanın üst solunum yollarına sürekli pozitif basınçlı hava verir. Bu basınç, 2-20 cmH₂O arasında değişecek şekilde ayarlanabilir ve dakikada 20-60 lt akım verebilir. Tüm bir siklus boyunca basıncı sabit tutmak için cihaz, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspiryumda basınç düştüğü ölçüde akımı arttırarak üst solunum yolunda sürekli ve sabit bir basınç sağlamış olur (99).

“American Academy of Sleep Medicine” (AASM)’ye göre CPAP tedavisi endikasyonları (101):

1- AHI>15/sa olması,

2- AHI>5/sa ve buna ilave olarak ek hastalık (hipertansiyon, inme, iskemik kalp hastalığı, insomnia, ruhsal bozukluk, aşırı uykululuk) bulunmasıdır.

Ülkemizde CPAP tedavi endikasyonları, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) “Sağlık Uygulama Tebliği”ne göre belirlenmiştir. Tebliğe göre CPAP tedavisi endikasyonları:

1- Apne indeksi (AI) en az 15/sa veya AH₁ en az 30/sa veya apne, hipopne ve solunum eforu sonucu uyanma sayısını gösteren solunum sıkıntı indeksi (RDI) en az 30/sa olarak tespit edilmesi,

2- AHI veya RDI 5-30/sa arasında olmakla birlikte artmış gündüz uykululuk, bilişsel etkilenme, duygudurum bozuklukları, uykusuzluk veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme veya uykuya ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromlarından birinin olması olarak bildirilmiştir.

2.12.2.“Bilevel positive airway pressure” (BPAP) tedavisi:

BPAP tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygulanır. Ekspirasyonda geçerli olan basınca “expiratory positive airway pressure” (EPAP), inspirasyonda geçerli olan basınca “inspiratory positive airway pressure” (IPAP) adı verilir. BPAP cihazları ile ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulanmaktadır. Bunun nedeni, uyku sırasında

havayolu rezistansının ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazla olmasıdır. Obstrüktif uyku apne sendromuna alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (KOAH, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu, vb.) ve CPAP tedavisinin tolere edilemediği yüksek basınç desteğinin gerektiği durumlarda BPAP tercih edilmelidir.

“American Academy of Sleep Medicine” (AASM)’ye göre BPAP tedavisi endikasyonları (101):

- 1- CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar,
- 2- OSAS ile birlikte alveoler hipoventilasyona yol açan hastalıkların olması (KOAH, obezite hipoventilasyon sendromu, restriktif akciğer hastalıkları, vb.),
- 3- 15 cmH₂O üzerinde CPAP basıncı uygulanması gereken hastalardır.

Sosyal Güvenlik Kurumu, “Sağlık Uygulama Tebliği”ne göre BPAP tedavisi endikasyonları:

- 1- CPAP cihazı verilme endikasyonu olup; yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, CPAP maskesinde önemli düzeyde hava kaçağı olan veya pozitif basınca karşı nefes verme güçlüğü yaşayan OSAS hastaları,
- 2- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromu (restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite-hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoventilasyon-hipoksemi sendromu, vb) olan hastalar olarak belirlenmiştir.

2.12.3.Diğer PAP tedavileri:

2.12.3.1.Otomatik CPAP cihazı: Tedavi sırasında gerekli olan basınç; hem aynı gece içinde, hem de farklı gecelerde büyük değişiklikler gösterebilir. Gecenin başlangıcında verilen yüksek basınç maske kaçaklarına, ağzın açılmasına, basınç intoleransına ve tedaviye uyumunun azalmasına neden olmaktadır. Hastalara, tüm gece değişik basınç uygulanması durumunda, gereksiz yere yüksek basınç kullanımı ortadan kalkacağı için uyumun artacağı düşünülerek otomatik CPAP cihazları (Auto-CPAP=APAP) üretilmiştir. CPAP cihazı verilme kriterlerine ek olarak, pozisyonel OSAS, REM ile ilişkili OSAS, yüksek basıncı

tolere edemeyen veya sabit basınç cihazlarıyla CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir (102,103).

2.12.3.2.BPAP S/T cihazı: Uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi sendromu (restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite-hipoventilasyon sendromu, pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı hipoventilasyon-hipoksemi sendromu, vb) olan hastalarda, spontan solunumun ve tetikleme gücünün yetersiz olması durumunda tercih edilir.

2.12.3.3.BPAP S/T AVAPS cihazı: “Average Volume-Assured Pressure Support” (AVAPS), garantili ventilasyon desteğine ulaşmak için IPAP basıncını otomatik olarak adapte ederek hedeflenen tidal volüme göre inspiratuvar basıncı arttırıp azaltır. Hastaya sabit bir tidal volüm sağlamak amacıyla otomatik olarak değişen basınç desteği vermektedir. BPAP S/T, titrasyonunda yeterli tidal volüm sağlanamadığı veya uykuda solunum bozukluklarının ortadan kaldırılamadığı hastalarda kullanılır (104).

2.12.3.4.Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV) cihazı: Ayarlanan bir solunum hızında, ekspiryum sonu pozitif basıncına ek olarak hastanın ihtiyacına göre (hiperpne, hipopne veya apnede olmasına göre) inspiryumda da uygun pozitif hava yolu basıncı vererek Cheyne Stokes solunumunu kontrol altına alır. Hiperventilasyon ve normal solunum sırasında az destek sağlar, ihtiyaç duyulduğunda IPAP’ı dinamik olarak ayarlar (105).

2.12.3.5.Otomatik BPAP: BPAP endikasyonu olan hastalarda konforu artırmak üzere tasarlanmış oldukça yeni bir tedavi modalitesidir. Cihazdaki “otomod” özelliğine dayanılarak ve hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar. Maskeden hava kaçağı saptandığında IPAP’ı azaltır. Horlama, apne ve hipopne saptandığında EPAP’ı artırır.(105)

2.12.4.CPAP ve BPAP titrasyonu:

CPAP tedavisi uygulanması planlanan hastalar, tanı konulduktan sonra bir gece daha titrasyon için uyku laboratuvarında yatırılır. CPAP titrasyonunda en çok önerilen yöntem tüm gece manuel titrasyondur. Polisomnografi eşliğinde CPAP uygulanarak apne, hipopne, horlama ve oksijen desatürasyonunun ortadan kaldırıldığı basınç saptanır. Bu basınç, 4-12 cmH₂O arasında değişir. CPAP titrasyonunun amacı, uyku sırasındaki solunumsal olayların tamamen ortadan kalktığı uygun basıncı bulmak ve böylelikle hastanın tedaviye uyumunu arttırmaktır. CPAP titrasyonuna 4 cmH₂O basıncı ile başlanır, hastanın nörofizyolojik uykusu beklenir, 5 dk'dan kısa olmayan aralarla 1 cmH₂O basınç yükseltilir. Otuz dakika süreyle herhangi bir solunumsal olayın olmadığı basınç saptanmaya çalışılır. İlk REM dönemine girilmesi beklenir, supin pozisyonunda REM'de solunumsal olayın olmadığı basınç saptanır. Titrasyon için 15 cmH₂O basıncın üstüne çıkmak gerektiğinde, ekspiryum gücü olduğu olabileceği için titrasyona BPAP ile devam edilir (106).

BPAP titrasyonunun amacı CPAP titrasyonu ile aynıdır. IPAP 4 cmH₂O, EPAP 4 cmH₂O 'ten fazla bir basınçla titrasyon işlemine başlanır, basınç giderek artırılır. Apne ve hipopnelerin kaybolduğu, oksijen desatürasyonlarının kalktığı ve uyku yapısının normale döndüğü basınç saptanır (106). IPAP ile EPAP arasındaki fark en az 3 cmH₂O basınç olacak şekilde 12 cmH₂O'e kadar artarak devam edilir. EPAP 11 cmH₂O'u geçmemelidir.(106)

2.12.5.PAP tedavisinin etkinliği:

Pozitif havayolu basıncı tedavisi ile geçirilen ilk gecede arousallar ve uyku bölünmeleri kaybolur. Tedavinin yaklaşık birinci haftası tamamlandığında uyku yapısı tamamen düzelmiş olur (107). Hastaların sosyal yaşantılarını olumsuz yönde etkileyen gündüz aşırı uykululuğu PAP tedavisi ile belirgin olarak azalır. Yapılan çalışmalarda, hastaların gündüz uykululuk düzeylerini değerlendiren Epworth uykuluk ölçeğinde almış oldukları puanlarda PAP tedavisi sonrasında istatistiksel anlamlı bir düşüş olduğu saptanmıştır(108). Obstrüktif uyku apne sendromunun en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden olan kardiyovasküler komplikasyonlar önlenabilir (109,110). Oksidatif stres

ve metabolik değişiklikler düzelir.(111) Ayrıca PAP tedavisi ile OSAS hastalarında gözlenen artmış sempatik aktivite kontrol altına alınır (112,113). Hipertansif hastaların kan basınçları PAP tedavisi ile daha kolay kontrol edilebilir hale gelir ve inme, ölümcül aritmi gibi ciddi komplikasyonlar önlenir. (114,115). Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konularak PAP tedavisi uygulanan 210 hastanın 3 yıllık izlemlerinde, önemli bir toplumsal sorun olan trafik kazası oranlarının 3 kat azaldığı gösterilmiştir (116).

2.12.5.1.PAP tedavisine bağlı gelişen yan etkiler:

Pozitif havayolu basıncı tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler gözlenebilir. Bazı hastaların son derece basit ve kolay önlenir yan etkiler sonucu tedavilerini bıraktıkları görülmüştür. Yan etkiler ortaya çıktığı zaman hasta-hekim işbirliği çok önemlidir.Tablo 13'te PAP tedavisine bağlı en sık görülen yan etkiler ve çözüm önerileri özetlenmiştir (117, 119).

Tablo 13. Pozitif havayolu basıncı tedavisine bağlı yan etkiler ve çözüm önerileri (117, 119)

YAN ETKİLER	ÇÖZÜM ÖNERİLERİ
Maske ile ilgili sorunlar -Hava kaçağı sonucunda konjunktivit,rahatsızlık hissi -Cilt lezyonları -Ağız kuruluğu -Klostrofobi	✓ Maske değiştirilebilir ✓ Çeşitli bariyerler kullanılarak,maskenin cilde teması önlenir,yanıt alınamazsa başka bir maskeye geçilir ✓ Ağız açık uyuma varsa çene bandı önerilir,cihaza nemlendirici hazne takılabilir ✓ Burun yastıkçığı şeklinde maskeler önerilir
Nazal yakınmalar -Nazal konjesyon -Rinit,rinore -Epistaksis	✓ Topikal nazal steroid,nazal dekonjestan,eşlik eden yakınmalar varsa antihistaminik ilaçlar verilebilir. ✓ Nazal ipratropium bromür,yanıt alınamazsa Kulak Burun Boğaz hekimine yönlendirilmelidir ✓ Nazal salin solüsyon ile düzelmezse Kulak Burun Boğaz hekimine yönlendirilmelidir
Diğer sorunları -Basınç intoleransı -Aerofaji,soğuk havada rahatsızlık -Anksiyete ve negatif sosyal durum	✓ Rampa üresi uzatılabilir,yatak başı yükseltilebilir,başka bir PAP cihazı seçilebilir ✓ Nemlendirici hazne önerilebilir ✓ Psikoterapi önerilir

2.12.5.2.PAP Tedavisine Uyum:

Uyum OSAS tanısı almış ve PAP tedavisi uygun görülmüş hastalardan bu tedaviyi kabullenip gereken sürede düzenli olarak kullananların toplam hasta sayısına oranını ifade eder. PAP tedavisine uyumdan bahsedebilmek için hastanın her gece en az 4 saat süreyle ve gecelerin en az %70'inde cihazı kullanması gerekmektedir. Hastaların %80'i PAP tedavisini başlangıçta kabul etmekteyken, ilk aylarda %10'u, 5 yıllık izlemde ise %30'u tedaviyi terk etmektedir.(118) Yapılan çalışmalarda PAP tedavisine uyum oranlarının %40-80 arasında değiştiği bildirilmiştir (119). Uyum, PAP kullanım süresi ile değerlendirilir. Cihazı kullanım süresi, hastaya sorularak subjektif olarak veya cihazın üzerindeki sayaç sistemleri kullanılarak objektif olarak hesaplanabilir. Tedaviye uyum oranlarını etkileyen birçok parametre araştırılmıştır. En yüksek tedavi uyumu gösteren hastaların ağır OSAS'lılar, gündüz uykululuk hali fazla olanlar ve cihazdan semptomatik yarar görenler olduğu bildirilmiştir. (119) Yapılan bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan fakat ciddi hipoksemisi olmayan hastaların gündüz aşırı uyku hali olmayan fakat hipoksemisi olan hastalara göre PAP toleransı daha az bulunmuştur ve uyumun en iyi göstergesinin hipoksemi olduğu belirtilmiştir (120).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada anksiyete ve depresyon skoru yüksek olan hastaların PAP tedavisine uyumlarının daha iyi olduğu ve tedaviden daha fazla yarar gördüğü saptanmıştır.(121) Pozitif havayolu basıncı tedavisi verilen hastaların erken dönemde yakından izlenmeleri ve desteklenmeleri, uzun dönemde PAP uyumunu artırır (122). Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı olan 71 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada AHI yüksek olanların uyumlarının daha yüksek olduğu gözlenmiş ve PAP tedavisi için doğru endikasyonun uyumu arttırdığı belirtilmiştir (123). PAP tedavisinin hasta tarafından kabulü, hastanın eğitimi ile yakından ilişkilidir. Hastayı tedavi öncesi olaya hazırlamak ve gerekli eğitimi vermek, tedaviye uyumu kolaylaştırır.

Tablo 14: Hastaların tedaviye uyumlarını arttırmak için sunulan öneriler (119)

Hastaların tedaviye uyumlarını arttırmak için sunulan öneriler (119):
1- Hastaların OUAS ve PAP tedavisi hakkında görsel ya da yazılı araçlar kullanılarak bilgilendirilmesi,
2- Esinin tedaviye dahil ederek bilgilendirilmesi,
3- Hastaların PAP cihazı ile 2- 3 gece hastanede izlenmesi,
4- PAP yardım hattı kurulması,
5- Hastaların erken ve düzenli izlemi,
6- Yan etkilerin erken tespit edilerek çözümlenmesidir.

3.GEREÇ-YÖNTEM:

Yaşları 18'den büyük PSG ile OSAS tanısı konan 73 hasta (E/K:61/12) çalışmaya alındı. Çalışma öncesi etik kurul onayı alındı. Konjestif kalp yetmezliği, KOAH, Bronşial astım, nörolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Horlama, uykuda soluk durması, gündüz aşırı uyku hali yakınmalarından en az biri nedeni ile başvuru sonucunda hastalar uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi testi için yatırıldı. Test sırasında; dört elektroensefalografi (EEG) kanalı (C3/A2,C4/A2,O1/A2 ve O2/A1), iki elektrooküogram (EOG), bir çene altı ve bilateral tibial elektromiyogramlar, elektrokardiyografi (EKG), hava akımı (nazal kanul ya da nazal-oral termistor ile), vücut pozisyonu, solunum eforu (torakal ve abdominal piezoelektrik kemerlerle), arteriyel oksihemoglobin saturasyonu (parmak ucundan, pulse oksimetre cihazı ile) ölçülüp değerlendirildi. Uyku testi için Embla S-7000, respironics PSG sistemi kullanıldı. AASM 2007 kurallarına göre skorlandı. OSAS tanısı konan ve PAP tedavisi planlanan hastalara ikinci bir gece PSG eşliğinde PAP titrasyonu yapıldı. PAP titrasyonu otomatik- CPAP (APAP remstar,respironics,Germany) ile yapıldı.

Hastaların uyku içcikleri NREM-S2 evresinde sayıldı. Minimum 15 dakikalık S2 uykusundaki içcikler sayılıp bir saate uyarlandı, saatlik uyku içciği indeksi hesaplandı.

3.1.İSTATİKSEL ANALİZ:

CPAP tedavisi öncesi ve sonrası uyku içcikleri ve O2 saturasyonu karşılaştırıldı. Karşılaştırma için paired-t testi kullanıldı. İçcik sayısı, yaş ve O2 saturasyonu korelasyonu için spearsman testi kullanıldı. İstatiksel veri analizi için 'SPSS for Windows 11.0' programı kullanıldı. Bütün sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

4.BULGULAR:

Hastaların yaş ortalaması 50.39 ± 12.202 idi. (Tablo 15)

Tablo 15:Hastaların yaşa göre demografik özellikleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.Sapma
YAŞ	28	90	50,39	12,202

Hastaların ortalama AHI değeri 43.78 ± 24.440 idi. (Tablo 16)

Tablo 16:Hastaların PSG eşliğinde yapılan uyku testindeki ortalama AHI değerleri

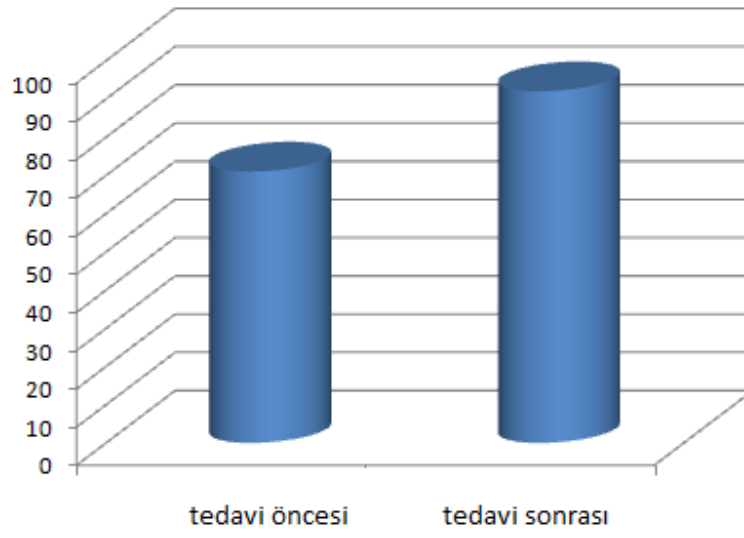
	Minimum	Maksimum	Ortalama	S.Sapma
AHI	0	112	43,78	24,440

PAP tedavisi öncesi ortalama oksijen saturasyonu %71.86 idi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası uyku içiği sayısı hesaplandı. PAP tedavisi öncesi ortalama saatlik uyku içiği sayısı $192,4 \pm 98.2$ olarak; PAP tedavisi sonrası ortalama saatlik uyku içiği sayısı $347,6 \pm 165,3$ bulundu. ($p<0.000$)

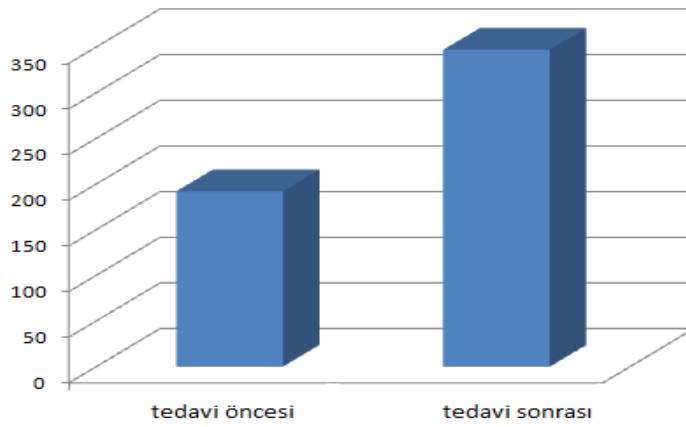
Ayrıca uyku içiği sayısı ile hasta yaşı arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu. ($r :0.74$ $p<0.000$)

PAP tedavi öncesi ortalama arteriyel oksijen saturasyonu %71.8 bulunurken, tedavi sonrası ortalama arteriyel oksijen saturasyonu %92 bulundu. Ortalama arteriyel oksijen saturasyonu ile ortalama saatlik uyku içiği sayısı arasında pozitif korelasyon saptandı. ($r=0.257$, $p=0.012$)



Şekil 10: PAP tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama arteriyel oksijen saturasyonu

AHI ile ortalama saatlik uyku içiği sayısı arasında anlamlı korelasyon yoktu.



Şekil 11: PAP tedavisi öncesi ve PAP tedavisi sonrası ortalama saatlik uyku içiği sayısı

5.TARTIŞMA:

Bizim çalışmamızda uyku içcik sayısı ile hasta yaşları arasında negatif korelasyon vardı. Buradan sonuçla ileri yaşlarda azalan nörokognitif fonksiyonların erken belirtisi olarak uyku içcikleri değerlendirilebilir.

Yine çalışmamızda CPAP tedavisi sonrası artan uyku içcik sayısı OSAS'ta beklenen nörokognitif düzelmenin EEG bulgusu olarak düşünülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda uyku içciklerinin öğrenme ile paralellik gösterdiği rapor edilmiştir.(133)

Yaşamın en önemli fizyolojik olaylarından biri olan uyku, hayatın temel öğelerinden biridir. Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, çeşitli uyarılarla geri döndürülebilir biçimde, geçici olarak kesilmesi durumu olarak tanımlanmaktadır (130,131). Normal kişilerde NREM döneminde kan basıncı ve kalp hızı yavaş dalga uykusunda (NREM 3) en düşük değerlerine ulaşacak şekilde giderek azalır. NREM dönemindeki bu azalma kan basıncında %5-14, kalp hızında ise %5-10 oranında gerçekleşir.

REM döneminde ise kalp hızı hafif yükselir. Bu hemodinamik değişiklikler otonom sinir sistemindeki değişiklikler ile açıklanmaktadır. NREM evreleri boyunca devamlı azalan sempatik aktivite, REM uykusunda tekrar artış göstermekte, bunun da muhtemelen barorefleks aktivitesinin artışı ile geliştiği sanılmaktadır.

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu PCO₂ 2-8 mmHg kadar yükselir, PO₂ 3-10 mmHg ve SaO₂ %1-2 kadar azalır. Uykunun ilk 10-60 dakikasında uyanıklık ve NREM evre I-II arasında sık geçişler görülür. Solunum düzensizdir ve Cheyne-Stokes solunumuna benzer şekilde tidal volümde azalma ve artmalar izlenir.

NREM evre III'ün başlaması ile solunum düzenli hale gelir ve tamamen otonomik sistemin kontrolü altındadır. REM uykusunda ve özellikle fazik REM'de ise solunum tekrar düzensiz hale gelir, tidal volüm azalır, hızlı ve yüzeysel solunum gözlenir. Bu değişikliklerin nedenleri, uyanıklık uyaranlarının kaybolması, kemosensitivitenin azalması ve transiyen arousal'lar olarak sıralanabilir.

Uykunun tüm evrelerinde hem hipoksik, hemde hiperkapnik ventilatuar yanıtlar azalır. Hiperkapnik ventilatuar yanıtta NREM döneminde %20-50'lere varan azalma REM döneminde daha da belirginleşir. (145)

Obstrüktif apne, OSAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi (karotis cisimciklerin stimülasyonu yoluyla refleks bronkospazma yol açabilir), mekanik faktörler (astım atakları üst havayolu kalibresinde belirgin azalma ile ilişkili olup, bu durum OSAS'lılarda sık görülür) ve vagal stimülasyon (OSAS'lılarda sıklıkla izlenen müller manevrası potent bir vagus stimulatörüdür) gibi birkaç yolla hiperreaktif havayolu hastalığını provoke edebilir. (145)

Uyku bozukluklarından biri olan obstrüktif uyku apne sendromu, önemi giderek artan, morbidite ve mortaliteye neden olan klinik tablodur. Yapılan araştırmalar 65 yaş üstündeki kişilerin %10'unda uyku apnesi olduğunu göstermiştir. (39)

OSAS tanılı hastalarda sık tekrarlayan apne ve hipopne nöbetleri nedeniyle oksijen desaturasyonun oluşur, bunun sonucu dikkat, konsantrasyon yeteneği, bellek, öğrenme ve yönetsel beceriler gibi nörokognitif fonksiyonlar olumsuz etkilenirler.

Öğrenme yeni bilgi ve becerilerin kazanılmasıdır. (147) Bellek, yaşayan organizmanın bilgiyi koruma ve kullanma yeteneğidir. Bu terim öğrenme ile yakından ilişkilidir, çünkü biyolojik sistemlerde bellek daima öğrenmeyi (bilginin kazanılması) gerektirir ve öğrenme bir takım bilgileri hatırd tutmayı (bellek) beraberinde getirir (148). Öğrenme ve bellek ile ilgili beyin bölgeleri (örneğin medial temporal lob yapıları) özellikle hipoksiye karşı hassastır (149).

Hipokampus açık belleğin kazanılması ve konsolidasyonunda önemli bir rol oynar ve örtülü bellek amigdalanın bazolateral kompleksi tarafından modüle edilir (150). Hem hipokampus hem de amigdala önemli glutamaterjik inervasyonlar alır. Glutamat eksitator bir nörotransmitterdir ve anormal koşullarda bir nörotoksin olarak davranabilir. Bir nörotransmitter olarak glutamat, öğrenme ve bellekte önemli rol oynar. Bir nörotoksin

olarak bilişin etkilendiği çeşitli nörodejeneratif rahatsızlıkların patogeneğinde yer aldığına inanılır. İskemi ve/veya ağır hipokside hipokampusta aşırı miktarda glutamat salındığı kanıtlanmıştır. Zhang ve ark. hipoksinin belirgin derecede BLA çekirdeğindeki Glutamat konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir ve bu yolla asosiyatif öğrenmenin bozulduğunu ileri sürmüşlerdir.(150)

“Bilişsel bozukluk” olarak nitelendirilen, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, kişilik ve davranış değişiklikleri gibi özellikler OSAS’ın iyi bilinen sonuçlarıdır ve sıklıkla ağır dereceli OSAS’lılarda görülür. Bilişsel bozukluk, uykudaki hipokseminin ve uyku bölünmesinin ağırlığı ile sıkı ilişkilidir.(146)

Günlük hayatta OSAS tanılı hastaların kognitif fonksiyonlarının olumsuz etkilenmesi OSAS’ın nörofizyolojik özelliklerinin araştırılması yönünde çalışmalar yapmak için teşvik etmektedir. Birçok çalışma OSAS hastalarındaki kognitif disfonksiyonun kronik intermitan hipoksiye bağlı olduğunu göstermiştir.(153) Kognitif bozulmanın derecesi hipoksinin ağırlığı ile korele saptanmıştır. (154) Bir çalışmada OSAS hastalarında meydana gelen MR spektroskopisi ile saptanabilen serebral metabolizma değişikliklerinin nörokognitif fonksiyon bozulmasına ve CPAP tedavi sonrasında nörokognitif fonksiyonlarda düzelme olduğunu saptadılar.(155) CPAP veya BPAP tedavisi ile normal solunum paterni sağlandıktan sonra genel intellektüel fonksiyonlarda ve bazı frontal lob işlevlerinde geri dönüş olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.(156)

Birçok çalışma OSAS tanılı hastalarda CPAP tedavi başlangıcından 4-6 hafta sonra kognitif fonksiyonların düzelme eğiliminde olduğunu göstermiştir.(130)

Cassel ve ark. OSAS tanısı alan 78 hastayı aldıkları çalışmalarında CPAP tedavisinin OSAS tanılı olgularda kognitif fonksiyonları ve gündüz aşırı uyku eğilimini düzelterek kaza yapma risklerini azalttıklarını vurgulamışlardır.(152)

OSAS’da uyanmalar ve uyku bölünmeleri sonucunda, beyinde protein sentezinde değişiklikler meydana gelmektedir. Gri cevherde metabolizma düşmektedir. Hipoksemi de, serebral kan akımı ve nörotransmitter metabolizmasında önemli değişimlere yol açmaktadır. Şiddetli hipokside, muhakeme yeteneği, psikomotor performans ve dikkat ciddi şekilde düşmektedir. Hafif hipoksemide bile, soyut düşünce, hafıza ve psikomotor performansta önemli düşüşler kaydedilmektedir. OSAS’ta hipoksemi geceleri ve geçici süre ile meydana gelmesine rağmen, özellikle şiddetli apnede, hafıza, dikkat ve psikomotor performans

azalmaktadır. Nöropsikolojik sorunlar daha çok, apne sayısı saatte 25'in üzerinde olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. OSAS'da, depresyon, hipokondriasis ve konversiyon reaksiyonları görülmektedir. Burada yine hipokseminin payı büyüktür. Hastaların önemli kısmı, sosyal uyum sorunları, aile içi problemler, okul veya iş performansında düşüş yaşamakta, yaşam kaliteleri önemli ölçüde düşmektedir. Depresyon, özellikle apne indeksi yüksek hastalarda ortaya çıkmakta, OSAS'ın tedavisi ile de iyileşebilmektedir. Tedavi ile, uyku latensi uzamakta ve dikkat artmaktadır. Ancak, nöropsikolojik sorunların ne derecede uyku hali ve dikkat gibi düzelebilen geçici sorunlardan, ne derecede de hipoksemiye ve uyku bölünmesine bağlı kompleks ve geri dönüşü olmayan patofizyolojik islevlerden ibaret olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir (151).

Kognitif disfonksiyonun nedeni OSAS'lı hastalarda hala tam olarak bilinmemektedir. Sık apne, nokturnal hipoksemi veya kalitesiz uyku gibi birçok etken suçlanmaktadır.

Hayvan ve insan çalışmaları farklı uyku evrelerinin öğrenme ve bellek süreçleri üzerine farklı etkileri olduğunu göstermektedir. Ancak uykunun sinaptik plastiklik ve bellek üzerine olan etkilerinin sadece öğrenme çalışmalarıyla değil, bu süreci hücresel ve moleküler düzeyde açıklayacak deneysel çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Uyku fizyolojisiyle ilişkili çalışmalar bilinç ve bellek süreçlerini anlamak açısından yol gösterici olacaktır. Uykunun nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi, işlevinin de daha iyi anlaşılabilmesini sağlayacaktır.

Uyku, solunum değişkenleri, hipoksemi ile kognitif ve nörodavranışsal fonksiyonlar arasındaki ilişki ile ilgili yapılan çalışmalarda kesin bulgular saptanmamıştır.(157,158) Çalışmalarda hipoksemi ile dikkat, yönetsel işlevler, organizasyon, motor fonksiyonlar, hafıza, algısal hız, sözel akıcılıkta değişiklik olması bağlantılı bulunmuştur.(157,158) Yapılan kontrolsüz bir çalışmada gösterilmiş ki CPAP tedavisinin kognitif işlevler, hafıza, dikkat eksikliği ve yönetsel işlevler üzerinde büyük olumlu etkisi bulunmaktadır(159).

Birkaç çalışmada kognitif fonksiyonlar ve nörodavranışsal sonuçlar CPAP tedavisi ve diğer tedavi yöntemleri kullanan hastalarda karşılaştırıldı. Nazal oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında, CPAP tedavisi dikkat eksikliği ve hafıza üzerinde eşdeğer yarar sağlarken; CPAP tedavisi hafif OSAS tanılı hastalarda kognitif fonksiyonlar üzerinde daha fazla yarar sağladı.(160) CPAP tedavisi ve cerrahi tedavi, konservatif tedavi ile karşılaştırıldığında kognitif ve nörodavranışsal fonksiyonlar üzerinde etkileri benzer bulundu. Pozisyonel tedavinin etkinliği ise CPAP tedavisi kadar etkin bulunmadı.(161)

Uyku kalitesi, elektroensefalogram ile değerlendirilmektedir. Uyku iğcikleri EEG de kaydedilen 0,5 sn uzun, yüksek frekanslı dalga aktiviteleri, N2 uykunun belirteçlerindendir. Günümüzde uyku iğciklerinin nörofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Uyku iğciklerinin aynı zamanda uyku kalitesinin bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Ancak bu alanda yapılan çalışma sayısı yeterli değildir.

Uyku ve bellek arasında çok yönlü bir ilişki tanımlanmıştır . Uyku iğciği ile eşleşmiş beyin aktivitesi öğrenme bağımlı olarak artar. Öğrenme sonrası uyku iğciği amplitüdünde artış ve hipokampal aktivasyonunda artış izlenir. Bu artış özellikle topografik öğrenme sırasında oluşur (124)

Labirent öğrenme testinin ise NREM uykusunu artırdığı bulunmuş, bu bulgular, uyku iğcik sayısının kelime listesi ezberlenmesi ve motor beceri edinme performansı ile pozitif korelasyon gösterdiği, çalışmalarla desteklenmiştir (131,132)

Eshenko ve ark.nın yaptıkları çalışmada fareler üzerinde uyku sırasında beyinde oluşan değişiklikler, uyku iğcikleri ile öğrenme arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlandı. Farelere tek seansta 10'dan fazla görev tanımlandı ve öğrendikten sonra 3 saat EEG monitorizasyonu uygulandı. Öğrenme sonrası yavaş dalga uykusunda uyku iğciklerinin yoğunluğunda artış gösterildi.(136)

Birçok araştırmacı yavaş dalga uykusu sırasında uyku iğciklerinin insanda artışının kortikotalamik ağların öğrenme bağımlı aktivasyonunun ifade şekli olarak tarif etmişler.(136,162-165)

Bazı araştırmacıların yaptıkları insan çalışmalarında öğrenme sonrası uykuya öğrenmenin etkileri en belirgin ilk 1 saat içinde,en iyi öğrenme etkileri ise ilk 90 dakika içinde olduğu rapor edildi.(136,164,166)

Steriade ve ark.nın yaptıkları çalışmalarda kortikal iğcik aktivitesinin hafıza ile ilgili nöronal plastikliğin olduğunu desteklemektedir. Uyku iğcikleri katekolamin devrede duyuşal işleme katılan bölgelerde oluşur. (136,167)

Yapılan çalışmalarda temporal beyin ritimleri tarafından koordine edilen öğrenme ile ilişkili nöronal paternler,hafıza ile birleştirme için gerekli olan kortikotalamik hipokampal iletişim ile tanıtılabilir.(136,168-171)

Uyku iğcik aktivitesinin kalsiyumun hücre içine girişı için gerekli sinaptik değişiklikleri yaptığı ve plastisite ilişkili hücre içi kaskadları başlattığı ileri sürölmüşür.(136,172,173)

Son zamanlarda in vivo nöronal ateşleme paternine karşılık gelen, in vivo neokortikal piramidal sinaptik potensiyalizasyonun uyardığı uyku iğcik osilasyonları bildirilmiştir.(136,174)

Kan dolaşımında oksijen seviyesinin yükselmesi ile nöral hafıza arasındaki ilişki birçok çalışmada araştırıldı ve oksijen seviyesi ile kognitif performans arasında ilişki saptanmıştır.

L.Ferini-Strambi ve ark.nın OSAS tanılı 45-65 yaş arası 23 hasta (2 kadın ve 21 erkek) ve 23 kontrol grubu (4 kadın ve 19 erkek) üzerinde yaptıkları çalışmada OSAS tanısı konduktan sonra CPAP tedavisinin nörokognitif fonksiyonlar üzerindeki etkisi araştırıldı.15 gün sonra ve 4 hafta sonraki etkilerine bakıldı. Sonuç olarak CPAP tedavisi sonrası öğrenme kabiliyeti, motor performans ve dikkat eksikliğinde belirgin bir düzelme saptandı.(133)

Scoley ve ark.nın yaptığı çalışmada kandaki oksijen düzeyi ile kelime hatırlama arasındaki ilişki araştırıldı. Hastalara kelime söylenmeden 5 dakika önce ve 5 dakika sonra kan oksijen düzeyi ölçüldü. Hastaların kandaki oksijen seviyeleri arttığında seçici bilişsel performanslarında ve kelime hatırlama oranlarında artış saptandı.(134)

Huppert ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada 43 ile 63 yaş arasında 11 kronik hipoksik KOAH tanılı hastada (8 erkek,3 kadın) bir dizi mental testler uygulandı.Kulak memesinden ölçölen arteryal oksijen basıncı ile mental test skorları ile korele izlendi. Hipoksik hastalarda test sonuçlarında anlamlı düşöklük saptandı. Hipoksi,hafıza ile ilgili test sonuçları üzerinde önemli bir etkiye sahipken diğer mental fonksiyon testleri üzerine anlamlı bir etkisi bulunmadığı göröldü.(135)

Englemen ve ark.nın OSAS tanılı hastalarda CPAP tedavisi sonrası gündüz uykululuk hali, kognitif performans ve mood üzerine yaptıkları çalışmada CPAP tedavi sonucu nokturnal solunum paterni, nokturnal uyku kalitesi, objektif gündüz uykululuk hali ve moodda anlamlı iyileşme saptandı ancak kognitif fonksiyonlarda anlamlı düzelme bulunamamıştır. Yapılan kontrol çalışmalarında mood, kognitif performans ve gündüz uykululuk halinde değişiklikler izlendi. (138)

Bearpark ve ark.'ı 4-5 ay CPAP tedavi sonrası yaptıkları çalışmada OSAS tanılı hastalarda görsel ve işitsel hafızada iyileşme gözlemlenildi. Fakat öğrenme performansı üzerine etkilerini değerlendirebilecek kontrol grubu olmadığı için değerlendirilemedi. (138,175) Benzer şekilde Charbonnear ve ark. kontrolsüz bir çalışmalarında tedavi ile kognitif fonksiyonların düzeldiğini rapor etmişlerdir. (138,176)

Walsleben ve ark. 7 hasta ile yaptıkları küçük bir çalışmada 2 gece CPAP tedavi sonrasında kognitif fonksiyonlarda bir değişiklik saptamadılar. (138,177)

Scholey ve ark. yaptıkları çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada sağlıklı genç adolesanlarda oksijen inspire eden ve normal hava inspire eden grup arasında kognitif ve fizyolojik etkiler açısından farklılık olup olmadığı araştırıldı. Oksijen inhale eden grupta kognitif performans normal hava inhale edenlerden anlamlı yüksek bulundu. Oksijen inhale eden grup daha hızlı hatırlama süresine ve daha fazla kelime hatırlama sayısına sahipti. Oksijen inhale eden grupta oksijen saturasyon değişikliği ile kognitif performans arasında anlamlı korelasyon saptandı. Normal hava inspire eden grupta kalp hızındaki büyük değişiklikler daha iyi kognitif fonksiyonlarla ilişkili bulundu. Kandaki oksijen sirkülasyonunun artması kognitif performansta artışla sonuçlandı. Bu çalışmada oksijen inhalasyonu sonucu hafıza ve hatırlama süresi dahil kognitif fonksiyonlarda anlamlı iyileşme olduğu gösterildi. (139)

Weiskopf ve ark. akut ağır izovolemik anemi tanılı hastalarda oksijen açığının neden olduğu kalp atım hızı yükselmesi, hafıza ve kognitif fonksiyonların etkilenme durumu araştırıldı. PaO₂ 406 +/- 47 mmHg olan hastalarda ve hemoglobün konsantrasyonu 12.7 +/- 1.0 g/dl olan hastalarda geç hafıza değişikliği açısından anlamlı fark bulunamadı.

Ortalama arteriyel basınç ve enerji seviye değişiklikleri akut anemide PaO₂ artışı ile değişmediği saptandı.(140)

Otörler akut izovolemik aneminin hatırlama süresi ve hafızayı yavaşlattığı, kalp hızını artırdığı, enerji seviyesini düşürdüğünü savunuyorlar. Bu çalışmanın hiptezi ise PaO₂ 350 mmHg veya daha fazla oksijen solumanın akut aneminin tüm bu etkilerini tersine çevirebildiğini (enerji düşüklüğü hariç) gösterebilmektir.(140)

Dodd ve ark. multikomponent hastalık olan KOAH hastalığının kognitif fonksiyonlara etkisi üzerine bir çalışma yaptılar. Bulunan bulgular: KOAH hastalarına spesifik kognitif disfonksiyon mevcut olması; hipoksemi olmayan hastalarda kognitif kognitif fonksiyonların hafif bozuk olması; hipoksemide kognitif disfonksiyon insidansı yüksek olması; hipoksemi, hiperkapni, sigara içimi ve komorbiditeler (vasküler hastalıklar gibi) KOAH'taki kognitif disfonksiyonların tümünden sorumlu tutmanın doğru olmadığı; kognitif fonksiyonla mood, yorgunluk ve sağlık durumu ile ilişkili olmadığı; kognitif disfonksiyonun mortalite ve özürlülüğün artışı ile ilişkili olabileceği; tedavinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi ile ilgili sınırlı kanıt bulunduğu.(178)

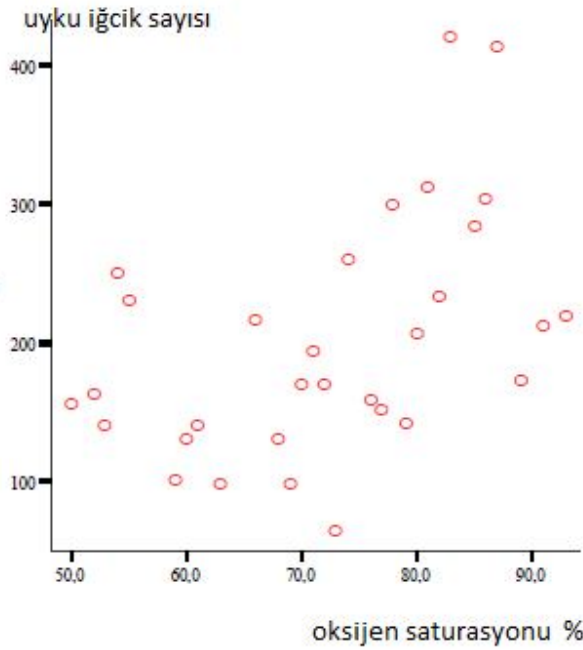
Kognitif fonksiyon ve arteriyel oksijen basıncı arasında zayıf korelasyon bulunmaktadır.(141) Başka bir çalışmada hafıza ile PaO₂ korele bulunmuş; dil ve algılama ile korele bulunmamıştır.(142)

Stanifort ve ark. KKY ve Cheyne stokes solunumu yapan 11 hasta üzerinde 4 hafta süren çif kör çapraz kontrollü çalışmada nöropsikometrik test ile kognitif fonksiyonlar değerlendirildi. Oksijen tedavisinin uyku kalitesini, hasta semptomlarını ve kognitif disfonksiyonu iyileştirmediği görüldü.(143)

Chung ve ark. 5 kadın ve 5 erkek kolej öğrencisi üzerinde yaptıkları çalışmada 2 gruba ayrıldı; bir gruba normal hava (%21 oksijen), diğer gruba hiperoksik hava (%40 oksijen) uygulandı. %40 oksijen kullanılan hastada kan oksijen saturasyonu yükselmekle birlikte kalp hızı düşmekte. Kan oksijen konsantrasyonu arttığında kognitif performans oluşumunda beyin aktivasyonunu stimüle etmekte.(144)

Oksijen tüm hücreler ve hücresel organeller için hayati öneme sahiptir.(139) Hipoksik durumda birçok organda değişik cevaplar olmaktadır. İskelet kası hipoksiye yorgunluk, kalp kası anjina pectoris, renal sistem prerenal azotemi, elektrolit bozukluğu gibi cevaplar vermektedir. Kronik hipokside santral sinir sisteminde atrofi gelişmektedir. Hipoksik durumlarda santral sinir sisteminde nörokognitif fonksiyon değişiklikleri ve ileri durumda kortikal atrofi dışında saptanan bir laboratuvar bulgusu yeterince yoktur.(144)

Bizim çalışmamızda hipoksi ile uyku içcikleri arasında saptadığımız pozitif korelasyon hipoksiye santral sinir sisteminin bir cevabı olarak değerlendirilebilir. Ayrıca CPAP tedavisi ile kan oksijen saturasyonunda yükselme sağlanırken bizim çalışmamızda saptadığımız artan uyku içcik sayısı düzelen hipokseminin EEG'deki belirtecidir.



Şekil 12: OSAS'lı hastaların tedavi öncesi oksijen saturasyonu ile uyku içcikleri arasındaki pozitif korelasyon ($r=0.257, p=0.012$)

EEG'de azalan saatlik ortalama uyku içiği sayısı vasküler patolojilerin erken bir göstergesi olabilir. Bu da hipoksi nedenli hastalıkların (SVO, iskemi, arteropatiler) erken tanı göstergesi olarak EEG'de saatlik ortalama uyku içiği sayısının yol gösterici olabileceğine işaret etmektedir.

OSAS santral sinir sistemi, endokrin sistemi, kas-iskelet sistemi, dolaşım sistemi, hematolojik sistemi etkilemektedir. OSAS tedavi edilmezse tüm organ sistemleri etkilenmekte ve kronik-sistemik hastalıklar için predispozisyon sağlamaktadır.

OSAS tanısında standart tedavi olarak CPAP tedavisi kullanılmaktadır. CPAP tedavisinin OSAS'ta klinik düzelmeyi sağladığını gösteren çok sayıda araştırma yayınlanmıştır. (110-116) Bizim çalışmamızda ise CPAP tedavisi ile apne-hipopne kontrolü ile uyku içcik sayısında artış ve oksijen saturasyonunda düzelme saptadık. Genç hastalarda yaşlı hastalara göre uyku içcik sayısının daha fazla olduğunu saptadık.

Sonuç olarak kontrol altına alınan apne-hipopnelerin, santral sinir sisteminde düzelmenin en erken ve laboratuvar bulgusu olarak EEG' de artan uyku içcik sayısı olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ:

Uyku ve bellek arasında çok yönlü bir ilişki tanımlanmıştır. Uyku iğciklerinin aynı zamanda uyku kalitesinin bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Uyku iğciği ile eşleşmiş beyin aktivitesi öğrenme bağımlı olarak artar. Öğrenme sonrası uyku iğciği amplitüdünde artış ve hipokampal aktivasyonunda artış izlenir. Bu artış özellikle topografik öğrenme sırasında oluşur.

OSAS tanılı CPAP kullanan hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda tedavi öncesi ile kıyaslandığında uyku iğciklerinin sayısında CPAP tedavisi sonrasında anlamlı artış saptandı. CPAP tedavisi sonrası artan uyku iğcik sayısı OSAS'ta beklenen nörokognitif düzelmenin EEG bulgusu olarak düşünülebilir

Bizim çalışmamızda ise CPAP tedavisi ile apne-hipopne kontrolü ile uyku iğcik sayısında artış ve oksijen saturasyonunda düzelme saptadık. Genç hastalarda yaşlı hastalara göre uyku iğcik sayısının daha fazla olduğunu saptadık.

Sonuç olarak kontrol altına alınan apne-hipopnelerin, santral sinir sisteminde düzelmenin en erken ve laboratuvar bulgusu olarak EEG'de artan uyku iğcik sayısı olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Amaç:Bu çalışmada polisomnografi ile OSAS tanısı konmuş hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve CPAP tedavisi sonrası uyku içcikleri karşılaştırılarak nasıl değişiklikler ortaya çıktığını bulmayı amaçladık.

Gereç-Yöntem:Çalışmaya yaşları 18'den büyük PSG ile OSAS tanısı konan 73 hasta (E/K:61/12) çalışmaya alındı. Konjestif kalp yetmezliği, KOAH, bronşial astım, nörolojik hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalara tüm gece polisomnografik test yapıldı. PAP titrasyonu otomatik- CPAP (APAP remstar, respironics, Germany) ile yapıldı. Hastaların uyku içcikleri NREM-S2 evresinde sayıldı. Minimum 15 dakikalık S2 uykusundaki içcikler sayılıp bir saate uyarlandı, saatlik uyku içciği indeksi hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya OSAS tanısı olan 73 hasta alındı. PAP tedavisi öncesi ortalama saatlik uyku içciği sayısı PAP tedavisi sonrası tekrar sayıldığında anlamlı artış saptandı.(288+-55 392+-40) Ayrıca uyku içciği sayısı ile hasta yaşı arasında anlamlı korelasyon bulundu.(r :0.74 p<000)

Tartışma: Uyku ve bellek arasında çok yönlü bir ilişki tanımlanmıştır. Uyku içciklerinin aynı zamanda uyku kalitesinin bir belirteci olduğu düşünülmektedir. Uyku içciği ile eşleşmiş beyin aktivitesi öğrenme bağımlı olarak artar. Öğrenme sonrası uyku içciği amplitüdünde artış ve hipokampal aktivasyonunda artış izlenir. Bu artış özellikle topografik öğrenme sırasında oluşur.

OSAS tanılı CPAP kullanan hastalar üzerinde yaptığımız çalışmamızda tedavi öncesi ile kıyaslandığında uyku iğciklerinin sayısında CPAP tedavisi sonrasında anlamlı artış saptandı. Genç hastalarda yaşlı hastalara göre uyku iğcik sayısının daha fazla olduğu gösterildi.

Anahtar Kelimeler:Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, PAP tedavisi, Uyku iğciği

8. SUMMARY:

Objective: In this study, patients diagnosed with OSAS with polysomnography, sleep spindles compared with before and after CPAP treatment we aimed to determine how changes emerged.

Material and Methods: The study included 73 patients diagnosed with OSAS by PSG ages greater than 18 (M/F: 61/12) were studied. Congestive heart failure, COPD, bronchial asthma, patients with neurological disease were excluded. The patients were all night polysomnographic test. PAP titration of the auto-CPAP (APAP REMstar, Respironics, Germany) were used. NREM sleep spindles-S2 stage of the patients were counted. Adapted for a minimum of 15 minutes to an hour counted S2 sleep spindles, hours of sleep spindle index was calculated.

Results: The study included 73 patients with obstructive sleep apnea syndrome. The average number of hours of sleep spindles before the treatment with PAP, PAP levels were significantly increased after treatment re-counted. (288 + -55 392 + -40) Also found a significant correlation between patient age with the number of sleep spindles. (R=0.74, p<000)

Conclusion: A multi-faceted relationship between sleep and memory are defined. At the same time sleep spindles are thought to be a marker of sleep quality. Sleep spindles coupled with the learning-dependent increases in brain activity. Increase in the amplitude of sleep spindles and hippocampal activation after learning are defined. Especially increase in activation occurs during topographical learning.

Our study on patients diagnosed with OSAS using CPAP compared with pre-treatment levels were significantly increased after treatment with CPAP in the number of sleep spindles. The number of elderly patients more than younger patients demonstrated that sleep spindle.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, PAP therapy, sleep spindles,

9. KAYNAKLAR

1. www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108, Köktürk O, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005
2. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427
3. Prof. Dr. Hakan Kaynak, Uyku uyuyamamak mı uyanamamak mı? Doğan Kitapçılık, 2003
4. Uyku Hakkında Genel Bilgiler Türk Uyku Araştırmaları Derneği, www.tsrs.org.tr ,
5. Basics of Sleep Behavior, www.sleephomepages.org/sleepsyllabus
6. www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=108, İtil O, Tarihçe, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005,
7. Öztürk L, Yanıtını arayan eski bir soru: niçin uyuyoruz?, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2007;70 (4): 114-121
8. Köktürk O, Polisomnografi Skorlamada Yenilikler, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 441-449
9. Rechtschaffen A, Kales A. (eds). A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. 3. Edition. Los Angeles: Brain Research Institute, 2001: 1-6
10. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st Ed. Westchester, IL; American Academy of Sleep Medicine, 2007
11. Köktürk O, Polisomnografi 'Uyku Evrelerinin Skorlanması'. Uykuda Solunum Bozuklukları, Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005
12. www.toraks.org.tr/merkezi_kurslar.php.pid=110, Çiftçi B, Genel prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller, Toraks Derneği Merkezi Kurslar, 2005
13. www.toraks.org.tr/merkezi-kurslar-2009-ppt-pdf/normal%20uyku.ppt, Ursavaş A, Normal Uyku, Toraks Derneği Merkezi Kurslar 2009
14. www.toraks.org.tr/mesleki-gelisim-kursu-4-pptpdf/ccuhadaroglu.pdf , Çuhadaroğlu Ç, Tıkalıcı Uyku Apne Sendromu (TUAS), Toraks Derneği IV. Mesleki Gelişim Kursu

15. www.toraks.org.tr/kisokulu6-ppt-pdf/uykuda_solunum_bozuk.pdf , Köktürk O, Uykuda Solunum Bozuklukları. VI. Kış Okulu, Türk Toraks Derneği Okulu, 2007
16. Danny J, Eckert and Atul Malhotra, Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea, Proc Am Thorac Soc, 2008, 15; 5 (2): 144–153
17. White DP, Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea, Am J Respir Crit Care Med, 2005; 172: 1363–1370
18. White DP, The pathogenesis of obstructive sleep apnea: advances in the past 100 Years, Am J Respir Cell Mol Biol, 2006; 34: 1–6
19. White DP, Sleep apnea, Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 124–128
20. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force, Sleep 1999; 22: 667-689
21. Kryger MH, Diagnosis and management of sleep apnea syndrome. Clin Cornerstone 2000; 2 (5): 39-47
22. Flemons WW, Clinical practice. Obstructive sleep apnea, N Engl J Med 2002 Aug 15; 347(7): 498-504
23. Gilmartin G.S, Daly RW, Thomas RJ, Recognition and management of complex sleep-disordered breathing, Current Opinion in Pulmonary Medicine 2005, 11; 485-493
24. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Ayas N, Edwards JK, Schory K, White DP, Genioglossus muscle responsiveness to chemical and mechanical stimuli during non-rapid eye movement sleep, Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 945–949
25. Karadağ M, Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-2), Akciğer Arşivi 2007; 8: 88-91
26. Banno K, Kryger M.H, Sleep apnea: Clinical investigations in humans, Sleep Medicine 2007; (8): 400-426
27. American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. : Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005
28. Kuzniar TJ, Pusalavidyasagar S, Gay PC, Morgenthaler TI, Natural course of complex sleep apnea, a retrospective study. Sleep Breath. 2008; 12 (2): 135-139

29. Pusalavidyasagar SS, Olson E.J, Gay P.C, Morgenthaler TI, Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. , Sleep Medicine 7 (2006): 474-479
30. Kushida CA, Morgenthaler T, Littner MR, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005, Sleep. 2005; 28: 499–521
31. www.toraks.org.tr/kisokulu7-pptpdf/c_cuhadaroglukisokulu97_72008.ppt, Çuhadaroğlu Ç, Uykuda Solunum Bozuklukları, Toraks Derneği 7. Kış Okulu, 2008
32. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L, Weiss JW. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern- a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications, Sleep, 2004; 27 (2): 229-234
33. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA, Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome?, Sleep 2006; 29: 1203-1209
35. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465 – 484
36. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep. Science 1953; 118: 273–274
37. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation: a Pickwickian syndrome. Am J Med 1956; 21: 811–818
38. Sadoul P, Lugaresi E. Symposium on hypersomnia with periodic breathing. Bull Eur Physiopathol Respir 1972; 8: 967–1288
39. Barış YL, Artvinli M, et al: Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airway obstruction in obese patient. Path. Resp. 1973; 9: 630-35
40. Lugaresi E, Coccogna G, Mantovani M, Brignani F. Effects dela trachaestomie dans les hypersomnies avec respiration periodique. Rev Neurol 1970; 123: 267–268
41. Sullivan CE, Issa FG, Berhon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1: 862–865

42. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N. England J. Med.* 1993; 328: 1230 – 1235
43. Köktürk O, OSAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 193–201
44. Young, T., Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing, what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*, 1993. 16: 1-2
45. Davies RJO, S.J., The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1990; 3: 509–514
46. Oksenberg A, K.I., Silverberg DS, Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest* 2000. 118: 1018–1024
47. Rammes JE, D.W., Sauerland EK Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J appl physiol: respirat environ exercise physiol*, 1978, 44
48. Köktürk O, K. N., Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1998. 46: 288-300
49. Morrison, D.L., et al., Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993. 148: 606-11
50. Wynne, J.W., Obstruction of the nose and breathing during sleep. *Chest*, 1982; 82(6): p. 657-8
51. Calverley, P.M., Sleep-related breathing disorders. 7. Sleep and breathing problems in general medicine. *Thorax*, 1995; 50: 1311-6
52. Kryger, M.H., Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*, 1985: 555-62
53. Netzer, N.C., et al., Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*, 1999. 131: 485-91
54. Lindberg, E., et al., Snoring and daytime sleepiness as risk factors for hypertension and diabetes in women a population-based study. *Respir Med*, 2007. 101(6): 1283-90
55. Endeshaw, Y., Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*, 2006. 54: 1740-4

56. Redline, S. and K.P. Strohl, Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Clin Chest Med, 1998. 19: 1-19
57. Chervin, R.D., Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest, 2000. 118: 372-9
58. Hajduk, I.A., et al., Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome a retrospective study. Sleep, 2003. 26: 61-4
59. Susheel PP, H.S., Alan RS, Adult obstructive sleep apnea-pathophysiology and diagnosis. Chest 2007. 132: 325-37
60. Young, T., J. Skatrud, and P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA, 2004. 291: 2013-6
61. SF Güven, Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002
62. Mortimore, I.L., et al., Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157: 280-3
63. Wetter, D.W., et al., Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. Arch Intern Med, 1994. 154: 2219-24
64. Tsutsumi, W., et al., Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. Psychiatry Clin Neurosci, 2000. 54: 332-3
65. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 117-126
66. Ogretmenoglu O, Süslü AE, Yücel OT. Association of head and neck physical examination with obstructive sleep apnea syndrome. Laryngoscope 2005; 115: 1493-1498
67. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, Ramaswamy K, Smith ML. Sleep apnea: from the nose to the heart. J Am Board Fam Pract 2000; 15: 128-141
68. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep disordered breathing. Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 127: 13-21
69. Çelik O. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas ve Boyun Cerrahisi, 2002: 964-984
70. Kasey KL. Hypopharyngeal airway surgery. Otolaryngol Clin N Am 2007; 164: 845-853

71. Tokunaga K, Matsuzawa Y, Ishikawa K, Tarui S. A novel technique for the determination of body fat by computed tomography. *Int J Obes* 1983; 7: 437-445
72. Shepard JW Jr, Thawley SE. Evaluation of the upper airway by computerized tomography in patients undergoing uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 711-716
73. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 509-510
74. Abbott MB, Donnelly LF, Dardzinski BJ, Poe SA, Chini BA, Amin RS. Obstructive sleep apnea: MR imaging volume segmentation analysis. *Radiology* 2004; 232: 889-895
75. Terris DJ, Hanasono MM, Liu YC. Reliability of the Müller maneuver and its association with sleep-disordered breathing. *Laryngoscope* 2000; 110: 1819-1823
76. Fırat H. Uyku apne sendomu tanısı. *Toraks Demegi 2. Kıs Okulu*, Ankara, 2003
77. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 125-132
78. İzci B, Ardic S, Fırat H, Sahin A, Altınors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008; 12: 161-168
79. Rahul KK, Hill GK. Interpretation of the adult polysomnogram. *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 713-743
80. Practice Parameters for the Indications for PSG-AASM Practice Parameters. *Sleep* 2005; Vol. 28: 4
81. Young T, Palta M. Sleep Related Breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 6: 22-25

82. Peppard PE, Young T, Patla M, Dempsey J, Scatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing JAMA 2000; 284: 3015-3021
83. Strollo PJ Jr, Atwood CW Jr, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apneahypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia WB. Saunders Company 2005; 1053-1065
84. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redmann JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. Eur Respir J 2000; 16: 909-913
85. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2002; 50: 119-124
86. Kapur VK, Koepsell TD, De Maine J, Hert R, Sanblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. Am J Crit Care Med 1998; 158: 1379-1383
87. Orth M, Duchna HW, Leidag M, Widdig W, Rasche K, Bauer TT, Walther JW, Zeuw J, Malin JP, G. Werninghaus GS, Kotterba S. Driving simulator and neuropsychological testing in OSAS before and under CPAP therapy. Eur Respir J 2005; 26: 898-903
88. Magalang UJ, Mador MJ. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. Clin In Chest Med 2003; 24: 343-353
89. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. Ther Adv Respir Dis 2008; 2: 375-386
90. Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnea. Cochrane Database Syst Rev 2002
91. Ceylan A, Çelenk F, Tutar H. Tıkayıcı uyku apnesi sendromunda farmakoterapiler KBB-Forum 2007; 6 (3)
92. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. Chest 2007; 132: 693-699
93. Ozmen OA. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome: oral appliances. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3: 81-85

94. Kurtulmus H, Cotert HS. Management of obstructive sleep apnea in an edentulous patient with a combination of mandibular advancement splint and tongue-retaining device: a clinical report. *Sleep and Breathing* 2009; 13: 97-102
95. Gindre L, Gagnadoux F, Meslier N, Gustin JM, Racineux JL. Mandibular Advancement for obstructive sleep apnea: dose effect on apnea, long-term use and tolerance. *Respiration* 2008; 76: 386-392
96. Liebermann DE, McCarty RC, Hiiemae KM, Palmer JB. Ontogeny of postnatal hyoid and larynx descent in humans. *Arch Oral Biol* 2001; 46: 117-128
97. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Long-term results of maxillomandibular advancement surgery. *Sleep Breath* 2000; 4:137-139
98. Köktürk O, Kemaloglu Y. Obstrüktif uyku apne sendromu. Cerrahi tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 451-476
99. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865
100. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient knows what's best! *Sleep Med* 2004; 5: 221-222
101. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2005
102. Ficker JH, Fuchs FS, Wiest GH, Asshoff G, Schmelzer AH, Hahn EG. An autocontinuous positive airway pressure device controlled exclusively by the forced oscillation technique. *Eur Respir J* 2000; 16: 914-920
103. Meurice JC, Cornette A, Philip-Joet F, Pepin JL, Escourrou P, Ingrand P, Veale D. Evaluation of auto CPAP devices in home treatment of sleep apnea/ hypopnea syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8: 695-703
104. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130: 815-821

105. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart* 2006; 92: 337-342
106. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-171
107. Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26: 68-79
108. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis *Arch Intern Med.* 2003; 163: 519-520
109. Gordon P, Sanders MH. Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2005; 60: 68-75
110. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, Monasterio C, Bosch M, Lalaria A, Rubio M, Rubio R, Medinas M, Hernandez L, Vidal S, Douglas NJ, Agusti AG. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015–1023
111. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119: 181–187
112. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, Peter JH, Vogelmeier C. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J.* 2004; 23: 255-262
113. Khoo MC, Belozeroff V, Berry RB, Sassoos CS. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 807-812.

114. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 63: 344–348.
115. Parra O, Arboix A, Bechich S, Garcia-Eroles L, Montserrat JM, Lopez JA, Ballester E, Guerra JM, Sopena JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375–380
116. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-512
117. Santamaria J, Iranzo A, Ma Montserrat J, de Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: evaluation and treatment. *Sleep Med Rev* 2007; 11:195-207
118. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J* 2004; 24: 461-465
119. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132; 1057-1072
120. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-99
121. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Geçici Ö, Kara Z. Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi. *Tuberk Toraks*. 2007; 3: 271-277
122. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2008; 15: 365-369
123. Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2008; 12: 365-367
124. J.cline, Sleep spindles, Ph.D.in sleepless America, April 2011
125. Steriade m:Alertnes, quiet sleep dreaming. In peters A,Jones EG cerebral cortex,vol 9:Normal and altered States of Function.New York,Plenum,1991,PP 279-357

126. Meir H.Kryger,Thomas Roth,William C.Demont, Principles and practice of sleep medicine fourth edition
127. Steriade, M.Mc Cormic, D.A. & Sejnowski T.J.Thalomocortical oscillations in the sleeping and aroused brain, Science, 262, 679-685, 1993
128. A.nicolas, D.Petit, S.Rompre, J. Montplaisir,"Sleepspindle characteristics in healty subjects of different age groups,"Clinical Neorophysiology, 112:521-527,2001
129. Eroğul, O., Güler, E. Ç., Bahadırlar, Y. ve Aydın, H. Uyku EEG'sinde karşılaşılan içciklerin (Spindle) sezimi ve analizi için bir yöntem.Biyomedikal Ulusal Toplantısı Biyomut'99, Kayseri, 1999.
130. H. M. Engleman, S. Martin, I. Deary, N. J. Douglas, Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnea/ hipopnea syndrome, Thorax 52, 1997, 114-119
131. Gais S, Pihal W, Wagner U ve ark. Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. Nature Neurosci, 2000; 3: 1335-1339
132. Walker MP, Brakefield T, Morgan A ve ark. Practice with sleep makes perfect: sleep dependent motor skill learning. Neuron, 2002; 35:205-211
133. L.Ferini- Strambi, C. Baietta, M. R. Di Gioia, P. Costaldi, Cognitive dysfunction in patients with OSAS; partial reversibility after CPAP, Brain Research Bulletin, 2003
134. Andrew B. Scoley, Oxygen and cognitive performance: the temporal relationship between hyperoxia and enhanced memory, Psychopharmacology, 1998, 140; 123-126
135. Felicia Huppert, Memory impairment associated with chronic hypoxia, Thorax 1982; 37; 858-860
136. O.eschenko, elevated sleep spindle density after learning or after retrieval in rats, The journal of neuroscience, 2006, 12914-12920
137. Gais.S, Mölle M. Learning-Dependent Increases in Sleep Spindle Density, The Journal of Neuroscience , 2002; 22(15); 6830-6834
138. Englemen H. M., Cheshire E.K, et al., Daytime sleepness, cognitive performance and mood after CPAP fort he sleep apnea/ hypopnoea syndrome, Thorax 1993, 48, 911-914

139. Scholey, A. B., Moss M., et al., Cognitive performance, hyperoxia and heart rate following oxygen administration in healthy young adults, *Physiology and Behavior*, 1999, 67, 783-789
140. Weiskopf R. B. , Feiner John M.D., et al, Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia, *anesthesiology*, 2002, 96, 871-7
141. Grant I. , Heaton RK, McSweeny AJ, et al, Neuropsychology findings in hypoxemic COPD, *Arch intern med* 1982, 142, 1470-1476
142. Stuss DT, Peterkin I, Guzman DA, et al. COPD effects of hypoxia on neurological and neuropsychological measures. *J. Clin. Exp. Neuropsychol* 1997; 112; 1506-1513
143. Stanifort AD, et al, Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function, and sympathetic activity in patients with KKY and Cheyne Stokes respiration, *European Heart Journal*, 1998, 19, 922-928
144. Chung SC, et al, Effects of high concentration oxygen administration on n back task performance and physiological signals, *Physiol. Meas.*, 2007, 28, 389-396
145. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65
146. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89
147. Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. Brain mechanisms of emotion. *Neuroscience: Exploring the Brain*, 2nd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2001; Chapter 18, s.: 581
148. Gazzaniga M.S. Brain mechanisms of emotion. *The Cognitive Neurosciences*, 2nd Edition, Cambridge, MA: MIT Press. 2004; s.: 751
149. Viruez-ortega J., Garrido E., Javierre C., Kloezeman K.C. Human behaviour and development under high-altitude conditions. *Developmental science*, 2006; 9(4): 400–410

150. Zhang J.X., Lu, X.J., Wang X.C., Li W., Du J.Z. Intermittent hypoxia impairs performance of adult mice in the two-way shuttle box but not in the Morris water maze. *Journal of neuroscience research*, 2006, 84(1): 228-35
151. Yılmaz T. Aşırı uyuma bozuklukları. In: Önerci M. (Ed) *Uykuda solunum durması ve horlama*. 1.Baskı, Ankara, Öncü Basımevi. 2003
152. Cassel W., Becker PC, Dugnus D, Peter JH, et al. Risk of traffic accident in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996; 9; 20606-11
153. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11: 1–16
154. Montplaisir J, Bedard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 1992; 15: 17–9
155. Coşkun F., Karadağ M., Gökalp G., ve ark. Uyku Apneli Hastalarda CPAP Tedavisi Sonrasında Serebral Metabolizmanın Değerlendirilmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011; 37 (1); 27-32
156. Bedard MA, Montplaisir J, Malo J, et al. Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol* 1993; 15: 330–41
157. Sateia MJ: Neuropsychological impairment and quality of life in obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2003; 24: 249-259
158. Smith IE, Shneerson JM: Is the SF 36 sensitive to sleep disturbance? A study in subject with sleep apnea. *J.Sleep Res.* 1995; 4: 183-188
159. Naeyege b,Thouvard V,Pepin JL, et al: Deficits of cognitive executive functions in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1995; 18: 43-52
160. Philips BA, Schmitt FA, Berry DT, et al: Treatment of obstructive sleep apnea. A preliminary report comparing nasal CPAP to nasal oxygen in patients with mild OSA. *Chest* 1990; 98: 325-330
161. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, et al: Positional treatment vs CPAP in patients with positional OSAS. *Chest* 1999; 115: 771-781

162. Meier-Koll A, Bussmann B, Schmidt C, Neuschwander D, Walking through a maze alters the architecture of sleep. *Percept Mot Skills* 88, 1999: 1141–1159
163. Fogel S, Jacob J, Smith C, The role of sleep spindles in simple motor procedural learning. *Sleep* 25(Suppl), 2002: A279–A280
164. Gais S, Molle M, Helms K, Born J, Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 22, 2002: 6830–6834
165. Clemens Z, Fabo D, Halasz P, Overnight verbal memory retention correlates with the number of sleep spindles. *Neuroscience* 132: 2005: 529–535
166. Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G Local sleep and learning. *Nature* 430: 2004: 78–81
167. Steriade M, Contreras D, Curro DR, Nunez A The slow (< 1 Hz) oscillation in reticular thalamic and thalamocortical neurons: scenario of sleep rhythm generation in interacting thalamic and neocortical networks. *J Neurosci* 13, 1993: 3284–3299
168. Buzsaki G, The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 6, 1996: 81–92
169. Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsaki G, Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 2003; 2065–2069
170. Moelle M, Yeshenko O, Marshall L, Sara SJ, Born J, Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol* 96, 2006: 62–70
171. Steriade M, Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 137, 2006: 1087–1106
172. Sejnowski TJ, Destexhe A, Why do we sleep? *Brain Res* 886; 2000: 208–223
173. Lisman J, Schulman H, Cline H The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. *Nat Rev Neurosci* 3: 2002: 175–190
174. Rosanova M, Ulrich D, Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci* 25: 2005: 9398–9405
175. Bearpark H, Grunstein R, Touyz S, Channon L, Sullivan C. Cognitive and psychological dysfunction in sleep apnea before and after treatment with CPAP. *Sleep Res* 1987; 16: 303

176. Charbonneau M, Tousignant P, Lamping DL, Cosio MG, Montserrat JM, Olha AE, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) on sleepiness and psychological functioning in obstructive sleep apnea (OSA). *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: A168
177. Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VK. Auditory event related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 74: 297-311
178. J.W. Dodd, S.V. Getov and P.W. Jones REVIEW Cognitive function in COPD *Eur Respir J* 2010; 35: 913–922
179. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu, Aralık 2012
180. MacLean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB. Psychometric evaluation of the Stanford Sleepiness Scale. *J Sleep Res* 1992;1:35-9.