

T1600



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**OSAS (Obstrüktif Sleep Apne Sendromu)  
Tedavisinde UPPP (Uvulopalatofaringoplasti)  
Başarısının Flekstüp Reflektometri ile Objektif  
Değerlendirilmesi**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Murat Turhan**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Oktay DİNÇ**

T1600 / 1-1

**“Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir”**

**Antalya, 2004**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, tez çalışmalarım sırasında bilgisini, tecrübesini esirgmeden bana destek olan saygıdeğer hocam ve tez danışmanım, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi A.D. Başkanı, Sayın Prof. Dr. Oktay DİNÇ'e; kişiliği ile örnek aldığım eğitimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübesi ile bana yol gösteren hocam Sayın Prof. Dr. Esor İ. BALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde önemli katkıları bulunan ve bilimsel çalışmalardaki destek ve tecrübelerinden faydalanma imkânı bulduğum hocalarım Sayın Prof. Dr. Hasan Ü. ÖZÇAĞLAR ve Sayın Doç. Dr. Bülent V. AĞIRDİR'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde önemli katkıları bulunan Sayın Yrd. Doç. Dr. Kenan GÜNEY'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. S. Fırat FİŞENK'e ve Uzm. Dr. Alper DERİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım boyunca birçok gece uyku laboratuvarında aktif olarak yardımlarını gördüğüm Dr. Engin ERKAL ve Dr. Süleyman SALCAN'a teşekkür ederim.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi A.D.'da beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, hemşire ve çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren sevgili anneme ve babama, mesleğimin ve tezimin her aşamasında büyük emeği bulunan hayat arkadaşım Uzm. Dr. Özge Turhan'a desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tez metninin Türk Dili İmlâ kurallarına uygunluğu konusunda desteklerinden dolayı Emekli Türkçe Öğretmeni Sayın Yücel ARTUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Murat TURHAN

Antalya, 2004

# İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	iv
RESİMLER DİZİNİ .....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Normal Uyku .....	5
2.1.1. Uyku Tanımlamaları .....	5
2.1.2. Uyku Hastalıklarının Sınıflandırılması .....	16
2.2. OSAS .....	21
2.2.1. Tanımlar .....	21
2.2.2. Epidemiyoloji .....	22
2.2.3. Üst Solunum Yolları Obstrüksiyonu .....	25
2.2.4. Faringeal Kapanmanın Patogenezi .....	47
2.2.5. Pasif Farinks Daralmasının Yeri ve Şekli .....	53
2.2.6. Patofizyoloji .....	55
2.2.7. Klinik Semptomlar .....	56
2.2.8. Fizik Muayene .....	60
2.2.9. Risk Faktörleri .....	63
2.2.10. OSAS'ın Klinik Sonuçları .....	66
2.2.11. Tanı .....	70
2.2.12. OSAS Şiddeti (61) .....	75
2.2.13. OSAS Tedavisi .....	76
2.2.14. Obstrüksiyon Bölgesinin Belirlenmesi .....	85
3. MATERYAL ve METOT .....	95
4. BULGULAR .....	104
5. TARTIŞMA .....	105
SONUÇ .....	106
ÖZET .....	107
KAYNAKLAR .....	108

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

- AI, Apne indeksi  
ASDA, American Sleep Disorders Association  
AHI, Apne hipopne indeksi  
BT, Bilgisayarlı Tomografi  
DKO, Dil kökü obstrüksiyonu  
EEG, Elektroensefalogram  
EKG, Elektrokardiyogram  
EMG, Elektromyogram  
EOG, Elektrookulogram  
HI, Hipopne indeksi  
ICSD, International Classification of Sleep Disorders  
REM, Rapid Eye Movement,  
NREM, Non Rapid Eye Movement  
MRG, Manyetik Rezonans Görüntüleme  
OSA, Obstrüktif sleep apne  
OSAS, Obstrüktif sleep apne sendromu.  
PSG, Polisomnografi  
RDI, Solunum sıkıntı indeksi (Respiratory Disturbance Index)  
RI, Rhinosleep İndeksi  
SaO<sub>2</sub>, Arteriyal oksijen satürasyonu  
UPPP, Uvulopalatofaringoplasti.  
VFO, Velofaringeal obstrüksiyon

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 2.1 GÖZLER KAPALI VE DİNLENİRKEN ALFA AKTİVİTE GÖSTEREN EEG ÖRNEĞİ . . . . .	6
ŞEKİL 2.2 GÖZLER AÇIKKEN KARIŞIK FREKANSLARDAKİ EEG AKTİVİTESİ . . . . .	7
ŞEKİL 2.3 NREM. EVRE I EEG ÖRNEĞİ . . . . .	7
ŞEKİL 2.4 NREM EVRE II EEG'Sİ . . . . .	8
ŞEKİL 2.5 UYKU İÇCİKLERİ . . . . .	8
ŞEKİL 2.6 EVRE III NREM UYKUSU . . . . .	9
ŞEKİL 2.7 EVRE IV NREM UYKUSU . . . . .	10
ŞEKİL 2.8 REM UYKUSU . . . . .	10
ŞEKİL 2.9 NORMAL HISTOGRAM . . . . .	12
ŞEKİL 2.10 UYKUSUZLUĞUN UYKU SIKLUSUNA ETKİSİNİ GÖSTEREN HISTOGRAM . . . . .	15
ŞEKİL 2.11 CPAP TEDAVİSİNİN OSAS'A ETKİSİNİ GÖSTEREN HISTOGRAM . . . . .	16
ŞEKİL 2.12 YAŞA GÖRE OSAS PREVELANSI (USB, UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUĞU) (77) . . . . .	24
ŞEKİL 2.13 ÜST SOLUNUM YOL KASLARI . . . . .	27
ŞEKİL 2.14 ÜST SOLUNUM YOLLARI . . . . .	28
ŞEKİL 2.15 FARİNGEAL YAPILAR ÜZERİNE FARKLI KASLARIN ETKİLERİ . . . . .	30
ŞEKİL 2.16 ŞİDDETLİ OSAS'I OLAN HASTADAN KAYDEDİLEN İTİPK BİR PSG ÖRNEĞİ . . . . .	31
ŞEKİL 2.17 OSAS HASTALARININ İTİPK POLİSOMNOGRAFİSİ . . . . .	32
ŞEKİL 2.18 ÜST HAVA YOLU AÇIKLIĞINI SAĞLAYAN GÜÇLERİN DENGESİ . . . . .	33
ŞEKİL 2.19 TRANSMURAL BASINÇ GÖRÜŞÜ VE FARİNKS TÜP KANUNLARINI GÖSTEREN ŞEKİL . . . . .	34
ŞEKİL 2.20 PASİF FARİNKSTE VELOFARİNK VE OROFARİNKTEKİ BASINÇ-ALAN İLİŞKİLERİ . . . . .	36
ŞEKİL 2.21 BOYUN VE ÇENE POSTURUNUN ÜST SOLUNUM YOLLARI AÇIKLIĞINA ETKİSİ . . . . .	38
ŞEKİL 2.22 OSAS'LI HASTADA MAKSİMUM İNŞİRATUVAR AKIM ARASINDAKİ İLİŞKİ (170) . . . . .	44
ŞEKİL 2.23 FARİNGEAL KAS AKTİVİTESİNİN FARİNKS TÜP KANUNLARINA ETKİSİ . . . . .	45
ŞEKİL 2.24 UYKUDA FARİNGEAL DARALMAYI ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN ŞEMATİK GÖRÜNÜMÜ . . . . .	49
ŞEKİL 2.25 FARİNGEAL HAVA YOLU AÇIKLIĞININ SÜRDÜRÜLMESİNİ . . . . .	53
ŞEKİL 2.26 64 OSAS'LI HASTADA DARALMANIN GÖRÜLDÜĞÜ FARİNGEAL SEGMENTLER . . . . .	54
ŞEKİL 2.27 KLİNİĞİMİZDE KULLANILAN EPWORTH UYKULULUK SKALASI FORMU(325, 326, 327) . . . . .	74
ŞEKİL 2.28 OSAS DÜŞÜNÜLEN HASTANIN TANI VE TEDAVİSİNDE ÖNERİLEN KARAR ALGORİTMASI . . . . .	78
ŞEKİL 2.29 HASTANIN PRİMER ŞİKAYETİ ÜZERİNE ODAKLANMA . . . . .	79
ŞEKİL 2.30 MRG'DE ÜST HAVA YOLU MESAFELERİ(402) . . . . .	89
ŞEKİL 2.31 RI İLE AHI ARASINDAKİ KORELASYONU GÖSTEREN GRAFİK (402) . . . . .	90
ŞEKİL 2.32 DİL KÖKU OBSTRUKSİYON SAYILARI İLE PMU VE HAS ARASINDAKİ İLİŞKİYİ . . . . .	90

## RESİMLER DİZİNİ

RESİM 3.1 RHİNOSLEEP CİHAZININ ÖNDEN (SOL) VE ARKADAN GÖRÜNÜŞÜ (SAĞ) .....	95
RESİM 3.2 RHİNOSLEEP CİHAZI YANDAN, MİNİPROB VE POMPANIN GÖRÜNÜŞÜ.....	97
RESİM 3.3 RHİNOFLEKS TÜP. "0" NOKTASI .....	97
RESİM 3.4 FLEKS TÜP REFLEKTOMETRİDE NAZAL KAVİTE UZUNLUĞUNUN İŞARETLENMESİ .....	98
RESİM 3.5 RHİNOFLEKS TÜPTE UVULA UZUNLUĞUNUN İŞARETLENMESİ.....	98
RESİM 3.6 RHİNOSLEEP ÇALIŞMA PRENSİBİ .....	99
RESİM 3.7 RHİNOSLEEP İLE SAPTANAN VFO .....	99
RESİM 3.8 RHİNOSLEEP İLE SAPTANAN DKO .....	99
RESİM 3.9 RHİNOSLEEP İLE SAPTANAN MİKST OBSTRUKSIYON .....	100
RESİM 3.10 UPPP UYGULANACAK HASTANIN ORAL KAVİTESİNİN PREOPERATİF GÖRÜNÜMÜ .....	102
RESİM 3.11 UPPP SIRASINDA REZEKE EDİLEN AMELİYAT SPECİMENİ.....	102
RESİM 3.12 UPPP SONRASI 30 GÜNDE OROFARİNGSİN GÖRÜNÜMÜ .....	103
RESİM 3.13 RESİM 3.11'İN YAKINDAN GÖRÜNÜMÜ.....	103

## TABLolar DİZİNİ

TABLO 2.1 SIK KARŞILAŞILAN EEG FREKANSLARI.....	6
TABLO 2.2 UYKU ŞİKÂYESİ OLMAYAN NORMAL GENÇ ERIŞKİNLERDE BAZI GENELLEMELER.....	14
TABLO 2.3 UYKU EVRE DAĞILIMININ DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER.....	14
TABLO 2.4 ICSD ANA BAŞLIKLARI (40).....	18
TABLO 2.5 ICSD KISALTILMIŞ LİSTESİ (40).....	20
TABLO 2.6 PASİF FARİNGEAL HAVA YOLUNU ETKİLEYEN MEKANİK FAKTÖRLER.....	37
TABLO 2.7 OSAS SEMPTOMLARI.....	56
TABLO 2.8 OSAS İLE İLİŞKİLİ FİZİK MUAYENEDE SAPTANABİLEN ANORMALLIKLAR.....	63
TABLO 2.9 GÜNDÜZ AŞIRI UYKU HALİNE NEDEN OLAN HASTALIKLAR.....	72
TABLO 2.10 GÜNDÜZ AŞIRI UYKU HALİNİN SAPTANMASINDA KULLANILAN TESTLER.....	73
TABLO 2.11 MSLT İLE UYKULULUK HALİNİN DERECELERİ.....	75
TABLO 2.12 OSAS ŞİDDETİ.....	75
TABLO 3.1 ÇALIŞMAYA KATILAN HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	95
TABLO 4.1 BAŞARILI VE BAŞARISIZ HASTALARIN ÖZELLİKLERİ.....	104

# 1. GİRİŞ

Uyku, ölüm ile uyanıklık arasında bir durumdur; uyanıklık, tüm bedensel ve entelektüel fonksiyonların aktifliği, ölüm ise sonsuza dek yitirilişi ile karakterizedir (1). Uykunun aktif bir süreç olduğunu savunanlar ile pasif bir süreç olduğunu savunanlar uyku araştırmaları ve uyku biliminde tarih boyunca karşı karşıya gelmişlerdir. Hızlı göz hareketlerinin varlığı ve uykunun iki ana bölümden oluştuğu keşfedilene kadar, uyku evrensel olarak beyinin aktif olmadığı bir evre olarak kabul edilmekteydi. Uyanmak ve ayağa kalkmak ise bu işlemlerin geri dönüşümü olarak düşünülmüş ve uyku ile koma, stupor, intoksikasyon, hipnoz gibi diğer hareketsiz durumlar arasında bir farklılık görülmemiştir. 1989 yılında J. Allan Hobson kitabında son 60 yılda öğrendiklerimizin geçmişteki 6000 yılda öğrendiklerimizden daha fazla olduğunu söylemiş ve bu kısa süre içerisinde uykunun basit olarak sadece uyanıklık halinin kaybolması olayı değil, çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarla, ayrıntılı ve titiz mekanizmalarla kontrol edilen, beyin özel bir aktivitesi olduğunun gösterildiğini dile getirmiştir (2).

İskoçyalı bir fizyolog olan Richard Caton, 1875 yılında hayvan beyinde elektriksel bir ritim olduğunu ilk kez saptamış, 1928 yılında Alman psikiyatrist Hans Berger de ilk kez insan beyin elektriksel aktivitelerini kaydederek, uyanırken ve uykuda beyin elektriksel aktivitesinin farklı ritimlerde olduğunu net bir şekilde gösterdiği metoda elektroensefalogram (EEG) ismini vermiştir (3). 1937-1939 yılları arasında ise uykudaki tüm beyin dalga paternlerinin major elemanlarını Harvey (4), Davis (5,6) tanımlamışlar, Blake(7, 8), Gerard(7, 8), ve Kleitman (8) ise EEG'de uykunun, yüksek amplitütlü yavaş dalgalar ve uyku içcikleri, uyanıklığın ise düşük amplitütlü dalgalar ve alfa ritmi ile karakterize olduğunu göstermişlerdir.

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra 1950'lerde Magoun (9), "Beyin Sapı Retikuler Formasyon ve EEG Aktivasyonu" isimli önemli çalışmalarını yayınlamışlar ve burada uykudan uyanıklığa geçişte EEG'de yüksek voltajlı yavaş dalgaların yerini düşük voltajlı hızlı dalgaların aldığını göstermişlerdir.



1953'de Aserinsky and Kleitman (10, 11) hızlı göz hareketlerinin (REM) varlığını tespit etmişler, aynı dönemde Jouvet et al (12), uykuda REM sırasında kas gerginliğinin daha da azaldığını ve tam bir tonus kaybı oluşarak kasların tamamen gevşediğini bildirmişlerdir. Hızlı göz hareketlerinin ve kas tonus kaybının keşfi, uyku evrelerinin tanınmasında, uykuda beyin dalgalarını izleyen EEG kadar, göz hareketleri ve kas tonusu hakkında bilgi veren sırasıyla elektrookulografi (EOG) ve elektromyogramın (EMG) da gerekli olduğu anlaşılmıştır.

1975 yılında American Sleep Disorders Association (ASDA) kurulduktan sonra harcanan çabalarla polisomnografiler klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmış ve uyku hastalıkları tanı imkânları artmıştır.

Yaklaşık 150 yıl önce, 1837'de Charles Dickens'in "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserinde tanımladığı aşırı kilolu ve uykulu çocuktan esinlenerek 1918'de Sir Wiliam Osler'in kilolu ve aşırı uykulu hastalarına "pickwickian" ismini takmasından ancak 47 yıl sonra, 1965'te Gaustat et al (13) aşırı kilolu pickwickian sendromlu hastaların polisomnografik incelemelerinde uyku apnesini fark etmiştir. Bundan 11 yıl sonra da, 1976 yılında Guilleminault et al (14) objektif kriterlerini tanımlayarak obstrüktif sleep apne sendromunu (OSAS) tıp literatürüne sokmuştur. Kuhlo et al (15), 1969 yılında ilk kez üst solunum yollarındaki obstrüksiyon yerini trakeostomiyle by-pass ederek Pickwickian sendromlu hastalarını tedavi etmeye başlamış, 1980'li yılların başına kadar OSAS'ın da efektif tedavisi olarak sadece trakeostomi uygulanmıştır. Bu dönemlerde trakeostominin, OSAS'ın tedavisinde gerçekten etkili bir yöntem olduğu görülmüş ancak hastalara kabul ettirmekte zorlanıldığı ve yüksek morbiditeye sahip olduğu için trakeostomiye alternatif tedavi yöntemi arayışları başlamıştır. Sonuçta iki yeni uygulama ortaya çıkmıştır. Bunlardan ilki trakeostomiye alternatif olan Uvulopalatofaringoplasti (UPPP) diğeri ise medikal tedavi yöntemi olarak nazal sürekli hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasıdır. UPPP ilk kez Fujita (16) tarafından OSAS'lı hastalara uygulanmış ve sonuçları yayınlanmıştır. CPAP ise, OSAS'ın tedavisinde cerrahi olmayan bir yöntem olarak yine 1981 yılında Avusturalya'lı Sullivan et al (17) tarafından tanımlanmıştır. Birbirlerinin

alternatifi olan bu iki yöntemin de sonuçları zamanla ortaya çıkmıştır. Trakeostomi gibi CPAP tedavisinin de gündüz aşırı uykululuk halini, OSAS'ın kardiyopulmoner sekellerini (18) , kan basıncını da normale çevirerek (19) ortadan kaldırdığı saptanmıştır. Buna karşılık Sher et al (20) meta-analizlerinde, OSAS hastalarında UPPP'nin %41 oranında başarılı olduğunu, özellikle dil kökü obstrüksiyonu olan vakalarda bu oranın %6'ya kadar düştüğünü saptamışlardır. UPPP'nin sadece yumuşak damak patolojisini ortadan kaldırmaya yönelik bir ameliyat olduğunu hatırlatarak, Isono et al(21) yaptıkları araştırmada UPPP başarısını etkileyen en önemli faktörün dil kökü obstrüksiyonu olduğunu göstermişlerdir. Başarı oranının çok yüksek olmasından dolayı CPAP, OSAS'ın primer tedavisinde kendine sağlam bir yer edinmiştir. Ne var ki sadece tam uyum sağlayabilen hastaların CPAP' tan yararlanabildiği ve CPAP tedavisine uyum sağlayamayan hastaların azımsanamayacak sayıda olduğu da görülmüştür (22, 23, 24). Oto-titrasyon yapabilen cihazların ortaya çıkmasından sonra CPAP tedavisine olan hasta uyumunda belirgin artış olmasına rağmen, CPAP'ı uygun şekilde ve sürede kullanamayan hastaların varlığı küçümsenemeyecek oranlarda halen devam etmektedir (25).

Bu bulgular, OSAS tedavisinde dikkatleri tekrar cerrahî seçenekler üzerine çekmiştir. Obstrüksiyon yerini trakeostomi gibi by-pass eden ve daha az morbiditeye sahip olan başka bir yöntem bulunamamıştır. Trakeostomi, OSAS'ın kesin tedavisini sağlayabilmekle beraber, morbiditesi ve istenmeyen sosyal problemleri nedeniyle popülaritesini yitirmiştir. Direkt obstrüksiyona neden olan patolojileri düzeltmeye yönelik cerrahî tedavi yöntemleri geliştirilme çabaları halen devam etmektedir. Bu amaca yönelik cerrahî yöntemlerin bir kısmı yumuşak damak, bir kısmı dil ve dil kökündeki patolojiyi düzeltmeyi amaçlar. Daha invaziv ve morbid olanları ise maksillofasial kemik yapıya müdahale etmektedirler. UPPP'nin başarısız olduğu vakalarda birden çok bölgedeki obstrüksiyonların varlığı net bir şekilde bilinmektedir (26, 27, 28). Cerrahî öncesi obstrüksiyon yerini gösteren metotlar preoperatif değerlendirmeyi kolaylaştırmakta ve uygulanacak operasyonun seçilmesine ve operasyon başarısını önceden tahmin etmeye yardımcı olabilmektedir. Bu amaçla

tanımlanan ve kullanılan metotlar arasında Müller Manevrası (MM), sefalometrik analiz, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), fluros kopi ve basınç ölçümleri vardır. Ancak bugün preoperatif obstrüksiyon(ların) yerini tam olarak saptayabilen ideal bir metot yoktur.

Çalışmamızın amacı, OSAS tanısı alan ve UPPP operasyonu uygulanmasına karar verilen hastaların preoperatif ve postoperatif Flekstüp Reflektometri (Rhinosp sleep) sonuçlarını karşılaştırarak preoperatif olarak flekstüp reflektometrinin verdiği bilgilerin UPPP'nin başarısını önceden tahmin etmedeki yerini ve başarısız vakalardaki flekstüp reflektometri değerlerinin farklılığını araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Uyku

#### 2.1.1. Uyku Tanımlamaları

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyarılarla geri döndürülebilir biçimde geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumudur. Uyku karmaşık fizyolojik ve davranışsal süreçler bileşiği olup uyuyan kişi genellikle (fakat şart değil) uzanır postürde, hareketsiz, gözleri kapalıdır. Ancak sık olmasa da diğer davranışlarda uyku sırasında oluşabilir. Ender rastlanılan bu davranışlar içinde uyur-gezerlik, uykuda konuşma, diş gıcırdatma ve diğer fiziksel aktiviteler vardır.

Uyku, fizyolojik parametrelerin farklılık gösterdiği başlıca iki evreye ayrılmaktadır. Bu evreler, hızlı göz hareketlerinin olmadığı evre (NREM veya Non-REM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu evre (REM)'dir. NREM ise geleneksel olarak gittikçe derinleşen 4 alt evreye ayrılmıştır. NREM'deki EEG paternleri senkronize, uyku içcikleri olarak isimlendirilen dalga formları, K kompleksleri (Şekil 2.4) ve yüksek voltajlı dalgalardan oluşmaktadır. NREM'de evre arttıkça uyku derinliği de artmaktadır. NREM'deki Evre I ve Evre II hafif uyku, Evre III ve Evre IV derin uykudur. REM evresi, tezat olarak EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik patlar tarzda hızlı göz hareketleriyle karakterizedir. Genel olarak REM uykusu evrelere bölünmemiştir. Rüyaların %80-90'ı REM uykusunda görülür. Bu rüyalar akılda kalıcı ve uyanıldığında kolaylıkla hatırlanan rüyalardır.

#### Normal İnsandaki Uyku Evreleri (29)

Uykunun evrelerini ayırt etmek için yararlanılan başlıca ölçüm metotları EMG, EOG, EEG'dir. Uyku evrelemesinde kullanılan birçok genel prensibin EEG bulgularına göre saptanmış olmasından dolayı uyku EEG'si hakkında biraz teknik bilgiye ihtiyaç vardır.

EEG dalgalarının şekli, yönü ve frekansı uyku evrelerini ayırt etmede önemli bilgiler sağlamaktadır. Bir EEG dalgasının frekans, saniyedeki

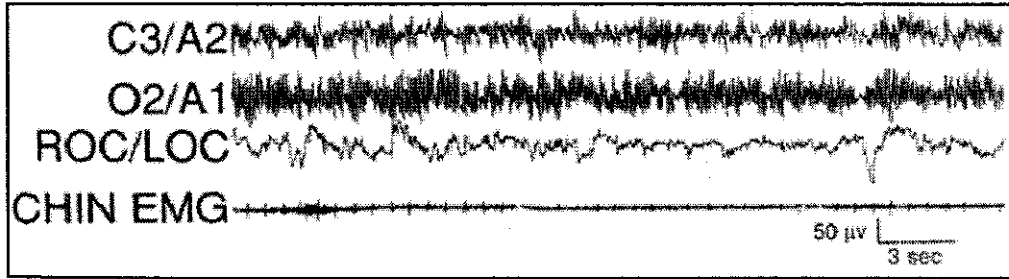
siklüs sayısıdır ve Hz veya saniyedeki siklüs sayısı (cps; cycle per second) olarak ifade edilir. Sık karşılaşılan EEG frekansları Tablo 1.1.'deki gibidir:

Sık karşılaşılan EEG frekansları	
Alpha ritmi	8-13 Hz.
Beta ritmi	13 Hz.'den yüksek.
Delta ritmi	4 Hz.'den düşük
Teta ritmi	4-7 Hz

Tablo 2.1 Sık karşılaşılan EEG frekansları.

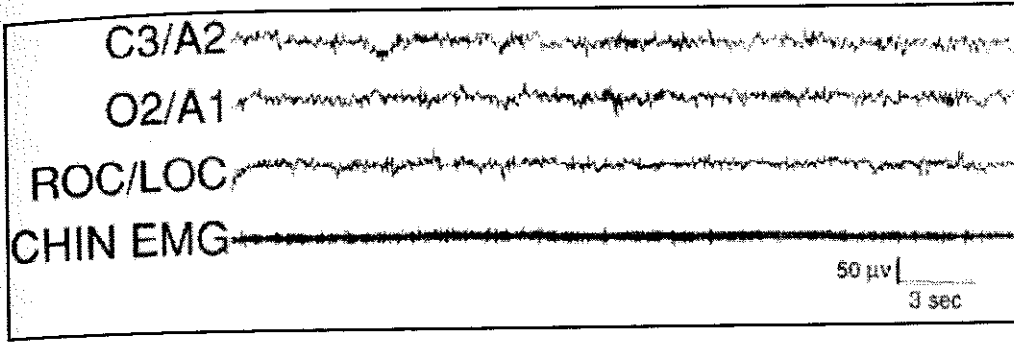
### Dinlenik Durumdaki Uyanıklık

Dinlenir durumda gözler kapalıyken insanların büyük bir kısmında alfa ritmi hâkimdir (Şekil 2.1). Bu alfa aktivitesi oksipitalde maksimaldir ancak santralde de hâkim olan aktivitedir. Gözler kapalıyken olan bu aktivite gözler açılır açılmaz kaybolur ve karakteristik olarak düşük voltajlı, karışık frekanslarda EEG aktivitesi hâkim olur (Şekil 2.2).



Şekil 2.1 Gözler kapalı ve dinlenirken yetişkin insandaki alfa aktivite gösteren EEG örneği.

Aşırı uykusuz kişilerde alfa ritmi hâkimiyeti gözler açıkken de olabilir ve gözler kapalıyken kaybolmayabilir. Kişi uyanıkken göz hareketleri istemlidir. Uyanıkken ve göz açıkken EOG'de hızlı göz hareketleri ve göz kırpmalarına ait dalgalar gözlenir. Göz kapalıyken ise göz hareketleri ya yoktur ya da oldukça azalmıştır. Göz kapalıyken EEG'de istemsiz yavaş salınımlı göz hareketleri Evre I uykuya ait aktivite çıkmadan hemen 1-2 dk. önce oluşmaya başlar. EMG ise nispeten yüksek derecede tonik aktiviteler gösterir. İstemli hareketler EMG amplitüdünde fazik artımlar gösterir. Çok gevşemiş kişilerde, uyanıklık tonusu ile NREM'deki tonus EMG ile ayırt edilemeyecek kadar benzer olabilir.



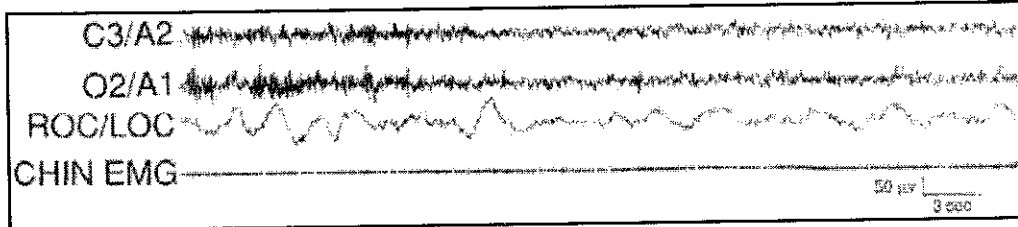
Şekil 2.2 Gözler açıkken karışık frekanslardaki EEG aktivitesi.

### NREM

Temel olarak EEG'deki değişikliklere dayanılarak 4 farklı NREM evresi belirlenebilmektedir. EOG ve EMG paternleri NREM evrelemesinde çok az bir katkı sağlayabilir. Sadece NREM Evre 1'de EOG ve EMG nispeten daha önemli bilgiler vermektedir.

### EVRE I

Uyanıklıktan Evre I uykuya geçiş en iyi alfa aktivitesinin kaybolmasıyla anlaşılır ve Evre I uykunun nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı aktivitesi oluşur. Özellikle gecenin başında meydana gelen Evre I uykuda keskin tepeli dalgalar hâkimdir. Buna ek olarak, nispeten yüksek amplitütlü senkronize teta aktivite hâkimiyeti mevcuttur (Şekil 2.3).



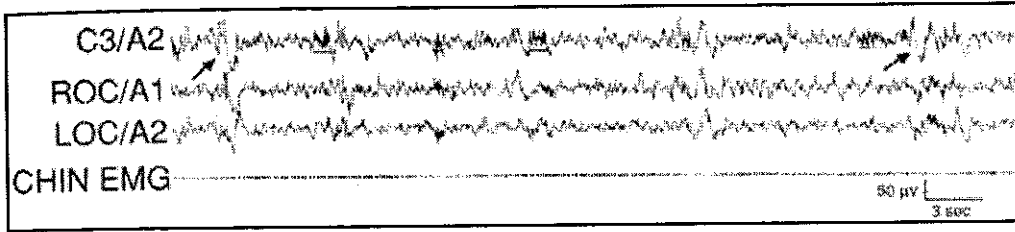
Şekil 2.3 NREM. Evre I EEG örneği.

Uyanıklıktan uykuya geçişte, yavaş göz hareketleri oluşumundan 1-2 dk. sonra Evre I EEG değişiklikleri görülmeye başlar. Genellikle bu süre 1-2 dk'dır ancak bazı kişilerde, özellikle gündüz çekilen uyku EEG'lerinde, 15 dk. kadar bile sürebilmektedir (30). Yavaş göz hareketleri Evre I NREM ile Evre II NREM veya REM uykusunu birbirinden ayırmada çok yararlıdır.

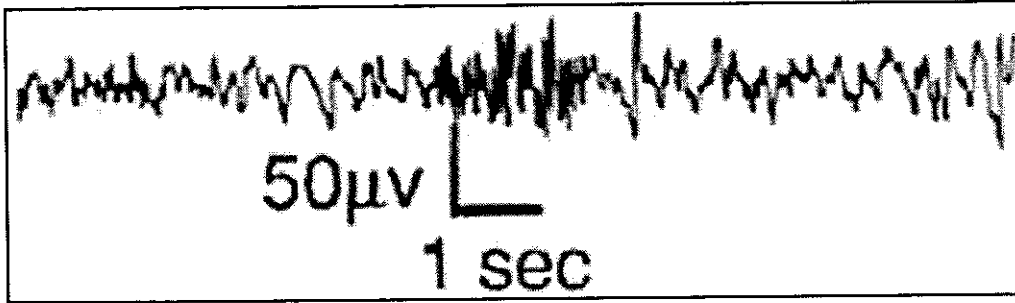
Tüm NREM boyunca kas tonusu sürmektedir ve EMG'de düşük amplitütlü bir aktivite göstermektedir. Uyanıklıktan uykuya geçişte önemli bir EMG amplitüd değişikliği görülmemektedir.

## EVRE II

Evre II NREM uykusunda zemin EEG paterni nispeten düşük voltajlı, karışık frekans aktivitesinden oluşmaktadır. Evre II, Evre I'den özellikle iki önemli EEG paterniyle ayırt edilebilmektedir. Bu paternler karışık frekans zemininde sporadik olarak oluşurlar. Bu spesifik paternler uyku içcikleri ve K-kompleksleridir (Şekil 2.4). Uyku içciklerinde aktivite ana hatlarıyla iğne şeklindedir. Yaşlı ve uyku bozukluğu olan hastalarda uyku içcikleri daha kısa ve düşük amplitütlüdür (Şekil 2.5).



Şekil 2.4 NREM Evre II EEG'si. Oklar K-komplekslerini göstermektedir. Uyku içciklerinin ise altı çizilmiştir.



Şekil 2.5 Uyku içcikleri.

Bu Evre II EEG paternleri epizodik olarak oluştuğu için, standart evreleme kriterlerinde (29) Evre I uyku denebilmesi için nispeten düşük voltajlı ve karışık frekanslı zeminde eğer en az 3 dk.'lık aralıklarla ne uyku içciği ne de K-kompleksi görülmemesi (3 dk. kuralı) şartı vardır.

Uyku içcikleri, 12-14 Hz. frekansında, 0.5-1.5 saniye süreli dalgalardan oluşmuştur. Uyku içcikleri tüm memelilerde vardır ve birbirlerinden ayırt edilemezler. Uyku içciği aktivitesi Evre II NREM süresince görülürler ve normal erişkinlerde ve insomnilerde dakikada 3-8 içcik oluşur ve içcik oranı kişiye özgüdür. Uyku içcikleri 3 aydan önce

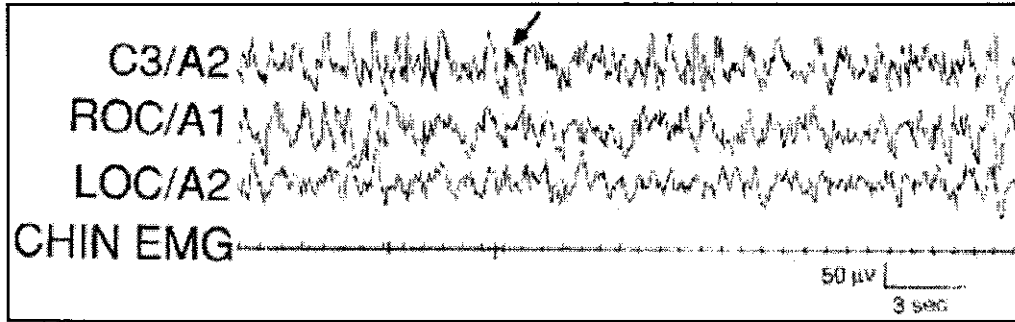
gelişmektedir ve mental retardasyonu olan çocuklarda uyku içikleri gelişimi geri kalmıştır ve normal infantlardan daha az sıklıkta görülür (31).

K-kompleksi Evre II NREM'in karakteristik özelliği olan diğer bir uykuya özel EEG dalga formudur. Bu paroksizmal dalga kompleksi pozitif bir komponentin takip ettiği keskin negatif bir dalgadır. K-kompleksinin toplam süresi 0.5 saniyeden fazla olmalıdır (29).

Gecenin başlangıcında yavaş göz hareketleri nadirdir ve sadece uyku içikleri ve k-komplekslerinden sonra kısa bir süre görülürler. Evre II NREM boyunca EMG'de tonik aktivite vardır ve bu aktivite uyanıklık aktivitesine göre daha düşük amplitütlüdür.

#### EVRE III ve EVRE IV

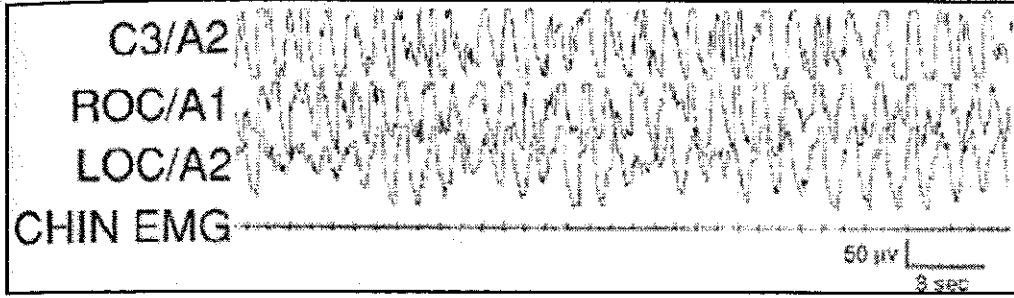
Evre III ve Evre IV NREM uykusunda EEG'de yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi mevcuttur. Evre III %20'den fazla ancak %50'yi aşmayacak kadar oranda, amplitüdü 75  $\mu$ V'dan fazla olan 2 Hz. veya daha yavaş dalgalardan oluşan dönemler içermektedir (Şekil 2.6, OK uyku içiğini göstermektedir.).



Şekil 2.6 Evre III NREM uykusu.



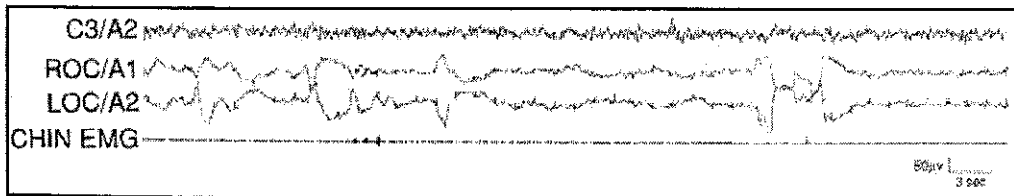
Evre IV ise bu dalgalar %50'den fazla oranda görülmektedir (Şekil 2.7, %50'den fazla baskınlık gösteren yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesi). Uyku içcikleri, K kompleksleri gibi Evre III ve Evre IV'de de görülebilmektedir. Ancak nadirdir ve farklı bir zemin aktivitesi üzerinden görülürler (Şekil 2.6). Göz hareketleri Evre III ve Evre IV'de görülmez. EMG'de tonik aktivite vardır.



Şekil 2.7 Evre IV NREM uykusu.

## REM

REM uykusu evresi 3 elektrografik ölçümde spesifik aktivitenin aynı anda görülmesiyle tanınır. Bunlar aktive veya desenkronize EEG, hızlı göz hareketleri ve EMG aktivitesindeki süpresyondur (Şekil 2.8, düşük voltajlı, miks frekans aktiviteli EEG, tonik olarak suprese olan EMG ve hızlı göz hareketlerinin görüldüğü EOG).



Şekil 2.8 REM uykusu.

REM uyku EEG paterni nispeten düşük voltajlı, karışık frekanslı aktivite ile karakterizedir. Bu EEG paterni testere dişi dalga formu olarak bilinir. Testere dişi fenomeni REM uykusunu belirlemek için şart değildir. Ona eş değer birçok farklı durum vardır.

EOG hızlı göz hareketleri ile dolmuştur. REM deyimi de bu hızlı göz hareketlerinin (Rapid Eye Movement) baş harflerinden gelmektedir. Hızlı göz hareketlerinin yoğunluğu gece ilerledikçe görülen sonraki REM'lerde

daha azdır(32).

REM uykusunda EEG ve EOG bulgularına ek olarak EMG'de de iskelet kaslarında tonik supresyonun görülmesi gereklidir. İskelet kas tonusunda ve refleksdeki bu supresyon medullar inhibitör merkezin pontin aktivasyonu ve bu aktivasyonun beyin sapındaki ve spinal motor nörondaki postsinaptik hiperpolarizasyondaki sonuçlarıyla meydana gelmektedir(33). Bu tonik motor inhibisyon zeminin üzerinde distal kaslarda seğirmeler bu evrede görülebilir.

REM ve NREM Evre II bazı epizodik olayların varlığı ile tanınmaktadır. Hızlı göz hareketleri REM'de, uyku içcikleri ve K-kompleksleri NREM Evre II'nin tanınması için gereklidir. İki evrede de (REM ve NREM Evre II) zemin EEG aktivitesi benzeridir. Yani nispeten düşük voltajlı dalgalar ve karışık frekans mevcuttur. Bu yüzden NREM Evre II'den, REM'e geçiş veya tam tersi bir durumun polisomnografide tanınması zor olabilir.

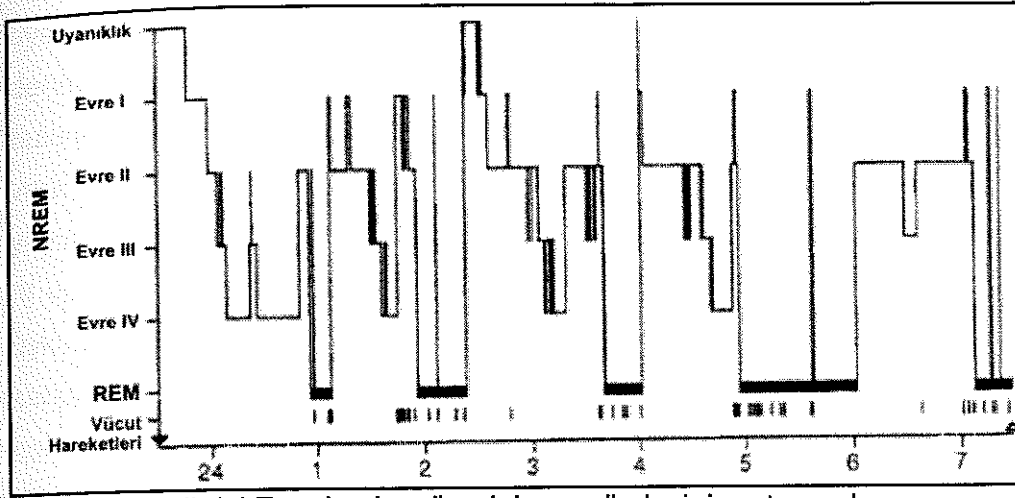
## **Uykunun Gece Boyunca Özellikleri**

### **Normal Bir Erişkindeki Uyku Paterni**

Genelde, genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ile erkek arasında normal uyku paterni açısından fark saptanmamıştır. Özet olarak, normal erişkin insan uykuya NREM uykusuyla başlar. REM uykusu 80 dk. veya daha fazla süre geçmeden başlamaz. Gece boyunca da NREM uyku ile REM uyku sürekli bir siklüs içindedirler. Bir siklüsler yaklaşık 90 dk. sürmektedir.

### **İlk Uyku Siklüsü**

Normal erişkinlerde ilk uyku siklüsü NREM-Evre I ile başlar. Evre I uykunun başlamasından sonra kısa bir süre, 1-7 dk. devam eder. Bu evrede uyku çok kolay bir şekilde bölünebilir. Örneğin alçak bir ses ile kişinin adının söylenmesi, kişiye hafifçe dokunulması veya kapının hafifçe kapatılması, kişinin uyanmasına neden olabilmektedir. Yani Evre I uyku küçük bir uyanma (arousal) eşliğine sahiptir. Buna ek olarak uyanıklıktan uykuya geçişi sağlaması yanında Evre I uyku gece boyunca evreler arasında geçiş sırasında da görülebilmektedir. Şiddetli uyku bölünmesinin



en yaygın belirtisi Evre I uykusu süresinin ve yüzdesinin artmasıdır.

Şekil 2.9 Normal Histogram

NREM Evre-II uykusu içikleri veya K kompleksleri ile tanınır ve kısa süren Evre I uykuyu takiben başlar ve yaklaşık 10-25 dk. sürer. Evre II uykuda uyanma için daha şiddetli uyarılara ihtiyaç vardır. Evre I uykuda uyanmaya neden olan uyarılar Evre II uykuda belki K komplekslerini uyandırır ama uyanmaya yetmez. Evre II uykusu EEG'de gittikçe artan yüksek voltajlı yavaş dalga aktivitesiyle kendini gösterir. Sonuçta, bu artışlar NREM Evre III uykusu kriterleriyle, yüksek voltaj (75 mV) yavaş dalga (2 Hz) aktivitesi EEG aktivitesinin %20-50'sini kapsamaması (29) örtüşerek Evre III uykuya geçişi sağlar. NREM Evre III ilk siklüste sadece birkaç dakika sürer ve NREM Evre IV geçişi sağlar. Evre IV uykuda çok yüksek voltajlı yavaş dalgalar görülür. Bu dalgaların EEG aktivitesinin %50'sinden fazlasını işgal etmesi Evre IV uykunun başladığını gösterir. Evre IV, ilk siklüste 20-40 dk. sürer. Evre III ve Evre IV NREM uykusunda uyanma için Evre I ve Evre II NREM uykusundakinden oldukça büyük uyarılara ihtiyaç vardır. Araştırmacılar Evre III ve Evre IV uykusunu beraber yavaş dalga uykusu, delta uykusu veya derin uykusu şeklinde de adlandırmaktadırlar.

Bir takım vücut hareketleri yüzeysel NREM uykusunun ilerlediğini gösterir. Bu vücut hareketleri Evre II'de 5-10 dk. ve daha sonra Evre III'de kısa bir süre (1 veya 2 dk.) görülür. Vücut hareketlerinin azalması, REM uykusunun başlamasının yakın olduğunu gösterir. İlk

siklüsteki REM uykusu genellikle kısadır (1-5 dk.). REM uykusu sırasında uyanma bütün siklüslerde eşikleri değişkendir. Kedilerde yapılan bazı deneysel çalışmalarda REM uykusunda uyanma eşiğinin yüksek bulunmasından dolayı bu türlerde REM uykusuna derin uyku ismi verilmiştir. Ancak günümüzde bu terminoloji hayvan çalışmalarındaki yayınlarda kullanılmaktadır. İnsanda derin uyku olarak kabul edilen NREM III ve NREM IV ile karıştırılmamalıdır. Diğer bir önemli nokta yavaş dalga uykusunun da (senkronize uyku gibi) bazı hayvan türlerinde NREM'e karşılık geldiğidir. Bu durumda insanlardaki Evre III ve Evre IV uykuları için kullanılan yavaş dalga uykusuyla karıştırılmamalıdır.

#### **NREM-REM Siklüsü**

Gece boyunca NREM uyku ile REM uykusu sürekli birbirinin yerini alan siklüsleri meydana getirirler. REM uykusu süresi genelde gece boyunca uzundur. Evre III ve Evre IV uyku ikinci siklüste, Evre II uykunun NREM zamanının büyük bir kısmını işgal ettiği için daha kısa sürer ve son siklüste görülmeyebilir. İlk NREM-REM siklüsünün ortalama süresi yaklaşık 70-100 dk.'dır. İkinci ve son siklüs zamanları ise 90-120 dk. arasında değişebilir. Gece boyunca tüm siklüslerin ortalama süreleri 90-110 dk.'dır.

#### **Gece Boyunca Uyku Evrelerinin Dağılımı**

Genç erişkinlerde yavaş dalga uykusu, gecenin başında NREM bölümünün baskın evresidir. REM uykusu ise gecenin son bölümlerinde daha fazla sürmeye başlar. Normal yetişkin insanlarda REM uykusunun gecenin sonlarını tercih etmesinin sirkadien ritim ve vücut sıcaklık değişimlerine bağlı olduğu düşünölmektedir (34, 35). Yavaş dalga uykusunun ise daha çok gecenin başlangıcında baskın olması ise sirkadien süreçlerle değil, uykudan önce uyanık kalma süresi, uykunun uyunduğu saat gibi uykunun başlamasıyla ilişkilendirilmiştir (36).

#### **Uyku Süresi**

Gece uykusunun süresi birçok faktöre bağlıdır ve bu nedenle normal paternini belirlemek zordur. Gençlerde genellikle hafta içi 7.6 saat, hafta sonu ise 8.5 saatlik uyku süreleri genellikle araştırmalarda çıkan sürelerdir. Bu şekil kişiden kişiye olduğu gibi aynı kişide geceden geceye de

farklılıklar gösterebilir. Uyku süresi aynı zamanda genetik (37) ve sirkadien ritme de bağlı olarak farklılık gösterir. Uyku süresi arttıkça REM uykusunun da süresi artmaktadır.

### Uyku Üzerine Genellemeler

Uyku NREM ile başlar

NREM-REM evreleri uyku boyunca 90 dk.'lık periyotlarla değişir.

Yavaş dalga uykusu, gecenin ilk 1/3'lük kısmında baskındır ve uykuya başlama koşullarıyla ilişkilidir.

REM uykusu, gecenin son 1/3'lük kısmında baskındır ve sirkadien ritim ve vücut sıcaklıkları ile ilişkilidir.

Genellikle Evre I uyku, tüm uykunun %2-5'ini kapsar.

Genellikle Evre II uyku, tüm uykunun %45-55'ini kapsar.

Genellikle Evre III uyku, tüm uykunun %3-8'ini kapsar.

Genellikle Evre IV uyku, tüm uykunun %10-15'ini kapsar.

Genellikle NREM uykusu, tüm uykunun %75-80'ini kapsar.

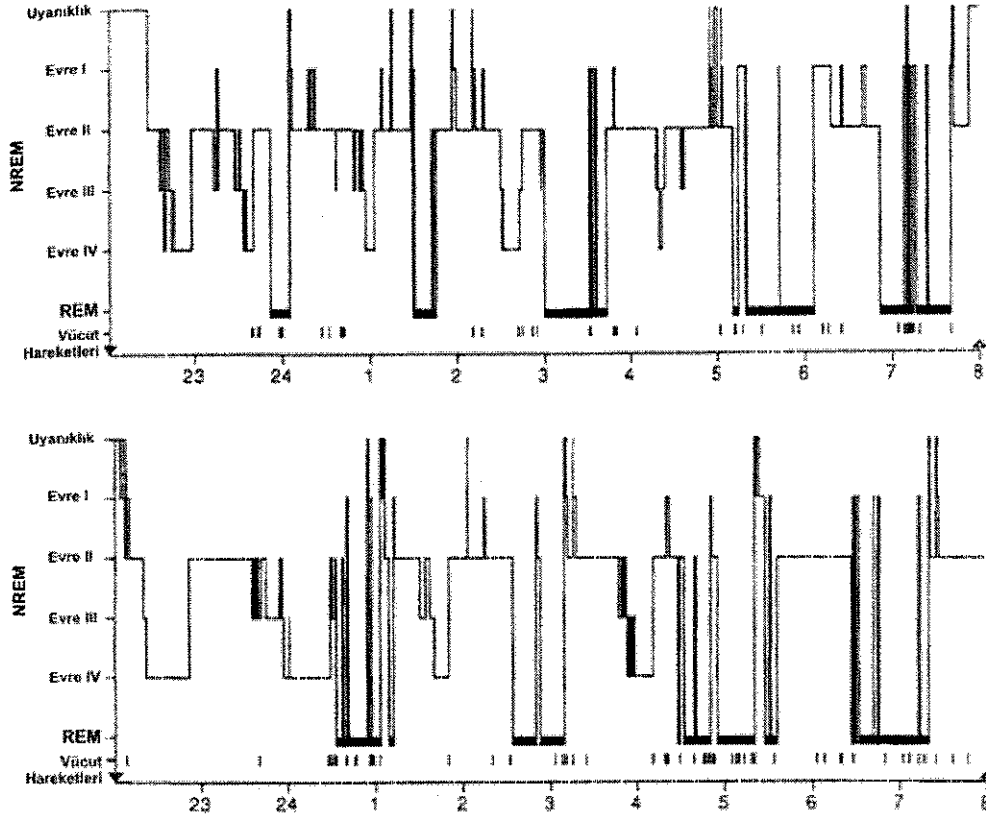
Genellikle REM uykusu, tüm uykunun 20-25'ini kapsar ve 4-6 farklı epizotta görülür.

Tablo 2.2 Uyku şikâyeti olmayan normal genç erişkinlerde bazı genellemeler.

### Uyku Dağılımını Değiştiren Faktörler

Yaş	Vücut sıcaklığı
Önceki uyku hikâyesi	İlâçlar
Sirkadien ritim	Patolojiler (OSAS vb.)

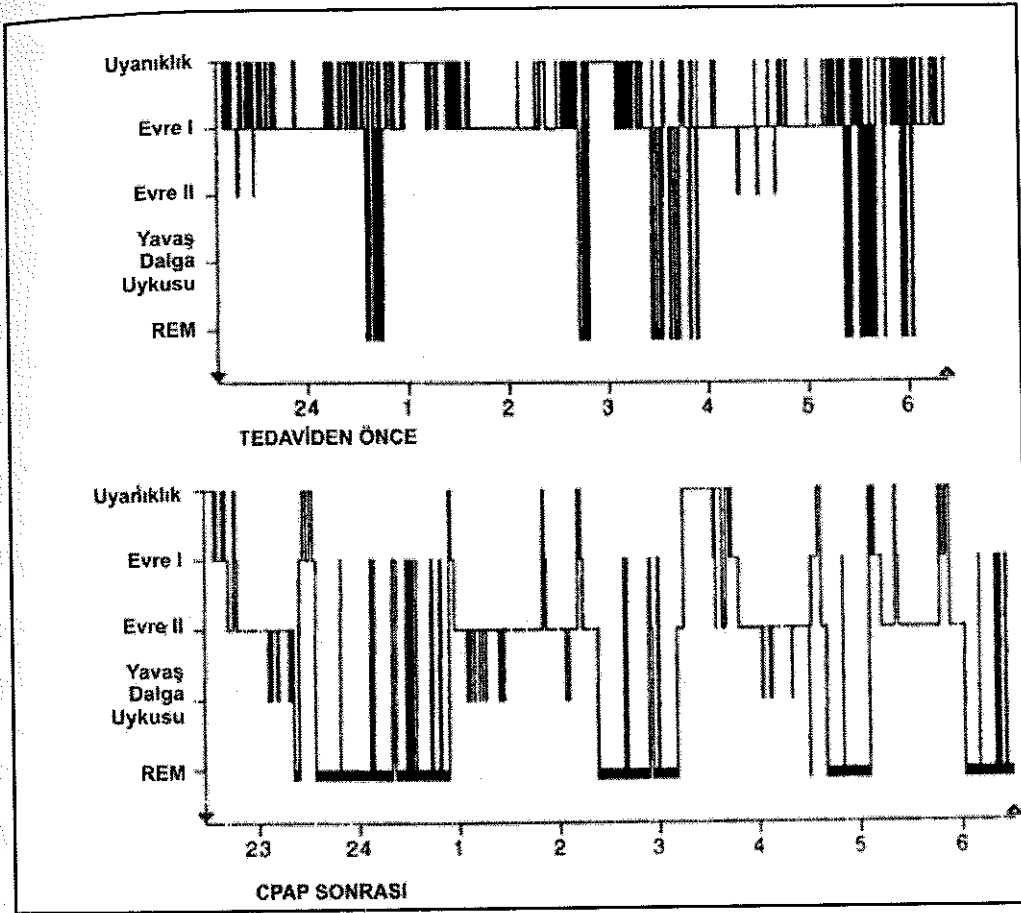
Tablo 2.3 Uyku Evre Dağılımının Değiştiren Faktörler.



Şekil 2.10 Uykusuzluğun uyku siklusüne etkisini gösteren histogram.

Şekil 2.10'da, üst histogram normal 14 yaşındaki bayan gönüllünün, aşağıdaki histogram ise aynı kişinin 38 saatlik uykusuzluk sonrası elde edilen histogramlar görülmektedir. Evre IV uykusundaki artış ve REM epizotlarındaki gecikme görülmektedir.

Şekil 2.11'de 64 yaşındaki OSAS'lı erkek hastanın CPAP tedavisi öncesi ve sonrası histogramları görülmektedir. Tedaviden önce (üstteki) yavaş dalga uykusunun (Evre III ve Evre IV NREM) olmaması, Evre I NREM'in baskınlığı ve sık uyku bölünmeleri görülmektedir. CPAP tedavisinin ikinci gecesinde uyku derinliğinin arttığı ve özellikle REM uykusunun anormal derecede arttığı görülmektedir. Tedaviden önceki REM uykusu oranının sadece %10 olmasına rağmen tedaviden sonra REM uykusu oranı yaklaşık %40'tır.



Şekil 2.11 CPAP tedavisinin OSAS'a etkisini gösteren histogram.

### 2.1.2. Uyku Hastalıklarının Sınıflandırılması

Uyku hastalıklarının sınıflandırılması uyku hastalıklarının ilk tanınmaya başladığından bu yana, bu konuyla ilgilenen araştırmacıların özel ilgisini çekmiştir. 1990'da yaygın olarak kullanım gören International Classification of Sleep Disorders (ICSD), 5 yıllık çabalar sonrası American Sleep Disorders Association tarafından önerilen sınıflamanın ana başlıklar Tablo 2.4 ve kısaltılmış ayrıntısı Tablo 2.5'te gösterilmiştir. Daha önce 1979'da yayınlanmış olan Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders'ın yerini almıştır (38). Şuanda ICSD'ni geliştirilmesi için 3 büyük uluslar arası uyku topluluğu ortak çabalarını sürdürmektedir. Bunlar European Sleep Research Society, Japanese Society of Sleep Research ve Latin American Sleep Society'dir. Bu çabaların sonucu International

Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual (39) ve daha sonra 1997'de ICSD'nin son gözden geçirilmiş hali yayınlanmıştır (40).

ICSD sınıflamasında 84 hastalık, 4 temel başlık altında listelenmiştir (Tablo 2.4). Bu sınıflamada OSAS, dissomniler ana grubu içinde intrinsik uyku hastalıkları içinde kendine yer bulmuştur.

Intrinsik uyku hastalıkları vücuttan orijin alan veya gelişen veya vücudun neden olduğu primer uyku hastalıklarıdır. Psikofizyolojik insomniler (41, 42), uyku algılama bozuklukları (43, 44), huzursuz bacak sendromu (45, 46) ve idiopatik insomniler gibi hastalıklar insomniye neden olan primer hastalıklardır. Narkolepsi (47, 48), rekürren hipersomni (49, 50), idiopatik hipersomni (51, 52) ve post travmatik hipersomniler (53) ise aşırı uykululuğa neden olan primer hastalıklardır. Obstrüktif sleep apne (54, 55), santral sleep apne (56, 57), santral alveolar hipoventilasyon sendromu (58, 59) ve uykuda periyodik bacak oynatma bozukluğu (46, 60) ise hem insomni hem de aşırı uykululuk yapan primer hastalıklar arasındadır. Üst solunum yolu rezistans sendromu ise obstrüktif sleep apne sendromunun bir şekli olarak tanınmaktadır ve ICSD'de ayrı bir başlık altında yer alamamıştır. İntrinsik kelimesi, primer olarak vücudun endojen fizyolojik veya patolojik süreçlerinden kaynaklanan endojen bir anormalliğe işaret eder. Bununla beraber bazı hastalıklara eksternal faktörlerin de süreci hızlandırarak veya ağırlaştırarak etkilediği net bir şekilde bilinmektedir.



Temel Başlık	Açıklama
Dissomniler İntrinsik Ekstrinsik Sirkadien Ritim Bzk.	Uykunun başlaması ve devam ettirilmesinde bozukluk vardır. Aşırı uykululuk hali mevcuttur. İnsomni ve hipersomniye neden olan primer uyku bozukluklarını içerir. Kendi içinde İntrinsik, Ekstrinsik, Sirkadien Ritim Bozuklukları olarak 3 gruba ayrılır.
Parasomniler Arousal bozuklukları Uyku-uyanıklık Geçiş Bzk. Genellikle REM ile ilişkili Uyku Bzk. Diğer Parasomniler	Primer olarak uykusuzluk ve aşırı uykululuk şikâyetleri yoktur. Uyku sırasında ortaya çıkan bazı fenomenler ile karakterize uyanma (arousal) bozukluklarıdır.
Medikal ve Psikiyatrik Hastalıklara Bağlı Uyku Bozuklukları Mental Hastalıklarla ilişkili UB Nörolojik Hastalıklarla ilişkili UB Diğer Medikal Hastalıklarla ilişkili UB Olası Uyku Bozuklukları	Uyku hastalığını tanımlamak için gerekli bilgilerin eksik olduğu gruptur.

Tablo 2.4 International Classification of Sleep Disorders (ICSD) Ana Başlıkları (40)

International Classification of Sleep Disorders (40)

Dissomniler

Intrinsik

- Psikofizyolojik İnsomni
- İdiopatik insomni
- Narkolepsi
- İdiopatik hipersomni
- Post-travmatik hipersomni
- Obstrüktif sleep apne sendromu
- Santral sleep apne sendromu
- Santral alveolar hiperventilasyon sendromu
- Periyodik bacak hareket hastalıkları
- Huzursuz bacak sendromu

Ekstrinsik

- Yükseklik insomnisi
- Yetersiz uyku sendromu
- Besin alerjisi insomnisi
- Alkol ilişkili uyku hastalıkları
- Hipnotiklere bağlı uyku hastalıkları
- Stimülanlara bağlı uyku hastalıkları
- Gece yeme (içme) sendromu

Sirkadien Ritim Bzk.

- Vardiyalı Çalışmaya Bağlı Uyku Bozuklukları

Parasomniler

Arousal bozuklukları

- Uyurgezerlik
- Uyku terörü

Uyku-uyanıklık Geçiş Bzk.

- Uykuda sayıklama bozukluğu
- Noktümal ayak krampları

Genellikle REM ile ilişkili Uyku Bzk.

- Kabuslar

Uyku paralizileri
Diğer Parasomniler
Primer Horlama
İnfant Sleep Apne
Ani İnfant Ölüm Sendromu
Medikal ve Psikiyatrik Hastalıklara Bağlı Uyku Bozuklukları
Mental Hastalıklarla İlişkili UB
Duygulanım Bozuklukları
Anksiyete Bozuklukları
Panik Hastalıkları
Alkolizm
Nörolojik Hastalıklarla İlişkili UB
Demans
Parkinsonizm
Uyku ilişkili epilepsi
Uyku ilişkili baş ağrıları
Diğer Medikal Hastalıklarla İlişkili UB
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Uyku ilişkili astım
Uyku ilişkili gastroözefagial reflü
Olası Uyku Bozuklukları
Kısa uyuyucular
Uzun uyuyucular
Uykuda Terlemeler
Uyku ile ilişkili laringospazm
Gebelik ile ilişkili uyku hastalıkları

Tablo 2.5 International Classification of Sleep Disorders (ICSD) Kısaltılmış Listesi (40)

## 2.2. OSAS

### 2.2.1. Tanımlar

#### Apne

Grekçe soluk alamama anlamına gelir ve en az 10 sn. ağız ve burundan geçen hava akımının kesilmesidir. Apne genellikle uyku bölünmesi (elektroensefalografik arousal) ve kan oksijen satürasyonunda %2-4'lük düşmeyle beraberdir (61, 62).

#### Hipopne

Tanımlaması standardize olmamakla beraber, birçok merkez en az 10 sn. hava akımının %30-50 oranında kesilmesi ile birlikte kan oksijen satürasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimi olarak kabul edilmektedir (61, 62).

#### Arousal (uyanma)

Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya tam uyanıklık haline geçiştir. Arousal ile apne veya hipopne sona ermekte ve bir sonraki obstrüksiyona kadar solunum normale dönmektedir (63).

#### Apne İndeksi (AI),

Uykuda görülen apne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sayıdır (64).

#### Apne-Hipopne İndeksi (AHI),

Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sayıdır (64).

#### Solunum Sıkıntısı İndeksi (RDI=Respiratory Disturbance Index)

AHI ile aynı anlamda kullanılan bir terimdir (64). AHI veya RDI uyku apne tanısı ve hastalığın ağırlığının tayini için, tek başına olmamakla birlikte, en sık kullanılan kriterdir (64).

#### Obstrüktif Sleep Apne (OSA) ve Obstrüktif Sleep Apne Sendromu

Uyku sırasında tekrarlayan tam veya kısmi faringeal obstrüksiyonlardır. Bu obstrüksiyonlar sonrası gelişen apne ve hipopneler

gündüz aşırı uyku hali gibi semptomlarla birlikte olursa ve obstrüksiyonlarla kan oksijen saturasyonunda eş zamanlı azalma meydana gelirse obstrüktif sleep apne hipopne sendromu(OSAHS) adını alır (62, 65). Ancak obstrüktif sleep apne sendromu (OSAS) da aynı klinik durum için daha sık olarak kullanılan deyimdir.

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Erişkinlerde tanı konmamış OSAS oldukça sıktır. Tanısı konmuş OSAS hastalarında görülen kadar, tanısı konmamış OSAS hastalarında da kardiyovasküler ve davranışsal morbidite görülmektedir (64, 66, 67). Semptomatik, şiddetli OSAS'ın iyi tanınması ve tedavi edilmesinin gerekliliği açıktır. Ancak prevalans ve görülme sıklığı daha yüksek olan, hafif veya orta şiddetteki OSAS'a, halk sağlığı ve klinik açıdan yaklaşımın nasıl olacağı halen ortada kalmıştır (68, 69, 70). OSAS ile çeşitli kardiyovasküler hastalıklar ve HT ile ilişkisi için şimdiye kadar yapılan toplum tabanlı kesitsel araştırmalar kriter ve metotları açısından karışık ve farklı görüşlerde dirler (60, 71, 72). Bu çalışmalarda şiddetli derecede OSAS hastalarına kolayca tanı konulduğu halde hafif ve orta derecedeki OSAS hastaları büyük oranda gözden kaçmıştır. Yapılan her yeni çalışmadan elde edilen görülme oranlarının gittikçe artması işte bu tanısı zor olan OSAS'lıların, gelişen teknoloji ve bilgi birikimi sayesinde artık fark edilmesinden kaynaklanmaktadır (64, 73). Daha da önemlisi bu çalışmaların birçoğunun geçerliliği küçük örneklemelere sahip olmalarından dolayı ve obezite ve diğer potansiyel etkili faktörler ve metodolojik eksiklikler nedeniyle tartışmalıdır. Son zamanlarda popülasyon tabanlı, OSAS'ın doğal seyri ve istenmeyen halk sağlığı sonuçlarına yönelik longitudinal çalışmalar geniş gruplarda yapılmaya başlanmıştır (50-57).

### Prevalans

OSAS, kadın ve erkekte, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen bir hastalıktır ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (64). Davies ve Straddling (82), batı toplumunda

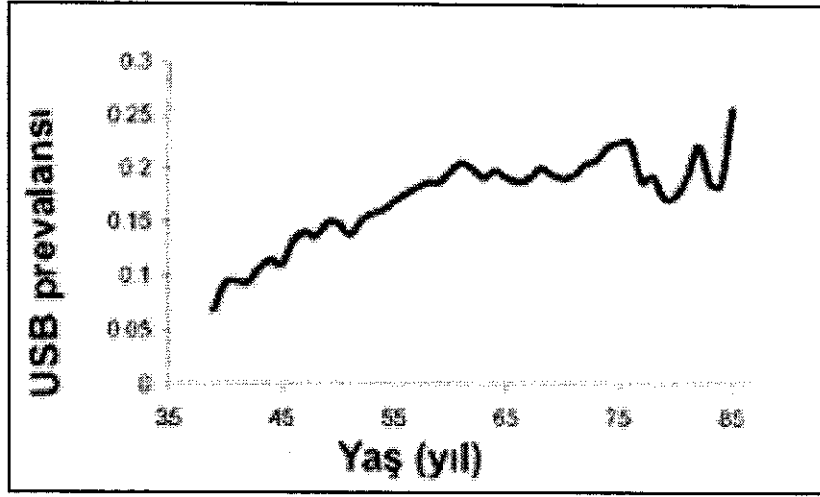
yapılmış OSAS prevelansını araştıran 12 çalışmayı analiz etmişler ve metodolojik olarak küçük farklılıklar olsa da yetişkin erkeklerde OSAS prevelansının yaklaşık %1-5 olduğunu bildirmişlerdir. Lindberg ve Gislason (66) ise, dokuz araştırmayı incelemişler sonuçta tanı koyulamayan OSAS prevelansının da %0.3-5 arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

Olasılık hesaplamaları ile çalışmalardan elde edilen tahmini prevelanslar, hafif OSAS (AHI<5) için %3-28 ve orta şiddette OSAS (5<AHI<15) için ise %1-14, hesaplanmıştır (74, 77, 78, 79, 83, 84). Yapılan alışmalarda OSAS prevelansının Afrikalı-Amerikalarda beyazlara oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak OSAS'ın dünyadaki dağılımını anlamak için Afrika, Asya ve Güney Pasifik bölgelerinde yapılmış toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

OSAS prevelansı cinsiyetlere göre de farklılık gösterir. Tüm yaşlarda kadın-erkek oranı 2/3'tür. Bu farkın hormonlardan kaynaklandığı ilk plânda akla gelse de yapılan çalışmalarda erkeklere östrojen ve progesteron verilmesi sonrası AHI'lerinde bir iyileşme sağlanamamıştır.

Hamilelik, kadınlarda OSA için özellikle risk faktörü olan bir dönemdir. Yapılan bir çalışmada hamile olmayan kadınlarda horlama oranı %4 bulunmasına karşın 2. ve 3. trimesterdeki kadınlarda bu oran %14 olarak saptanmıştır (85). Hamilelik sırasında horlama ve uyuklama prevelansının yüksek bulunması hamilelik ile OSAS arasında bir ilişki olduğunu dşndrebilir. Ancak, hamilelikteki OSAS prevelansı hakkında bir fikir yürütebilmek için yeterli sayıda çalışma yoktur.

Çocuklarda, adolesan çağda ve ileri yaşlılıkta OSAS ile yaş arasında pozitif bir korelasyon yoktur. 65 yaş civarında prevelansta bir plato meydana gelir (77, 78). Bunun nedeni, bu yaştaki nüfusta, OSAS ve diğer kronik hastalıkların neden olduğu mortalite nedeniyle meydana gelebilecek azalma olabilir (77).



Şekil 2.12 Yaşa göre OSAS prevalansı (USB, uykuda solunum bozukluğu) (77).

### Çocuklarda Horlama ve OSAS Prevelansı

Çocuklarda OSAS prevalansı üzerine yapılan toplum tabanlı çalışma sayısı fazla değildir ve yapılmış çalışmaların da önemli bir kısmı ebeveynlerin doldurdukları anketlere dayalıdır. Avrupa ve ABD'de yapılan toplam yedi çalışma, 6 yaş veya daha genç çocuklarda horlama sıklığını %10-14 olarak rapor etse de, birçok çalışma bu yaş grubundaki çocukların yaklaşık üçte birinde, en azından arada bir horlama rapor etmişlerdir (86-92). Horlama sıklığının büyük çocuklarda, küçük çocuklara göre daha az olduğu da sıklıkla rapor edilmiştir (91, 93, 94). Çocuklarda tanıklı apne görülme sıklığı ise çeşitli çalışmalarda yaklaşık %5 olarak rapor edilmiştir (89, 90, 92, 94). Aynı çalışmalar yeni doğan ile adolesan yaşa kadar olan çocuklarda minimum OSAS prevalansını, yaklaşık %1-10 arasında olduğunu rapor etmektedirler (86, 88, 89, 94, 95). Çocuklarda OSA prevalansını kesin olarak ölçme imkânı günümüzde mümkün olamamakla beraber, yapılmış çalışmalardan çıkarılan sonuca göre çocuklarda horlama prevalansının en az %10-20, OSAS prevalansının ise %2-3 olduğu kabul edilebilir.

### İnsidans ve İlerleme

Redline ve ark (96), 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada OSAS

insidansının gittikçe arttığını ve tedavi edilmezse, OSAS'ın zamanla şiddetlendiğini 232 hastada 8 yıllık izleme sonucu AHI ortalamasının 2.1'den 6.1'e yükseldiğini saptayarak göstermiştir. Yaşla beraber kilo artışı, santral obesite, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların ortaya çıkmasının da buna katkıda bulunduğu düşünülmüştür.

### 2.2.3. Üst Solunum Yolları Obstrüksiyonu

1970'lerin sonlarına doğru, tüm dikkatler OSAS'ın patogenezini anlamaya yönelmiştir. Buna rağmen, OSAS'lı hastaların üst solunum yollarındaki obstrüksiyonun altında yatan anormallikler hakkındaki bilgilerde eksiklikler vardır. Yine de 3 temel özellik net olarak bilinmektedir.

Bunlar:

1. Üst solunum yollarındaki obstrüksiyon bölgesi farinkstedir.
2. İspirasyon sırasındaki faringeal lümenin çapı, intrafaringeal negatif basınç (daraltıcı) ile faringeal kasların yarattığı (dilate edici) kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır.
3. Farinksin anatomik bozuklukları ve bu bozuklukların ilişkili olduğu yapılar genellikle OSAS'ı olan hastalarda mevcuttur.

Teknik olarak üst solunum yolları ekstratorasik trakea, larinks, farinks ve burundan oluşmaktadır. Hava yolunun kranialde nazofarinks kaudalde ise glottis ile sınırlandırılmış segmenti olan farinks basit bir tüp değildir. İçinden hava, sıvı ve katı maddelerin geçmesine izin veren solunum, sindirim ve fonatuvar fonksiyonları olan bir organdır (97, 98). Bunun sonucu olarak farinks anatomisi ve nöral kontrolünün gelişimi birden fazla fonksiyonu yerine getirebilecek şekilde gelişmiştir. Örneğin yutarken oral kavite içeriğinin burun veya trakeaya değil, sadece özefagusu ulaştırılabilmesi için, nöromusküler olaylarla koordine edilen kollabe olabilir bir tüpe ihtiyaç vardır. Konuşmada da benzer nöral kontrol altında kollabe olabilen ve hızlı değişime uğrayabilen mobil bir tüpe ihtiyaç vardır. Son olarak burun ve ağızdan gelen önemli miktardaki sekresyon farinks tarafından süpürülerek temizlenir.

Farinkste, burun ile larinksi birleştirerek havayı larinkse ulaştırarak



akciğerlere geçişini sağlar. Bu nedenle farinksin lümeninin açıklığı yaşamsal öneme sahiptir. Solunum yollarının iki ucu olan, naresler ve akciğerlerdeki küçük hava yolları dışında, respiratuvar traktusun kollabe olabilen tek segmenti farinkstir. Farinksin kollabe olabilme özelliği belki de memelilerin geliştirdiği en önemli özelliğidir. Bu sayede yutma, regurjitasyon ve konuşma sırasındaki kısa süreli kapanmalar dışında farinks açıklığı sağlanır (99, 100, 101, 102).

Bilincini kaybetmiş kişilerde farinksin oklüze olabileceği iyi bilinmektedir (103). 1960'ta, uyanırken tüm solunum fonksiyonlarını başarıyla yerine getirebilen ancak uykuda üst solunum yollarında obstrüksiyon olan insanların olduğu fark edilmiştir (104). Bugün uyanıklıkta faringeal açıklığın, büyük oranda faringeal kasları kontrol eden yüksek sinir sisteminin sürekli nöromusküler kontrolü sayesinde sağlandığı bilinmektedir.

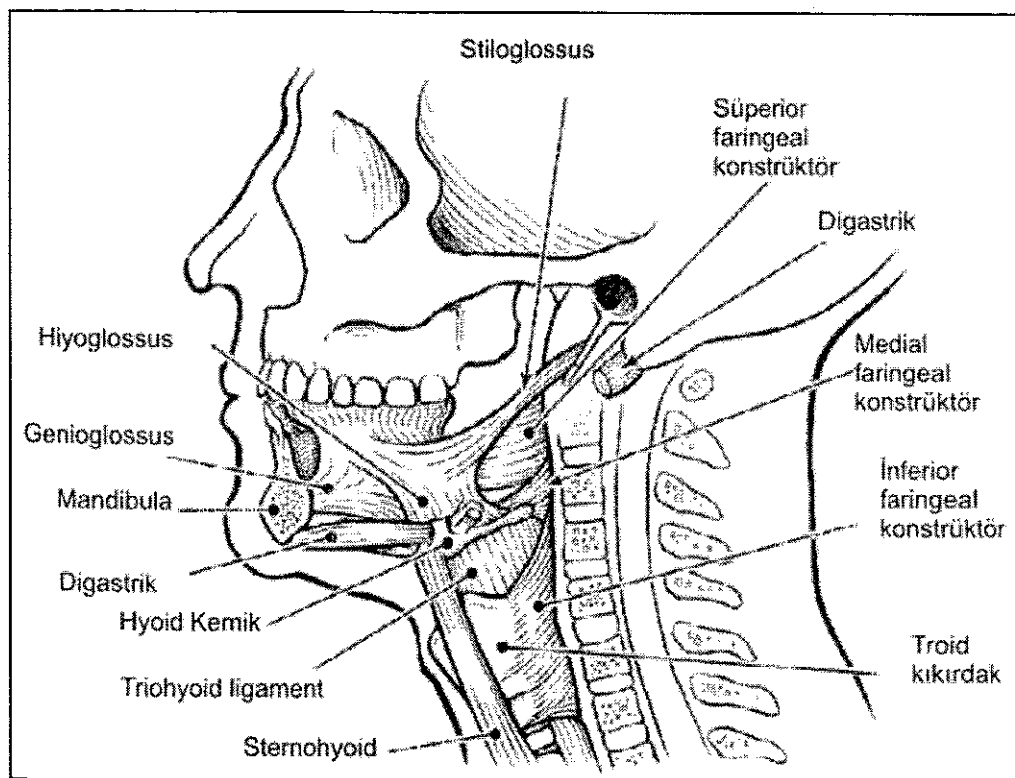
Uykuda, yüksek sinir sistemiyle sağlanan faringeal hava yolu açıklığının tehlikeye girmektedir. Uykuyla ilişkili normal nörolojik değişiklikler anormal anatomik zeminde olduğu zaman, faringeal hava yolunda şiddetli daralmalar ve hatta tam kapanmalar meydana gelebilir. Üst hava yolu rezistans artışına sekonder inspiratuvar hava akımının azalmasına obstrüktif sleep hipopne (OSH), bir sonraki aşama olan hava akımının tamamen kesilmesine ise obstrüktif sleep apne (OSA) denir.

### **Fonksiyonel Faringeal Anatomi**

Faringeal hava yolu, anatomik olarak 4 alt segmentten oluşmaktadır. Bu segmentler nazofarinks, velofarinks, orofarinks ve hipofarinkstir. Dinlenme durumunda inspirasyon sırasında, subatmosferik intraluminal basınç ve trakeanın toraks boşluğuna doğru yer değiştirmesi sonucu faringeal yapılarda bir miktar kollaps olur. Ekspirasyon sırasında ise bu yapılar normal yerlerine dönerler. Özellikle dilin büyüklüğü ve pozisyonu ile yumuşak damak, üst hava yolu açıklığının idamesinde önemli olan yapılardır. Dil ve yumuşak damak oldukça hareketli yapılardır ve posteriora hareket ederek faringeal hava yolunu tıkayabilirler. Ağız kapalıyken nazal solunum sırasında yüzey adheziv kuvvetleri yumuşak damağı ve dil kökünü

yerinde tutmaya yardım ederek ve dilin mukozaya temasını artırarak oral kavitedeki boşluğu sabitler. Nispeten oral kavitenin en geniş hacme sahip olan dil kökü posteriora, faringeal hava boşluğuna deplâse olabilir. Ağızın açılması, potansiyel olarak yumuşak damak ve dilin mukozal temasını azaltarak ve dilin arkaya hareketine neden olarak faringeal hava yolunun daralmasına neden olur. Mandibulanın kaudal deplâsmanı tonsil plikalarını gerginleştirerek velofaringeal açıklığı artırabilir. Tonsil plikalari ağızın hafif açılmasıyla yumuşak damağı aşağı ve öne çeker.

Faringeal hava yolunu çevreleyen 20'den fazla kasın kontraksiyonu sayesinde hava yolu dilatasyonu ve çeperlerinin gerginliği sağlanır (105, 106). Şekil 2.13 ve Şekil 2.14'de görüldüğü gibi faringeal kaslar karmaşık bir anatomik ilişki içindedir (107). Bu kaslar, solunum sırasında faringeal hava yolu açıklığının idamesi dikkate alındığında yumuşak damak, dil, hyoid aperiatus ve posterolateral faringeal duvarların pozisyonunu düzenleyen kaslar olarak 4 grupta toplanabilirler.



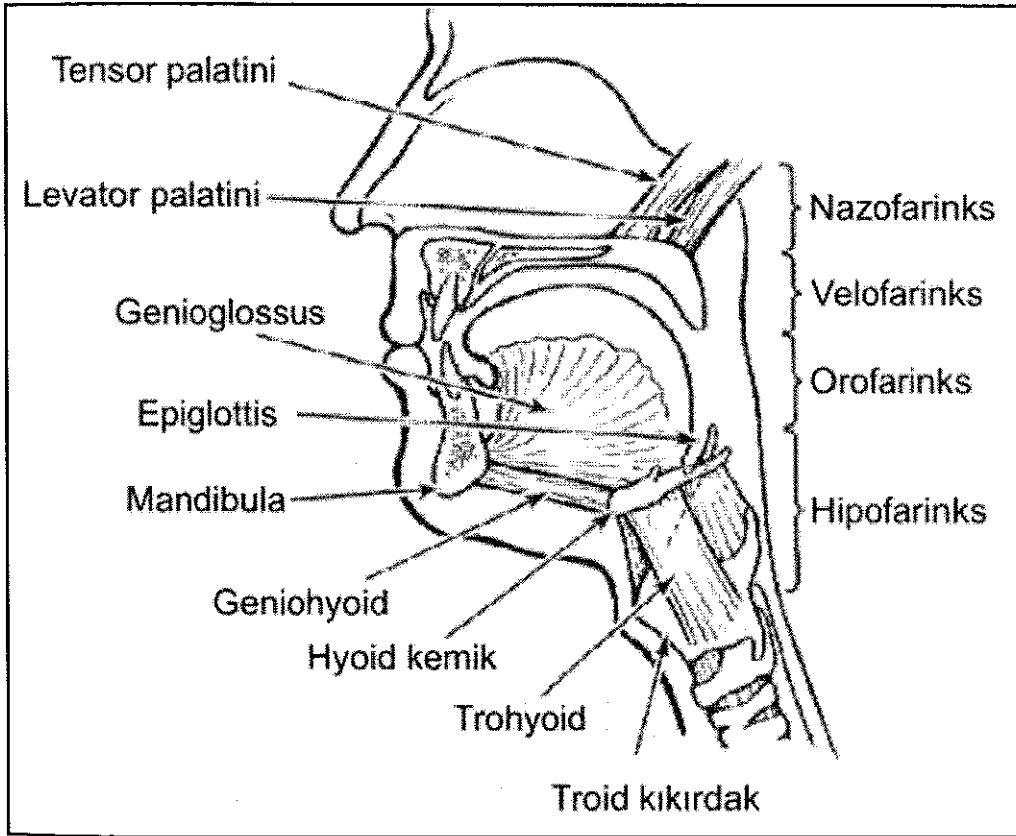
Şekil 2.13 Üst solunum yol kasları.

Şekil 2.13'de de görüldüğü gibi, genioglossus, geniohyoid,

hyoglossus, orta faringeal konstrüktör kas, sternohyoid ve digastrik gibi birçok üst solunum yolu kası hareketli hyoid kemiğe yapışmıştır.

Bu sınıflama kasların fonksiyonlarına göre değildir. Aynı kas grubundan iki kasın kasılması sonucu farklı etkiler ortaya çıkabilmektedir. Örneğin, palatal kaslardan levator palatini kasının süperior faringeal konstrüktör ile beraber kasılması velofaringeal hava yolunu kapatır, palatofaringeus ve glossofaringeus kasının kasılması ise açar (108). Ekstrinsik dil kaslarında da dili öne (genioglossus ve geniohyoid) ve arkaya (hyoglossus ve stiloglossus) çeken kaslar arasında benzer durum vardır.

Şekil 2.14 Üst solunum yolları.



Şekil 2.14'de farinksin 4 anatomik alt-segmenti görülmektedir. Bu segmentler; nazofarinks, velofarinks, orofarinks ve hipofarinkstir.

Medial pterigoid, tensor veli palatini (109, 110, 111), genioglossus (112, 113), geniohyoid (114) ve sternohyoid (115, 116) gibi birçok faringeal kas inspirasyon sırasında fazik aktivasyonlar olarak faringeal

açıklığı korurlar. Bu kasların Şekil 2.15'de de belirtildiği gibi kasılması yumuşak damak, mandibula, dil ve hyoid kemiğin öne hareketini sağlarlar.

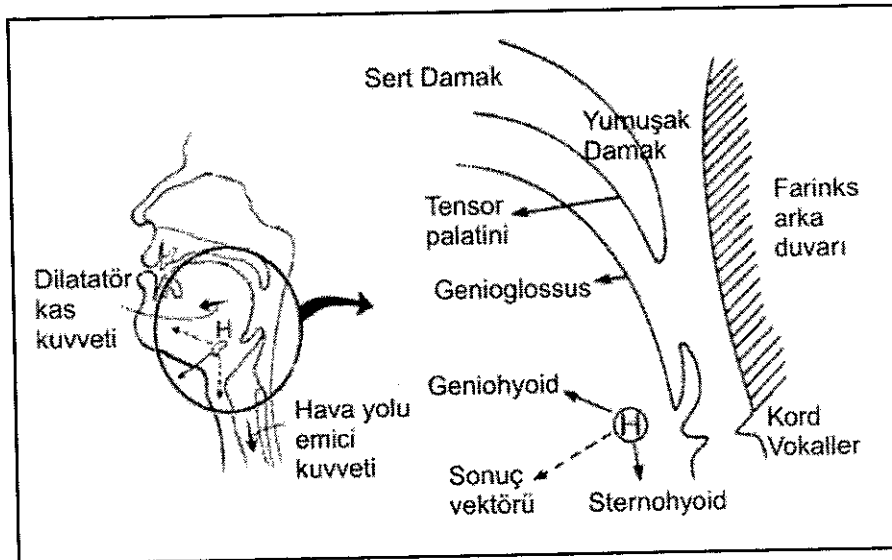
Faringeal kasların tek başına kasıldığı zaman oluşturduğu etkiyle beraber kasıldığı zaman oluşturdukları etkiler farklı olabilir. Hyoid kaslarının birlikte aktive olması bu fenomen için özellikle iyi bir örnektir (114). İnsanda hyoid kemik başka bir kemik veya kartilaj yapı ile eklem yapmaz. Hyoid kemik pozisyonu, farinks ön duvarı ile ilişkiyle belirlenir. Hyoid kemiğe yapışan kaslar arasında geniohyoid ve genioglossus kasları da vardır. Bu kasların kasılması sonucu hyoid kemik yukarı ve öne hareket eder. Sternumdan orijin alan (sternohyoid) ve tiroitten orijin alan (tirohyoid) strep kaslar da hyoide gelir ve hyoidi arkaya çeker. Bu 4 kasın aynı anda kasılması sonucunda ortaya çıkan sonuç vektörü hyoid kemiği aşağı ve öne çekerek faringeal hava yolu açıklığını arttıran kombine bir etkiyi doğurur.

Herhangi bir faringeal kasın etkisi sadece tek veya diğer kaslarla beraber kasılmasına bağlı değildir. Aynı zamanda kasılma anındaki anatomik pozisyonlar bu etkiyi belirler. Örneğin, ağız açık iken genioglossus ve geniohyoid kaslarının öndeki yapışma yerlerinin geriye yer değiştirmesi, bu kasların boylarının kılmasına ve bundan dolayı efferent nöral aktivitelerinin azalmasına neden olur. Sonuçta faringeal dilatatör kasların hava yolu açıklığını artırıcı etkisinde zayıflama meydana gelir. Benzer olarak boynun fleksiyonu da hyoid kemik pozisyonunu değiştirir ve kendini etkileyen kasların sonuç vektörünün değişmesine bağlı olarak hyoid kemik daha da aşağıya kayar.

Kas aktivasyonu sırasındaki hava yolu genişliğine bağlı olarak da faringeal kasların kasılmasından dolayı farklı mekanik etkilerin olduğuna dair kanıtlar da vardır. Süperior, medial ve inferior faringeal konstrüktör kaslar, farinksin lateral ve posterior duvarının şeklini biçimlendirir. Nispeten yüksek hava yolu hacmi sırasında faringeal konstrüktör kasların aktivasyonu faringeal hava yolunun daralmasına, aksine düşük hava yolu hacmi sırasındaki aktivasyon ise faringeal hava yolunun genişlemesine neden olur (117). Bahsedilen bu kasların değişen koşullarda oluşturdukları farklı etkiler, muhtemelen hava yolu boyutu ve şeklinin değişmesine, kas

liflerinin gösterdiği reoryantasyon sonucu meydana gelebilir. Ayrıca, kas kasılmasının meydana geldiği solunum fazının da mekanik etkiyi belirlemede rol oynayabileceği düşünülmektedir (118). Faringeal konstrüktörler bazı durumlarda ekspiryumda diğer bazı durumlarda ise inspiryumda fazik aktivasyon gösterirler (119, 120, 121).

Bütün bu düşünceler genel olarak yeterli gibi görünse de halen bazı özel durumların nasıl oluştuğu konusunda bilgiler yeterli değildir. Örneğin, faringeal hava yolunun belirli bir bölgesindeki faringeal kas aktivitesini değiştiren mekanik etkiler hakkında bilgiler eksiktir. Farinks, heterojen bir yapıya sahiptir. Uyku sırasında OSAS hastalarında faringeal hava yolunun fiber optik incelemeleri, farinkteki daralma ve kapanmanın en azından başlangıçta, özellikle bir bölgede görüldüğünü göstermiştir (122). Bu obstrüksiyon bölgesi şüphesiz ki hava yolu bölgesindeki mekanik faktörlere bağlı olarak ortaya çıkar. Hava yolu açıklığını sağlayan nöromusküler faktörleri iyi anlayabilmek için, faringeal kas aktivasyonunun bölgesel mekanik etkileri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Farinksin farklı kısımlarını hangi kasların kasılarak genişlettiği ve gerginleştirdiğine ait örnekler Şekil 2.15'de de gösterilmektedir. Örneğin, tensor veli palatini kasının kasılması hava yolunun en üst kısmında genişlemeyi ve gerginliği sağlar. Benzer şekilde, genioglossus kasının

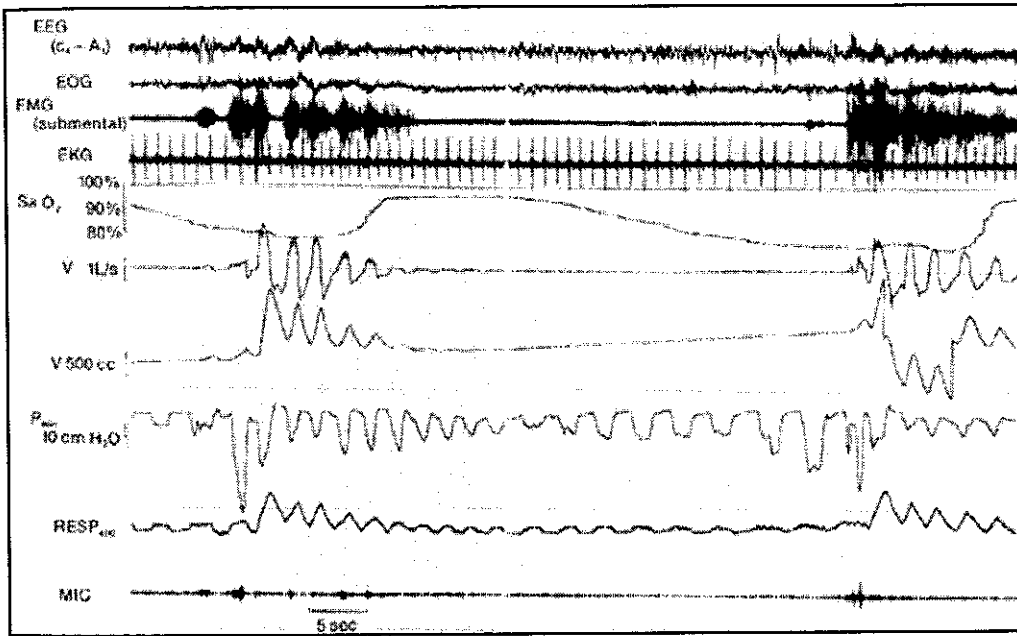


Şekil 2.15 Faringeal yapılar üzerine farklı kasların etkileri.

aktivasyonu farinksin orta kısmını germesine rağmen, hyoid kaslarının aktivasyonu farinksin daha kaudal kısmını gerer ve epiglottisi öne çeker. Ancak, bütün bu örnekler, deneysel kanıtları az olan düşüncelerdir.

### Uykuda Farinksin Periyodik ve Non-periyodik Obstrüksiyonu

Faringeal lümen daralması periyodik veya non-periyodik obstrüksiyonların sonucu oluşabilmektedir. Periyodik OSAS'ı olan bir hastanın tipik PSG kaydı Şekil 2.16'da gösterilmiştir. Burada hava akımının periyodik olarak tamamen kaybolduğu ve aralara serpilmiş hava akımının olduğu anlar görülmektedir.



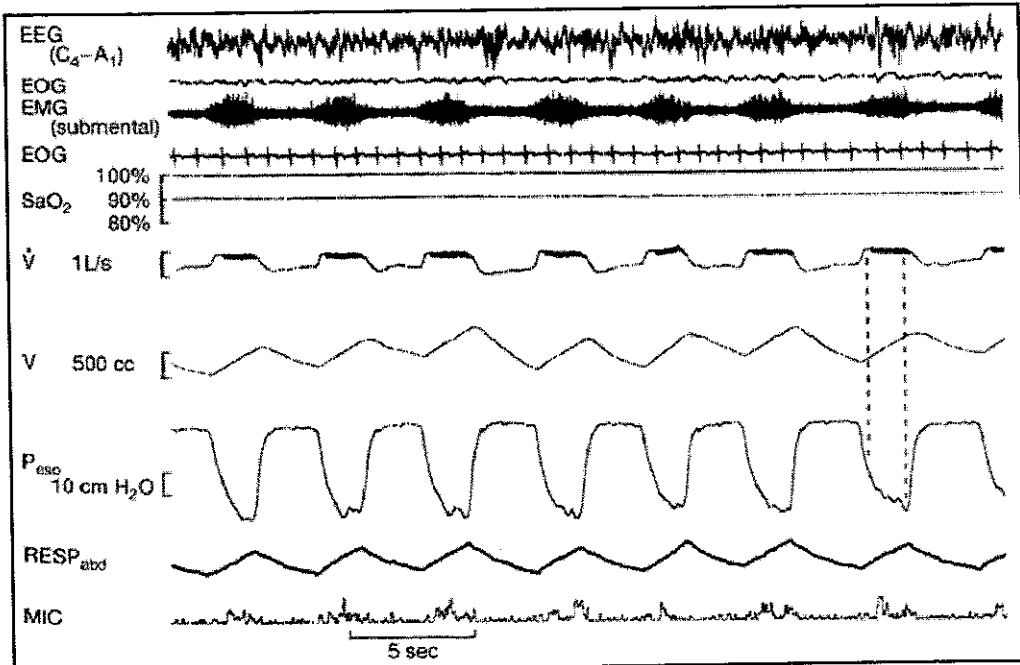
Şekil 2.16 Şiddetli OSAS'ı olan hastadan kaydedilen tipik bir PSG örneği.

Şekil 2.16'da en üstteki 3 kanal hastanın hafif uykuda arousal periyotları geçirdiği görülmektedir. Bu sırada submental EMG'de artmış solunumu eforunun neden olduğu aktivasyonlar görülmekte. Arteriyal oksijen satürasyonu ( $SaO_2$ ) periyodik olarak düşmekte ve hava geçişinin başlamasıyla beraber artmaktadır. Özefagus basıncı ve karın hareketleri, sürekli olan solunumsal eforu göstermektedir.

Faringeal kapanma sırasında arteriyal oksijen satürasyonu progresif olarak düşer ve özefagus basıncındaki solunumsal fluktuasyon progresif

olarak artar. Submental EMG'den elde edilen kayıtlarda apne atağının sonunda hava akımının tekrar sağlanmasına bağlı olarak geniş patlar tarzda aktiviteler görülür. Farinksteki bu obstrüksiyonun sebep olduğu özefagial basınç oynamaları supraglottik boşluktan ölçülerek belirlenebilir (112).

Non-periyodik hava yolu obstrüksiyonunda, hastada daha ziyade tekrarlayan ve devamlı bir oksijen desatürasyonu ve artmış sabit solunum direnci vardır. Bu sırada aşırı inspiratuvar efor nedeniyle çenedeki kas aktivasyonu artmıştır (123, 124, 125). Böyle bir solunuma örnek olarak semptomatik bir hastanın NREM uykusundaki PSG kaydı Şekil 2.17'de gösterilmiştir. Periyodik oklüzyonun olduğu vakalardakine benzer olarak non-periyodik obstrüktif hipopne de farinksteki obstrüksiyon bölgesi hava akımı ve supraglottik basınç ölçümüyle belirlenebilmektedir. Progresif artan yükleme basıncına (anormal özefagial negatif basıncı belirtir) rağmen inspiratuvar efor sırasında hava akımı sabit kalmaya devam eder. Bu durum, inspirasyon sırasında rezistans artışının herhalde faringeal lümenin daralmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

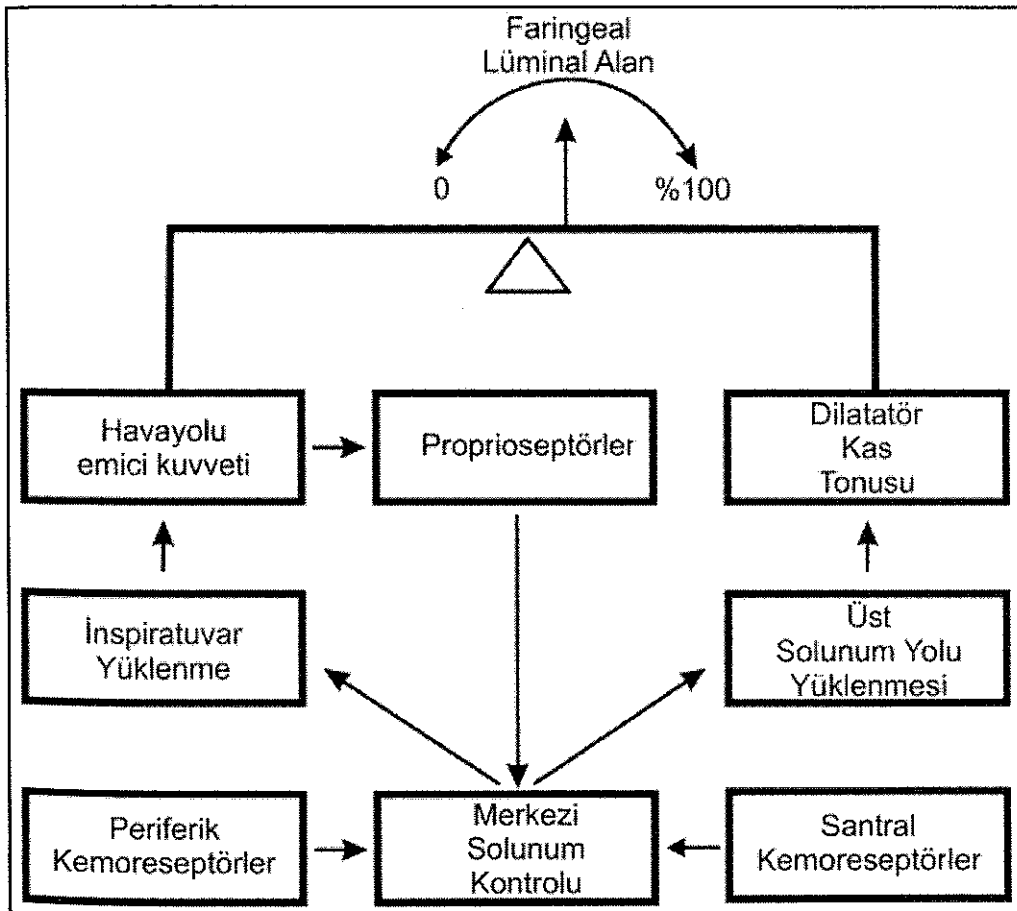


Şekil 2.17 OSAS hastalarının tipik polisomnografisi.

Şekil 2.17'de, submental EMG faringeal inspiratuvar kasların ritmik

aktivitesini göstermektedir. Arteriyal oksijen saturasyonu ( $SaO_2$ ) devam eden hafif hipoksiyi, hava akımı (airflow) inspirasyon sırasındaki akım kısıtlamasını göstermektedir. Inspiratuvar eforu süresince (kesik çizgiler arasındaki zaman dilimi) basınçtaki progresif artışa rağmen akım halen sabittir. Buda faringeal lümenin progresif daralması sonucu gelişen inspirasyon sırasındaki direnç artışını göstermektedir. Bu andaki kalınlaşmış traseler horlamanın neden olduğu yüksek frekanstaki osilasyonlar sonucudur. (MIC: mikrofon,  $P_{eso}$ : özefagus basıncı,  $RESP_{abd}$ : abdominal hareketler,  $SaO_2$ : arteriyal oksijen saturasyonu,  $V$ : hacim, Noktalı  $V$ , hava akımını göstermektedir).

### Basınçlar Dengesi Görüşü

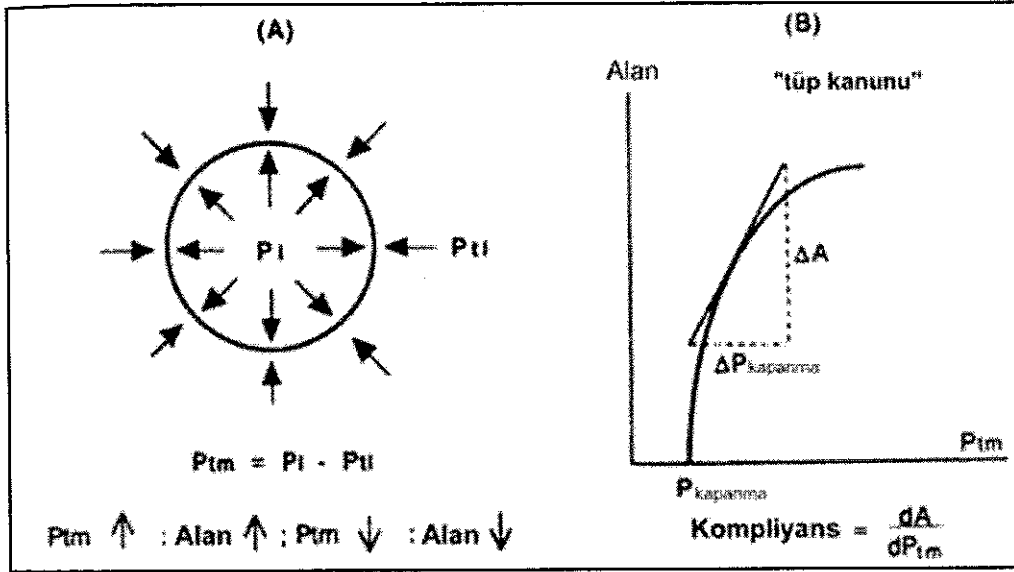


Şekil 2.18 Üst hava yolu açıklığını sağlayan güçlerin dengesi.

Remmers et al (112) ile Brouillette and Thach (126) tarafından



önerilen düşünceye uygun olarak, faringeal luminal alan (farinks çapı) kas kasılması sonucu oluşan dilatatör kuvvetler ile inspirasyon sırasında farinksten toraksa giden havanın oluşturduğu subatmosferik intraluminal basıncın oluşturduğu kollabe edici kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır (Şekil 2.18).



Şekil 2.19 Transmural basınç görüşü ve farinks tüp kanunlarını gösteren şekil.

$P_{tm}$  intraluminal basınçtan ( $P_i$ ), çevre doku basıncının ( $P_{ti}$ ) çıkarılması ile elde edilir. Farinks tüp kanununa uygun olarak kesitsel alandaki (A) artma  $P_{tm}$ 'de de bir artışa neden olmaktadır. Tüp kanun eğrisi farinksin kompliyansını göstermektedir ( $P_{kapanma}$ :kapanma basıncı,  $P_{ti}$ :doku basıncı).

Dilate edici kuvvetler arasında üst hava yolu kas tonusları, hava yolu duvarının oluşturan yapıların mekanik kuvvetleri ve pozitif intraluminal hava yolu kuvveti vardır. Kollabe edici kuvvetler arasında ise dokuların ağırlıkları, yüzeysel adheziv kuvvetler ve negatif intraluminal basıncı vardır. Daha ayrıntılı bakılınca farinks aslında bir kollabe olabilen tüptür ve bundan öteye bir Starling rezistörüdür. Anormal ve normal şartlarda farinks davranışlarını anlamak için kaslar tarafından üretilen aktif kuvvetler ile farinksin pasif intrinsik mekanik özelliklerini ayrı ayrı incelemek gerekir. Daha önemlisi OSAS'lılarda farinks kapanmasının nedeni farinks pasif mekaniklerindeki

bir anormallik, nöromusküler hastalıklar veya her ikisi birden olabilir.

Pasif mekanik davranışlar ancak nöromusküler etki devre dışı bırakılarak incelenebilir. Nöromusküler etki tam musküler paralizinin sağlanabildiği genel anestezi sayesinde devre dışı bırakılabilir (127). Alternatif ve daha ideal bir yaklaşım ise doğal veya ilaçlarla oluşturulan uyku sırasında ve terapötik dozda CPAP uygulanarak yapılacak çalışmalardır. Çünkü bu şartlar altında faringeal kaslar ileri derecede hipotoniktir (17, 128, 129, 130). Her iki durumda da farinks video endoskopik olarak incelenerek değişik seviyelerdeki kesitsel alanları çeşitli nazal hava yolu basıncı altında ölçülebilir. Farinksin pasif mekanik özellikleri en iyi kesitsel hava yolu alanı ve transmural basınç arasındaki ilişki ile tanımlanabilir (Şekil 2.19).

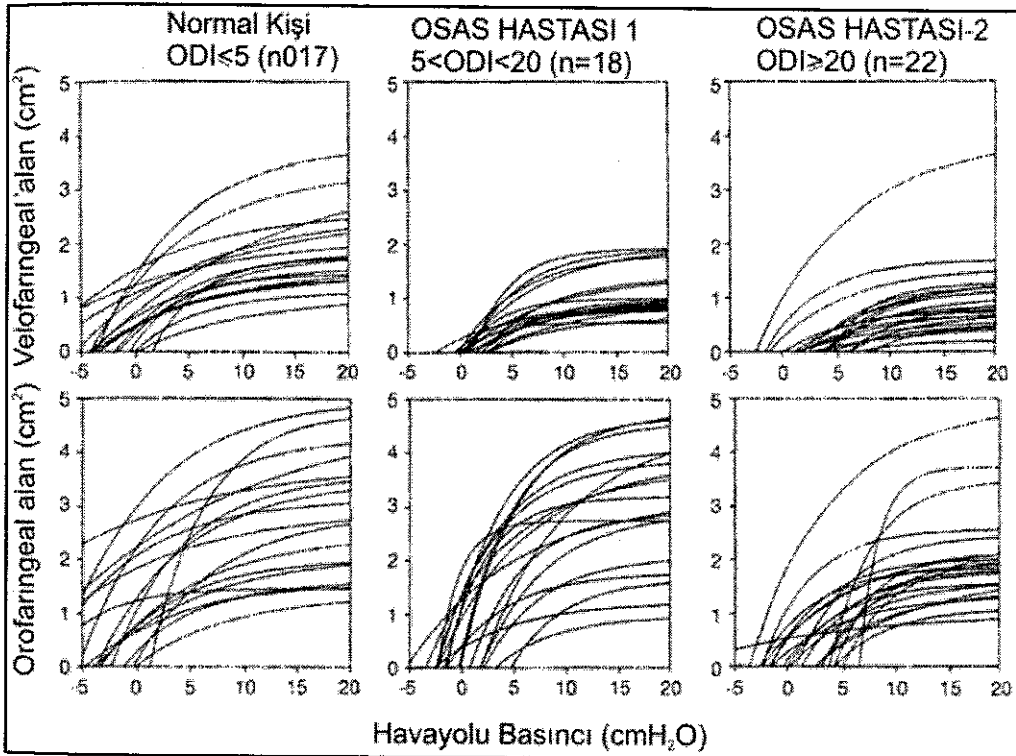
### **Pasif Farinksin Statik Özellikleri**

Anestezi altında kasları paralizi olmuş, normal kişiler ve çeşitli şiddetlerdeki OSAS'lı hastalarının velofarinks ve orofarinks basınç-alan ilişkileri Şekil 2.20'de gösterilmiştir (127). Böyle verileri yorumlarken bilinmesi, gereken önemli bir nokta nazal kaviteden verilen basıncın tüm üst hava yollarının içinden geçtiğidir. Bunun anlamı basınç-alan ilişkisinin gerçek olarak sadece belli bir faringeal segmente ait "tüp kanununu" değil, daha çok farinksin kendine has özellikleri ve farklı basınç uygulamaları sonrası akciğer hacminde değişimlere neden olan dış güçlerin bu özellikler üzerine etkilerini tanımlar. Ayrıca buradaki luminal basınç transmural basınca eşit değildir. Çünkü doku basıncı gerçekte kolay ve doğru olarak ölçülemez ve muhtemelen atmosfer basıncından farklı olabilmektedir. Bu yüzden şekildeki basınç-alan ilişkisi izole farinksten ziyade, farinks ile beraber tüm çevre dokunun basınç-alan ilişkisini göstermektedir.

Şekil 2.20'de de görüldüğü gibi farinksin pasif kompliyansı, basıncın nispeten yüksek düzeylerden daha aşağı düzeylere düşmesi nedeniyle, hava yolu tam kapanana kadar artar. İnspirasyon sırasında intraluminal basınç daha da negatifleşecek ve kompliyans artacak, bu da alanda büyük azalmaya neden olacak ve basınç daha da fazla düşecektir. Bunların net

etkisi dinamik şartlarda (örneğin inspiyumda) farinksteki daralmanın progresif olarak artmasına neden olacaktır. Normal kişilerden ve OSAS hastasından alınan verilerin de gösterdiği gibi (Şekil 2.20), velofarinks kapanma basıncını (hava yolu obstrüksiyonun gelişeceği basınç), orofarinksinkinden daha yüksektir.

### Pasif Faringeal Hava yolunun Statik Özelliklerini Etkileyen Faktörler



Şekil 2.20 Pasif farinkste normal ve çeşitli düzeylerde OSAS'ı olan kişilerde velofarinks ve orofarinkteki basınç-alan ilişkileri.

Tablo 2.6'da listelendiği gibi, pasif faringeal hava yolu açıklığını, daralmasını ve tam kapanmasını belirleyen çok sayıda mekanik faktör vardır. Bu faktörler farinksin herhangi bir zamandaki değişik segmentlerinin kesitsel alanlarını belirleyen, farinksin tüp kanunları üzerine etkilidirler. Tabloda belirtildiği gibi bu faktörler statik veya dinamik etkiler olarak sınıflandırılabilir.

Statik Faktörler	Dinamik Faktörler
1. Yüzey adheziv kuvvetler	1. Nazal hava yolu ve farinksteki akıma karşı olan direnç
2. Boyun ve çene postürü	2. Bernoulli etkisi
3. Trakeal traksiyon	3. Dinamik kompliyans
4. Yer çekimi	

Tablo 2.6 Pasif Faringeal Hava yolunu Etkileyen Mekanik Faktörler.

## Pasif Faringeal Hava yolu Davranışlarını Etkileyen Statik Faktörler

### Yüzeysel Adheziv Kuvvetleri

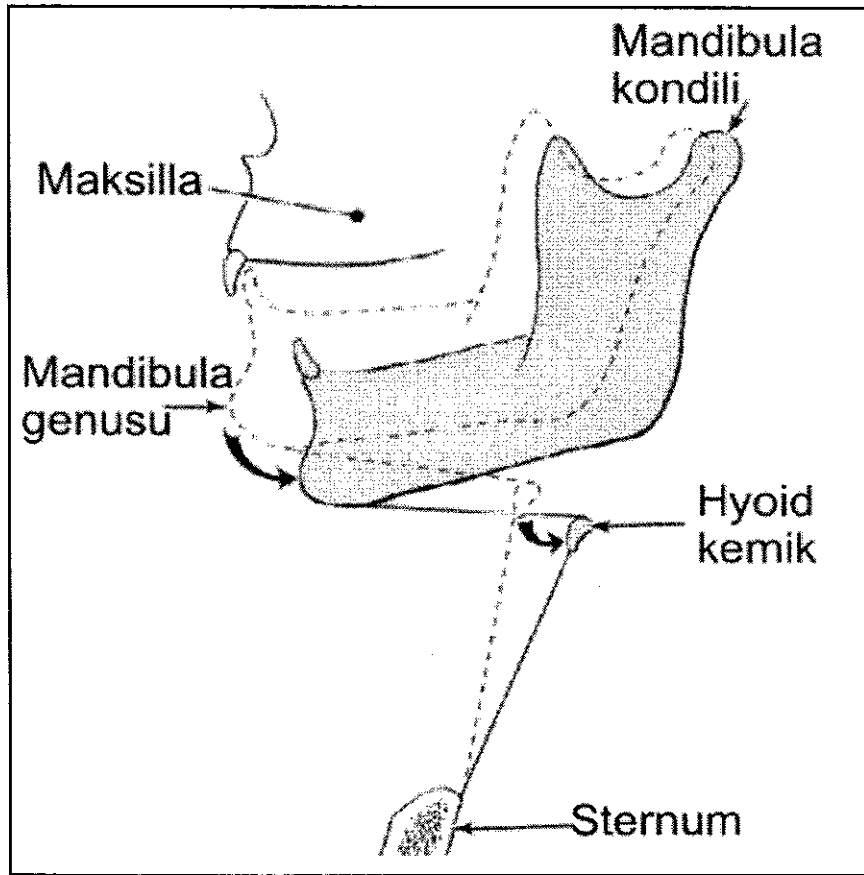
Anestezi verilmiş hayvan çalışmaları ve klinik araştırmalar lümenin karşılıklı kenarları arasındaki yüzeysel adheziv kuvvetlerinin hava yolu kapanmasını sağlayabileceğini göstermiştir. Aynı kuvvetler daha zor da olsa hava yolunu açıklığını tekrar sağlamada da rol oynayabilirler. Yüzeyi döşeyen müköz film tabaka da kalınlaşıp hava yolunu daraltabilir (131). Ek olarak, faringeal lümen çapındaki daralma, yüzey kuvvetlerinin etkisini daha da arttıracak ve hava yolu boyutunun iyice küçülmesi daha kolaylaşacaktır. Aynı zamanda kapalı hava yolunu açmak için gerekli olan kuvvet ihtiyacı da yüzey adheziv kuvvetler nedeniyle artacaktır (açılma basıncı). CPAP kullanan OSAS'lı hastalarda kapalı hava yolunu açmak için gerekli basıncın, kapanma basıncından daha yüksek olması bu düşüncüyü destekleyen örneklerden biridir (128). Benzer bulgular uyuyan infantlardan da rapor edilmiştir (132, 133).

### Boyun ve Çene Postürü

Boyun fleksiyonunun hava yolunu kapatmaya, ekstensiyonunun da açmaya yardım ettiğini gösteren çok miktarda araştırma vardır (103, 134). Özellikle infantlar ve obes insanlarda bu etki daha belirgindir. Boyun hareketlerinin hipofarinks, orofarinks ve velofarinkse olan etkileri ayrı ayrı dokümanite edilememesine rağmen en azından farinksin son üç segmentinin boyun fleksiyonuyla daraldığı gösterilmiştir. Çene pozisyonun, pasif faringeal hava yolu üzerine olan etkisi dokümanite edilmiş, çenenin

hafif açılması farinks boyutunu dilin dış kısmı için oral kavitede daha fazla yer sağlayarak arttırabilmektedir. Bu durum özellikle oral kavitesine göre dili nispeten büyük olan kişilerde önemlidir. Ancak, çenenin daha da açılması mandibula genusunun geriye hareketine neden olur ve böylece genunun arka faringeal duvara daha da yaklaşmasını sağlar. Ağızın açılmasıyla oluşan mandibula genusunun arkaya hareketi, dil ve hyoid aпаратыunun daha geriye yer değiştirmesine ve dolayısıyla farinksin daralmasına neden olur (Şekil 2.21).

Şekil 2.21'de de gösterildiği gibi çene açılınca mandibula genusu dorsale ve ventrale yer değiştirir. Birçok kasın yapıştığı mobil hyoid kemikte aynı hareketi yer değiştirmeyi yapar. Sonuç olarak dil, epiglottis gibi ön faringeal yapılar içeriye hareket ederek faringeal hava yolunu daraltırlar. Boyun fleksiyonu da, mandibula-maksilla arasındaki pozisyon bozulmadan hyoid ve faringeal pozisyon üzerine aynı etkiyi gösterir.



Şekil 2.21 Boyun ve çene postürünün üst solunum yolları açıklığına etkisi.

## **Trakeal Traksiyon**

Akciğer volümünün artması sonucu faringeal kesit alanında artma ve kapanma basıncı (daha negatifleşmesine) ve farinks kompliyansının da azalmasına neden olur (135, 136, 137, 138). Bu olay olasılıkla trakeal traksiyon adı verilen, trakea üzerine olan aksiyal kuvvetlerin sonucu meydana gelmektedir. Akciğer volümündeki artış intratorasik trakeanın aşağıya yer değiştirmesine ve sonuçta farinks duvarında pasif aksiyal gerilime neden olarak farinksin gerginleşerek açılmasını sağlar. Bu durum özellikle akciğer hacminin düşük veya farinksin dar olduğu zaman geçerlidir.

## **Yer çekimi**

Bazı durumlarda, yer çekimi pasif farinksin basınç-alan ilişkisi üzerine önemli etkiler yapar. Özellikle de submandibular yağ dokusu fazla olan kişilerde bu durum aşikâr olarak görülmektedir (139). Ağız kapalıyken yüz kemikleri ve dişler sabittir ve bu yapılar arasında sadece submandibular yumuşak dokular mobildir. Submandibular yumuşak dokular içe hareket ederse faringeal açıklık daralır, dışa hareket ederse faringeal geçiş genişler. Sonuç olarak supin pozisyonunda yer çekiminin submandibular yağlar üzerine etkisi faringeal lümeni daraltmaya yöneliktir. Yer çekimi supin pozisyonunda yumuşak doku basıncını artırarak, aynı intraluminal basınç altında transmural basıncın düşmesine neden olur ve sonuçta faringeal hava yolu daralır.

## **Pasif Faringeal Hava yolu Davranışlarını Etkileyen Dinamik**

### **Faktörler**

#### **Nazal Rezistans**

Her ne kadar OSAS'da apneye neden olan üst solunum yolu obstrüksiyonu birden fazla bölgede görülse de primer obstrüksiyon bölgesi, yumuşak damak ucu ile kord vokaller arası bölge olarak tanımlanan, orofaringeal ve hipofaringeal alanlardır (140, 141, 142). Primer fonksiyonu rezistördürlüktür olan burun, üst hava yolları rezistansının %50'sinden sorumludur(143, 144). Oral solunum ile karşılaştırılınca rijid

yapısından dolayı uyanıkken ve uykudayken nazal rezistans oldukça sabittir (145). Üst solunum yollarının diğer kısımları ve alt solunum yollarıyla benzer empedansa sahip olan burun, solunum hızı, ekspirasyon-inspirasyon süreleri ve tidal volüm kontrolünde görevleri olan bir organdır. Uzamış ekspirasyon ile pulmoner kompliyans artar, oksijen alımı, alveolar gaz değişimi, nem ve sıcaklığın yeniden düzenlenmesi sağlanır (143). Tam tersi olarak inspirasyonda nazal solunum ve artmış nazal rezistans, atmosfer ile intratorasik arasındaki farkı artırarak üst solunum yolu kollapsı ve obstrüksiyonu kolaylaştırır (146).

Nazal hava akımı genellikle nazal rezistansı oluşturan başlıca bölge olan nazal valf ulaşarak oradan kavis yapan parabolik bir yol izler (143, 147, 148). İnternal nazal valf, üst lateral kartilajın alt ucu ile kartilaginöz septum arasında kalan alana verilen isimdir. Burada septum ile lateral kartilajlar arasındaki açı 100-150° kadardır. İnternal nazal valf, üstte septum ve üst lateral kartilaj, altta alt konka başı ve kenarlarda apertura priformisi oluşturan kemik yapılar tarafından çevrilmiştir (149). Nazal kavitenin ilk 2 cm.'si boyunca hava akımına karşı olan direnç sürekli artar ve internal nazal valfden (akım sınırlayıcı segment) nazal kaviteye yayılır (150, 151). Bruinjes et al (152) yaptıkları elektromiyografik çalışmalarında dilatatör naris, nasalis ve apisis nazal kaslarının solunum ve güçlü ilişki içinde oldukları nazal valf fonksiyonlarına katkılarını göstermişlerdir. Kuvvetli inspirasyon sırasında daha fazla akım sağlamak için, negatif nazofaringeal ve intranasal basınçlar artışı ile doğru orantılı olarak transmural basınç farkında da (normal atmosferik basınç ile intranasal basınç arasındaki fark) bir artış görülür. Bu artış üst lateral kartilajın kollapsına neden olacak basınç olan kritik basınca ulaşıncaya kadar sürer (147). İnternal nazal valfı oluşturan bu akım sınırlayıcı segment bir Starling rezistörü gibi davranır (150). Üst lateral kartilajın parsiyel kollapsı ventilatuvar akımın yaklaşık 30 L/dk. olduğu anda görülür. Bu kollaps, akım artışına bağlı olarak aşırı intranasal basınç artışına engel olur (149). Nazal rezistans aynı zamanda sıcaklık, nem, burundaki kan damarlarının genişlemesi veya büzülmesi, nazal mukoza değişiklikleri tarafından da etkilenmektedir (153). Nazal mukozanın bir iritanla kronik olarak stimüle

edilmesi sonucu apne ve hipopne gelişimi saptandığı için, nazal rezistansın ayarlanmasında mukozal değişikliklerin önemli bir yerinin olduğu düşünülmektedir (154). Bir çok çalışma nazal rezistansı etkileyen bir çok diğer faktör üzerine nazal mukozanın non-spesifik inflamasyonunun sinerjik bir etkiye sahip olduğu noktasında birleşmektedir (155, 156, 157) . Aynı zamanda, nazal obstrüksiyonun trigeminal ve vagal sinirler aracılığı ile ilgili refleks mekanizmalarını bozabilmesi nedeniyle, nazal reflekslerin stimülasyonu da üst hava yolu obstrüksiyonu üzerine etki edebilir. Eğer nazal duyu reseptörlerinin aktivasyonu akut olarak azalır, solunum ritmi bozulur ve apne oluşabilir (143, 158). Nazal dilatatör kasların, genioglossus kası gibi üst hava yolunun diğer dilatatör kaslar ile bağlantı içinde çalıştığı gösterilmiştir. Normal bireylerde, nazal alalar, inspiratuvar patlar tarzda aktivite gösterir ve nazal kanatların açılmasını sağlar. Bu durum, diafragma kasılmasından hemen önce olur ve preaktivasyon ismini alır (143, 156, 159). Uykunun başında ve hiperkapnide, nazal dilatatör preaktivasyonu ile inspirasyonun başlaması arasındaki bir interval görülür (418). Bu preaktivasyon intervalı, OSAS'lı erkek hastalarda apneik bir olaydan sonra uzun sürer. Preaktivasyonun, bir sonraki solunum için üst hava yolu açıklığı ve stabilitesinin sağlanması için, üst hava yolu basıncının diafragma kontraksiyonları tarafından düşürülmesinden önce nazal hava yolunun açılmasını sağlayan bir kompanzasyon mekanizması olduğu savunulmaktadır (143).

Nazal rezistans, sadece diüurnal değil aynı zamanda postüral farklılıklar da gösterir. Bu nedenle vücut pozisyonu da üst hava yolu açıklığını etkileyen faktörlerden biridir(160, 161). Kavernöz pleksuslar da nazal mukoza ile birlikte nazal siklünden sorumludurlar ve otonomik kontrol altındadırlar. Nazal rezistans, gece ve sabah erken saatlerde en yüksek düzeyindedir (163). Nazal mukoza, sağdan sola değişen konjesyon ve dekonjesyon paternleri gösterir (160). Nazal rezistansın, supin pozisyonunda ve lateral pozisyonda daha fazla olduğu gösterilmiştir (161, 162). Nispeten unilateral veya bilateral asemptomatik nazal obstrüksiyon uzadığı zaman semptomatik hale gelebilir. Ayrıca paradoksik nazal obstrüksiyon da tek tarafta sabitlenerek, unilateral nazal obstrüksiyon



şekline dönüşebilir (153, 162).

Diğer yandan, nazal obstrüksiyon ve nazal rezistans üzerine dolaylı olarak etki ederek üst hava yolu direncini etkileyip faringeal obstrüksiyona neden olan birçok mekanizma vardır. Üst hava yolu obstrüksiyonu ekspiryum sonunda görülebilse de, inspiratuvar akımı sınırlayan asıl bölge farinks olduğu için, ekspiryum devamı olan inspiryumda faringeal akım ileri derecede düşer ve sonunda durur (143). Badr'ın (163) tanımladığı gibi, post-arousal hipokapni, uyku evresi (REM uykusunda) ve inspiratuvar insitabiliteye neden olan genetik faktörlere bağlı olarak, farinksin solunumsal motor aktivitesi düşer ve bunun sonucu farinks hipotonik olabilir (143, 164). Uyku sırasında üst hava yolunun hava akımı ve basınç duyarlılığı solunum kasları tarafından etkilendiği için (143, 165), muhtemelen vibratuvar travmanın neden olduğu lokalize polinöropati de insitabilite sonucu üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (143,162, 166, 167). Artmış diafragma aktivitesi sonucu gelişebilen gastro özefagial reflü bu durumu alevlendirir ve faringeal mukozada skar gelişimine neden olur (167).

### **Farinks Direnci**

Nazal rezistansta olduğu gibi, inspirasyon sırasında farinkste yüksek rezistansın bulunması daha kaudal kısımlarda intraluminal basıncın azalmasına neden olur. Başka bir deyişle velofaringeal düzeydeki daralma, orofarinks ve hipofarinks kollapsa yatkın hale getiren, velofarinksin daha kaudalındaki intraluminal basıncın inspiryum sırasında düşmesiyle birliktedir.

### **Bernoulli Etkisi**

Bir tüp içinden geçen gazların intraluminal basınçlarının düşmesine başlıca iki faktör neden olur. Birincisi, hava yolunda hava akımına karşı olan direnci yenecek kadar enerjinin kalmaması, diğeri ise Bernoulli etkisidir. Bernoulli etkisi, lümen çapı daraldığı zaman tüp içinden geçen hava akımının hızının artmasıdır. Burada lümen çapının azalmasıyla artan potansiyel enerji kinetik enerjiye dönüştürülerek denge sağlanır. Bu iki durum da faringeal intraluminal basıncı inspirasyonda düşürerek farinksin daralmasına neden olur.

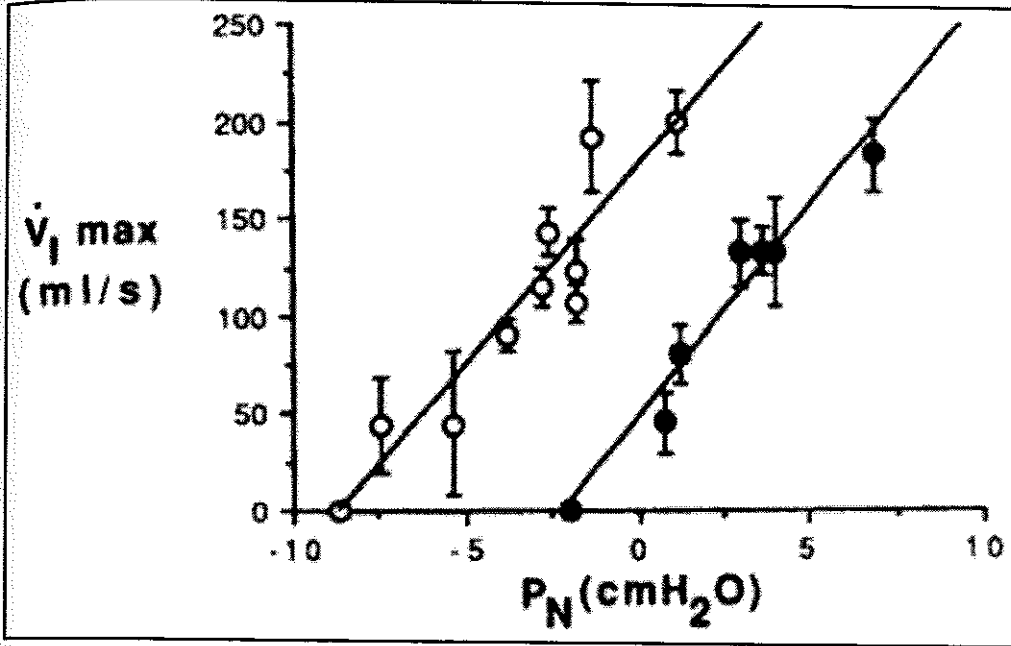
### **Dinamik Kompliyans**

İnspirasyon sırasında, farinksin herhangi bir yerindeki intraluminal basıncın düşmesi ile aynı farinks segmentinin dinamik kompliyansı arasında ilişki vardır (130). Hangi düzeyde daralmanın olacağı, farinksin dinamik kompliyansına bağlıdır. Özellikle, intraluminal basınç düşmesine bağlı inspirasyondaki anlamlı daralma o segment içinden geçen havanın hızının artmasına ve sonuç olarak intraluminal basıncın daha da düşmesine neden olacaktır. Intraluminal basınçtaki böyle düşmeler, alanın daha da azalmasına neden olacak ve bu şekilde bir kısır döngü meydana gelecektir. Bu olaylar dizisi faringeal kasların nispeten hipotonik olduğu normal şartlarda gözlenen, farinksin dinamik daralması olarak bilinmektedir.

### **Starling Rezistans Modeli ve Kritik Basınç**

Starling rezistansı aslında intratorasik hava yolu akımı ve pulmoner dolaşım için kullanılmış bir modeldir. Bir kap içine yerleştirilmiş elâstik bir tüpün davranışları modelin temelini oluşturur. Faringeal hava yolu üzerine yapılan araştırmalar, faringeal hava yolunun bir Starling direnç sistemi gibi kabul edilebilir olduğunu göstermiştir (168, 169). Üst solunum yolları kap ve farinks ise elâstik tüptür. Bu modele göre kabın içindeki basınç elâstik tüpün içindeki akımın basıncından büyük ise, elâstik tüp akım yönündeki ucunda kollaps gelişecektir. Elâstik tüpün akım basıncı, kap basıncından büyük ise tüpün içinden geçen akımı bu iki basınç arasındaki fark belirler. Hava yolunun tam açıklıktan tam kapanmaya geçtiği luminal basınç (sınırsız kompliyansın olduğu nokta), ekstramural basınç tarafından belirlenir ve kritik basınç ismini alır ( $P_{kritik}$ ). Starling rezistör sistemine değişik nazofaringeal basınçların verilerek, inspiratuvar akım limitlerdeki kritik basınçların belirlenmesi önemli bilgiler vermektedir. Şekil 2.22'de UPPP öncesi ve sonrası OSAS'lı hastanın farinksinin  $P_{kritik}$  basınçlarını belirlenmesi gösterilmektedir. Cerrahi öncesi -2.4 cmH<sub>2</sub>O olan basıncın, cerrahi sonrası -8.6 cmH<sub>2</sub>O'ya düşmesi, hava yolunun daralmaya karşı daha dayanıklı hale geldiğini göstermektedir. Diğer bir değişle, tam

kapanma için -8.6'dan daha fazla negatif basınca ihtiyaç vardır.



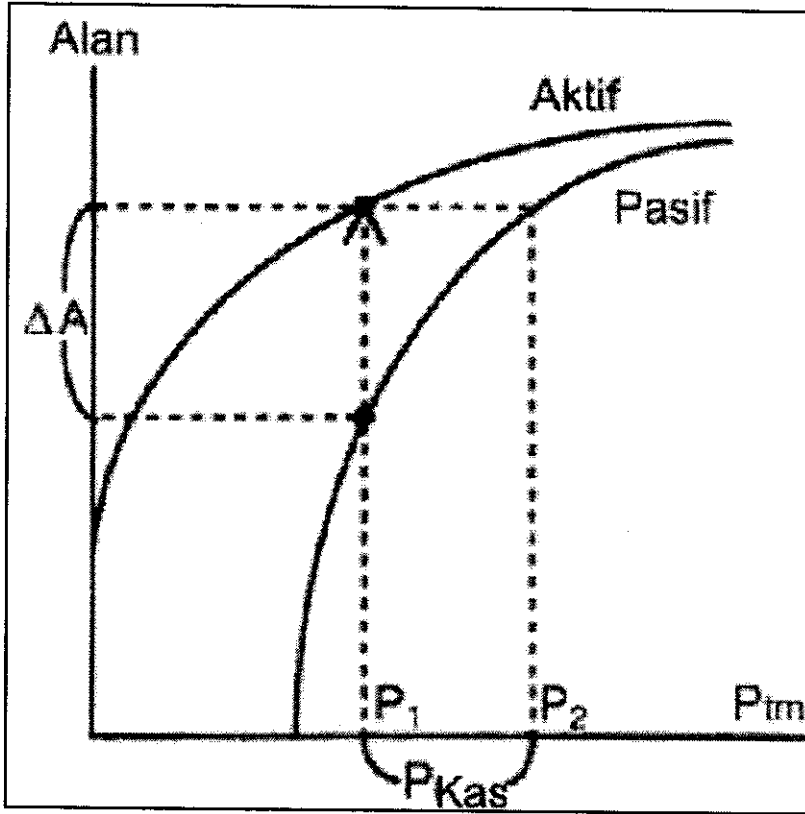
Şekil 2.22 OSAS'lı hastada UPPP öncesi (kapalı daireler) ve sonrası (açık daireler) burun maskesi(PN) ile maksimum inspiratuvar akım(VI max) arasındaki ilişki (170).

### Faringeal kas aktivitesini düzenleyen faktörler

Daha önce de anlatıldığı gibi farinks kaslarındaki aktivasyonlar pasif farinksin mekanik özelliklerini değiştirmektedir. Faringeal kaslarını inerve eden beyin sapı motor-nöronları, beyin sapı solunum ağından gelen premotor bilgileri alır. Birçok farinks kası solunumla senkronize spontan fazik aktivite gösterir. Bu durum özellikle farinksini geren ve genişleten faringeal dilatatör kaslar için söz konusudur. Faringeal kas aktivitesinin farinks tüp kanunlarına etkisi Şekil 2.23'de gösterilmiştir. Aktif şarlarda basınç-alan ilişkisi yukarı ve sola kaymıştır. Herhangi bir transmural basınçta kas aktivasyonu, alanı artırır, efektif kompliyansı azaltır. Tüp kanunu üzerine kas aktivasyonunun etkisi P<sub>kas</sub> ile gösterilmektedir. Kas aktivasyonunun çabası ile elde edilen efektif basınç, pasif eğrideki alan değişikliğine karşılık gelen transmural basınçtaki değişiklikle aynıdır.

Şekil 2.23'de görüldüğü gibi, pasif eğri (örneğin kas aktivitesi yokken) alanı transmural basınçtaki (P<sub>tm</sub>) yükselme ile artabilir. Böyle bir değişme CPAP gibi pozitif intraluminal basınç uygulandığında görülür. Faringeal

dilatatör kasların kasılması tüp kanunu eğrisini yukarı ve sola kaydırır. Kas kasılması  $P_{tm}$  ve  $P_2$ 'den  $P_1$ 'in çıkarılması ile elde edilen  $P_{Kas}$  (kas basıncı)'ı artırır. Verilen  $P_{tm}$  pasif ve aktif eğrilerde alan değişimleri üzerine aynı etkileri gösterirler.



Şekil 2.23 Faringeal kas aktivitesinin farinks tüp kanunlarına etkisi.

Değişik şartlarda bazı faringeal dilatatör kaslar, genellikle patlar tarzda inspiratuvar ve tonik ekspiratuvar aktiviteler gösterir. Alkol, uykusuzluk, anestezi ve sedatif-hipnotikler solunum ile ilgili bu kas aktivasyonlarını baskılar (171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178).

Solunumla ilişkili faringeal aktiviteyi düzenleyen ek faktörler arasında proprioseptif uyarılar, kimyasal ajanlar ve uyku evresindeki değişiklikler vardır.

### Proprioseptif Uyarı

Toraks ve üst solunum yollarındaki reseptörlerden gelen proprioseptif uyarılar, faringeal kasların motor aktivitelerini değiştirebilirler. Hayvanlarda

NREM uyku ve genel anestezi altında inspirasyon sırasında trakeal oklüzyon vagal uyarımla, bir çok üst hava yolu ve solunum kaslarının motor aktivitelerinde ani artışlarla sonuçlanır (179, 180, 181). Nöral yolla üst solunum yolu kas aktivasyonu ise trakeostomili hayvanlarda subatmosferik basınçta görülebilmektedir (178, 181, 182). Üst solunum yollarının topikal anestezisi bu cevabı inaktive eder. Bundan dolayı refleksi aracılık eden üst solunum yolu reseptörlerinin, hava yolu duvarlarının yüzeysel kısımlarında olduğu (183, 184), solunumla ilişkili üst hava yolu reseptörlerinin ise larinks ve trakeanın üst kısımlarında lokalize olduğu ve süperior laringeal sinirin internal dalı ile taşındığı düşünülmektedir. Üst hava yolundaki proprioseptif bilgiler aynı zamanda glossofaringeus ve trigeminal sinirlerle de taşınmaktadır (183, 185). İntratorasik ve üst hava yolu proprioseptif bilgilerin her ikisinin de, solunum kaslarının motor aktivitesini azaltmak suretiyle hava yolu obstrüksiyonunun altındaki bölgede intraluminal basıncı düşürdüğü tahmin edilmektedir (186). Hayvanlarda, üst hava yolu ve solunumsal pompa kasları üzerine olan refleksi etkiler, uykuda üst solunum yollarının açık kalmasını sağlayan koruyucu bir mekanizmadır. İdeal olanı, üst hava yolu ve torasik reseptörler aracılığı ile faringeal kasların refleksi nöral aktivasyonun, üst solunum yolu obstrüksiyonu ile başlaması ve farinks dilate ederek ve gererek hava yolu obstrüksiyonunu kompanse etmesidir.

### **Kimyasal Stimulus**

Solunumla ilişkili faringeal kas aktivitesi, sakin solunum sırasında olmayabilir. Çünkü genellikle hiperkapnik ve hipoksik durumlarda görülür (187, 187, 189). Dilin çeken ve iten kasları hakkındaki son kanıtlar, antagonist faringeal kasların beraber kasılmasının, faringeal hava yolun açıklığını idame etmeye katkı sağladığı düşüncesini desteklemektedir. Hiperkapni ve hipoksi sadece dilin çeken değil aynı zamanda iten kaslarının da fazik inspiratuvar aktivite göstermesini sağlar (190, 191). Bu kasların beraber aktive olmaları faringeal hava yolunun gerginliğini ve kollapsa dayanıklılığını artırır.

Aynı zamanda üst hava yolu ve frenik motor-nöronların hipokapniye cevapları farklıdır. Üst hava yolu motor-nöronlarını aktive eden CO<sub>2</sub>

düzeyleri, torakstaki solunum kaslarınıninkinden yüksektir. Trakeostomili, vagotomili anestezili hayvanlarda pasif hiperventilasyonla, fazik üst hava yolu motor-nöron aktivitesi frenik aktiviteden önce kaybolur. CO<sub>2</sub> düzeyinin artmasına izin verildiğinde de fazik aktivite, tekrar ilk frenik sinirde görülür. Üst hava yolu motor-nöron aktivitesi için gerekli CO<sub>2</sub> değerleri seviyesinde sıklık arteriyal CO<sub>2</sub> değişiklikleri, faringeal hava yolunda farinks obstrüksiyonu ile sonuçlanabilen dengesizliklere neden olur.

### **Uyku Evresindeki Değişiklikler**

Belki de hava yolu açıklığının sağlanmasında nöromusküler durum değişikliklerinin genel önemini gösteren en önemli kanıt OSAS'ın bir uyku hastalığı olmasıdır. Supraglottik rezistans, naresler ile glottis arasındaki rezistansdır. Uykunun başlamasıyla, rezistans düşük değerlerden (1-2 cmH<sub>2</sub>O/litre/saniye) yüksek değerlere (5-10 cmH<sub>2</sub>O/litre/saniye) çıkmaya başlar (192, 193). Ağır horlamalı hastalarda, uykudaki yükseliş çok belirginleşir ve 50 cmH<sub>2</sub>O/litre/saniye'ye kadar ulaşabilir (124, 125). Supraglottik hava yolu direnci, OSAS'lı hastalarda uyanırken de anormal derecede yüksektirler. Uykuda ise dramatik olarak daha da artmakta ve hava yolunun tam olarak kapanmasına neden olmaktadır (109, 192). Normal kişiler, horlayanlar ve OSAS'lı hastalardaki gözlemlerde, nöral statüdeki herhangi bir kayma, üst hava yolu çapında reversible bir değişikle birlikte görülür ve bu davranış üst hava yolu kaslarının nöral aktivitelerindeki değişikliklerle açıklanabilir. Üst hava yolu kas aktivitelerindeki değişiklikler, faringeal hava yolundaki bir veya daha fazla bölgede P<sub>kas</sub>'da düşmeye neden olur. Genioglossus ve tensor palatini gibi faringeal kasların EMG kayıtları, uyanıklıktan uykuya geçiş sırasında üst solunum yolu kaslarının aktivitelerindeki düşüş bu durumu doğrular (170, 193). Faringeal kasların aktivitelerindeki dramatik düşüş REM uykusunda, özellikle fazik REM'de görülür (194, 195).

### **2.2.4. Faringeal Kapanmanın Patogenezi**

Normal kişilerde, horlayanlarda ve OSAS'lı kişilerde uykunun faringeal kas aktivitesinde bir düşüşe neden olduğuna dair herhangi bir

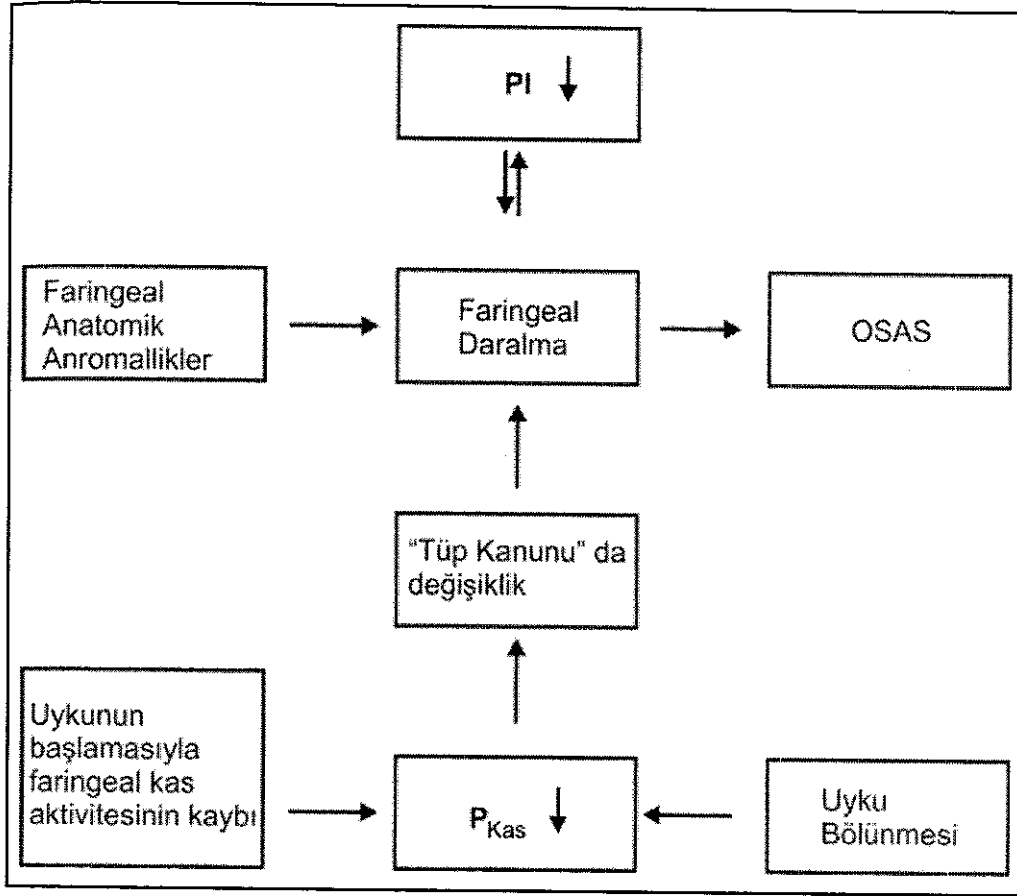
şüphe olmamasına rağmen, OSAS patogenezinde esas soru, motor aktivitedeki bu düşüşün mü anormalliği oluşturduğu yoksa zeminde zaten var olan pasif farinksteki anormal darlığa karşı mı bu düşüşün oluştuğudur. Özellikle OSAS'lı hastalarda faringeal nöral aktivitedeki uykuya ilişkili bu azalmalar normal hastalardan daha mı fazladır? OSAS hastalarında faringeal kas aktivitesindeki düşüşü primer olarak uykunun başlattığı, OSAS patogenezindeki hipotezlerden biridir. Bunun alternatifi, farinksin yapısında bulunan anormalliklerin patogeneizde asıl rolü oynayan faktör olduğunu savunan hipotezdir. Bu iki hipotezde de OSAS'lı hastalarda, uykunun faringeal kas aktivitesinde bir azalmaya neden olarak üst solunum yollarındaki kapanmaya izin vermesi ortak paydadır.

İlk hipotez, OSAS'lı hastaların hava yollarındaki obstrüksiyonun patogenezinde nöral hipotez, ikinci hipotez ise anatomik hipotezdir. İdeal olanı hastaların büyük bir kısmında her iki hipotezin de araştırılmasıdır.

### **Nöral Hipotez**

Günümüzde OSAS'lı hastalarda primer olarak nöral anormalliğin varlığını gösteren bir kanıt yoktur. Fakat bunun nedeni, basit olarak normal kişiler ile OSAS'lı hastalar arasında uyanıklık ile uyku sırasındaki farklılıkları tam anlamıyla ölçüp karşılaştıramadığımız olabilir.

Ağır horlayıcılarda ve uyku apneli hastalarda, uykunun meydana getirdiği nöromusküler değişikliklerin önemli olduğunu, yapılan gözlemler net bir şekilde göstermektedir. Bu sonuç uyanırken ne horlaması ne de apnesi olan kişilerin uykunun başlamasıyla her ikisinin de olduğunu gözlenmesiyle ortaya çıkmıştır. Anatomik değişikliklerin uyur uyumaz değişemeyeceğinden dolayı, dilatatör faringeal kasların uykunun başlamasıyla aktivitelerinin düşmesi, nöromusküler teorinin temelini oluşturmaktadır. OSAS'lı hastalarda uyanırken yapılan çalışmalarda, supraglottik rezistansın arttığı (144) ve faringeal hava yolu lümeninin bir miktar daralmış olduğu gösterilmiştir (113, 149, 150).



Şekil 2.24 Uykuda faringeal daralmayı etkileyen faktörlerin şematik görünümü.

OSAS'lı hastalarda, supraglottik rezistans uyanırken genioglossus aktivitesinin belirgin artmasıyla oluşturulan nöral kompozasyona rağmen normal kişilerde görülenden daha yüksektir (151, 152). Uyanırken var olan nöromusküler faktörün, farinksin basınç alan ilişkisini kaydırarak faringeal kasların basıncını ( $P_{Kas}$ ) artırıp kompozasyon veya koruyucu etkideki rolü önemlidir. Uykuda faringeal kas aktivitesinin kaybolması  $P_{Kas}$ 'ı düşürerek tüp kanunları üzerinde değişikliklere neden olmaktadır. Bu da inspirasyon sırasında intraluminal basınçta daha fazla düşüş sonucu faringeal daralmaya neden olmaktadır.

OSAS'lı hastalarda primer patolojinin, uykuda nöromusküler aktivite düşüşünden mi yoksa normal uyku ile ilişkili fonksiyon bozukluğundan mı olduğu sorusunun cevabı halen yoktur. Eğer OSAS'lı hastaların üst hava



yollarındaki kas aktivasyonunda temel bir anormallik yoksa bu kas aktivite düşüklüğünün sebebi hastalığın gidişatına sekonder bir olaydır.

Kanıtlar, OSAS patogeneğinde sinir sisteminin ikincil bir role sahip olduğunu göstermektedir. Uykusuzluğu takiben hiperkapnik stimulus verilen normal kişilerde genioglossus kasının cevabının zayıflığı gösterilmiştir (175). Bunun mantıklı açıklaması OSAS'lılarda uyku bölünmesi  $P_{kas}$ 'da benzer düşmelere neden olduğu ve uykunun  $P_{kas}$  üzerindeki etkisini, olması gerekenden daha fazla arttırdığı şeklinde olabilir. Eğer OSAS'lı hastalara uygularsak Şekil 2.25'de de açıklandığı gibi etkiler daha iyi anlaşılabilir. Belirtildiği gibi anatomik anormalliğın neden olduğu faringeal daralma uyku apnesi ve uyku bölünmesini başlatan uykunun  $P_{kas}$  üzerindeki azaltıcı etki ile meydana gelir. Bu da faringeal kasların motor outputunda zayıflamaya ve sonuçta  $P_{kas}$ 'ın uykuda daha da düşmesine neden olur. Sekonder bir pozitif feed-back olarak da altta yatan anormalliği alevlendiren uyku bölünmesi kabul edilebilir.

### **Anatomik Hipotez**

Anatomik hipotezi destekleyen birçok durum vardır. Bunlar genel olarak obstrüktif sleep apneli hastaların obezite, büyük tonsiller ve fasiyal kemik iskelet anomalleri gibi özelliklerinin incelenmesiyle elde edilen bilgilerdir (196, 197, 198, 199, 200, 201). Kilo kaybı, tonsillektomi ve kemik anormalliklerinin düzeltilmesiyle sleep apnenin düzeldiği görülmüş, bu anormalliklerin hastalığın başlamasında veya devam etmesinde önemli rol oynadığının kanıtı kabul edilmiştir. Isono et al (127), uyku ile ilişkili solunum bozukluğu olan hastalar ve normal hastaları, anestezi altında ve paralize edilmiş olarak video endoskopik olarak incelemişler (Şekil 2.20), uyku hatalığı olan hastalar respiratuvar disturbans indekslerine göre iki farklı gruba ayırmışlar ve uyku ile ilgili solunum hastalığı olan her iki grupta da normal kişilere göre yüksek kapanma basınçları saptamışlardır. Velofaringeal bölgedeki maksimum alan her iki grupta da normalden anlamlı derecede düşük olmasına rağmen, orofaringeal alan sadece şiddetli uykuda solunum bozukluğu hastalığı olan grupta normalden

anamlı derecede farklı olarak saptanmıştır. Bu sonuçlar uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda velofarinks ve orofarinks anatomisinin yaşı, ağırlık ve cinsiyet olarak benzerlerinden farklı olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu veriler anatomik hipotezi g¼c¼l¼ bir şekilde destekleyerek n¼romusk¼ler fakt¼rlerden bağımsız olarak, yapısal anormalliklerin de uykuda solunum bozukluklarının patogenezinde ¼nemli rolleri olduğunu g¼stermektedir.

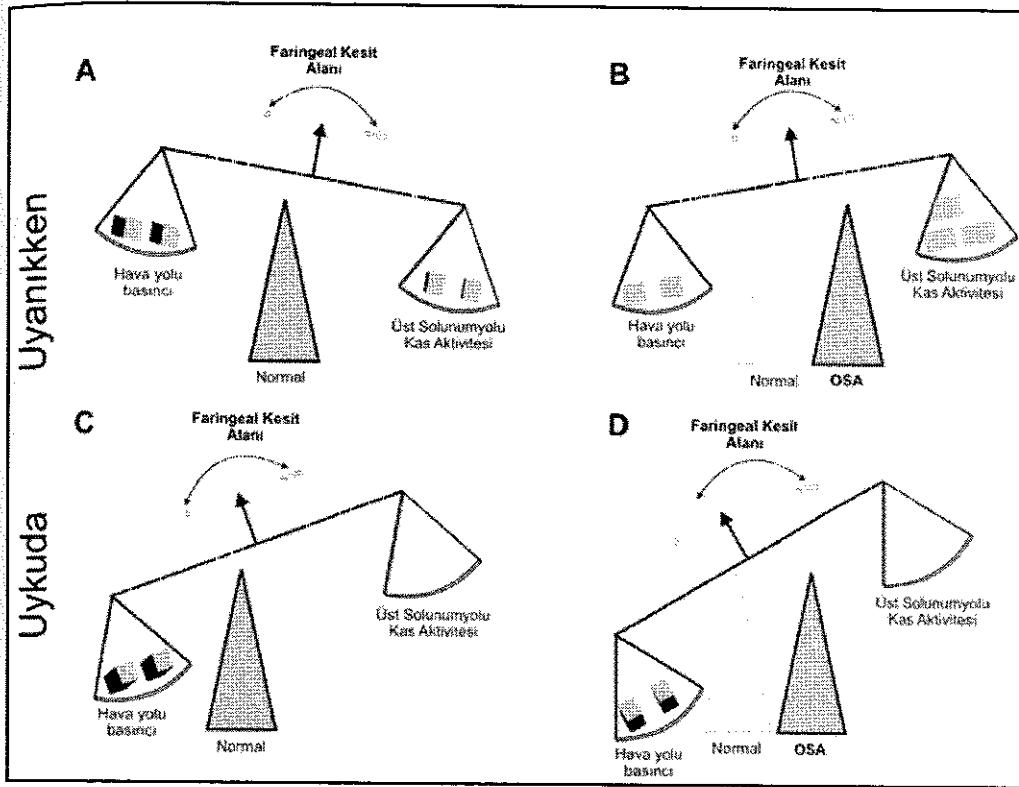
### **Uykuda Faringeal Kasların Proprioseptif ve Kimyasal Uyarılara Cevapları**

OSAS hastalarında hava yolu obstr¼ksiyonunun patogenezinde anahtar nokta, anatomik anormalliğin olduğu zeminde uyku sırasında hava yolu daralması ve kapanmasına, kontrol sisteminin verdiği cevaptır. Daha ¼nce a¼ıklandığı gibi sistem iki farklı şekilde cevap verir. Birincisi negatif intrafaringeal basınç değişikliklerinin, ikincisi, faringeal kollaps veya normalde inspirasyon sırasında olması gereken, akciğer hacim artışıının olmadığının, proprioseptif olarak fark edilmesi şeklindedir. S¼z¼ edilen proprioseptifler farinks, larinks veya akciğerlerden kaynaklanan afferent mesajlar ¼reterek faringeal dilatat¼r kasları aktive eden kompensatuvar refleksleri başlatır. Belki de yukarıda tanımlanan inspiratuvar pompa kaslarının aktivitesini baskırlar. Bununla birlikte, uyanırken ¼alıřan bu refleksler normal insanda olduğu gibi uykuda baskılanacak ve OSAS'lı hastaların faringeal dilatat¼r kaslarının aktivitesindeki artış ¼ok azalacaktır (184, 202, 203, 204, 205, 206). Başka bir değişle, faringeal hava yolu a¼ıklığıı koruyan ilk mekanizma uykuda kaybedilecektir. şartlara bağlı olsa da ¼st solunum yolları kaslarını aktive eden reflekslerin, mekanik olarak aktive edilebilmesi bu reflekslerin uykuda da ¼alıřıyor olduğunu g¼steren kanıttır. Proprioseptif afferent feed-back'ini baskılayan, ¼st solunum yolunun topikal anestezisi sonrası, normal kişilerde uykuda solunum bozuklukları ortaya ¼ıkabilir (207). Uykuda hava yolu okl¼zyonuna yavaş olarak cevap veren ikinci basamak koruyucu sistem, periferik ve santral kemoresept¼rler aracılığı ile ¼alıřan kimyasal feed-back sistemidir.

Normal kişilerde uykuda da var olan bu refleksler, OSAS hastalarında da biraz baskılanmakla birlikte hala çalışır durumdadır. Kan dolaşımı için harcanan 6-10 sn. gecikmeden sonra hipoksi ve bazen de hiperkapniyi algılayan kemoreseptörler, santral solunum kontrol sistemini progresif olarak aktive eder. Bu kemoreseptör refleksleri, aynı zamanda hem solunum pompası ve hem de faringeal hava yolu kaslarının aktivasyonunda bir artış sağlar. Eğer  $P_{kas}$ 'daki artış, luminal basınçtaki düşmeden az ise hava yolu hala kapalı kalacaktır. Tipik OSAS hastasında apne sırasında bu durum vardır. Sadece faringeal kaslardaki yoğun aktivasyonun olduğu arousallarda  $P_{kas}$ , intraluminal subatmosferik basıncın hızlı bir şekilde üstüne çıkar (208).

### **Uyku sırasında Faringeal Hava yolundaki pasif ve aktif güçler arasındaki ilişkiler-Bir şematik model**

Şekil 2.25'de, hava yolu basınç dengesi ve üst solunum kasları tarafından meydana getirilen  $P_{kas}$ 'ın normal kişilerde ve OSAS'lı hastalardaki durumları gösterilmiştir. Terazî, luminal basınç ile faringeal  $P_{kas}$  dengesini göstermektedir. Terazînin oku faringeal kesit alanını işaret eder ve pasif farinksin anatomisi tarafından belirlenmektedir. Uyanırken normal kişilerde negatif luminal basınç ile ve  $P_{kas}$ 'ın birbirine eşit olması, geniş bir faringeal alanın olmasını sağlar (Şekil 2.25A). Burada üst hava yolunun açıklığa olan yatkınlığından dolayı, terazînin dengesi merkezin biraz solundadır. Zıt olarak anatomik anormalliği olan OSAS hastasında (Şekil 2.25 B), terazînin dengesi daha sağa kaymıştır. Bunun anlamı, üst hava yolu kaslarının aktivitesinde artış vardır ve intraluminal hava yolu basıncına (uyanırken) rağmen, faringeal hava yolu normale göre hala dardır. Normal şartlarda ve OSAS'lı hastalarda bu denge üzerine uykunun etkileri Şekil 2.25C ve Şekil 2.25D'de gösterilmiştir.



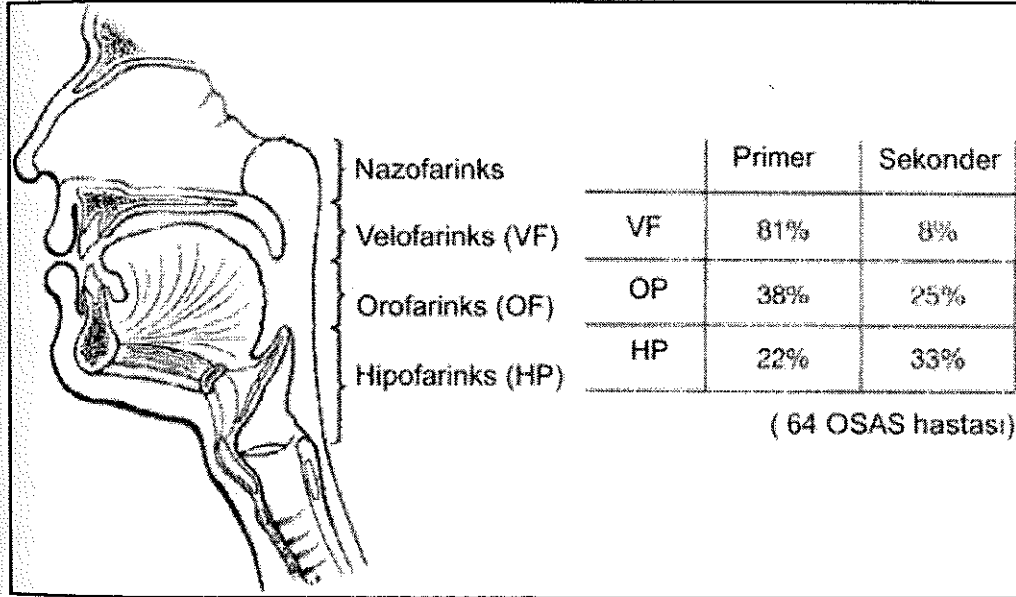
Şekil 2.25 Faringeal hava yolu açıklığının sürdürülmesini açıklayan modelin şeması (127).

Normal kişilerde, uyku üst solunum yolu kasları aktivitesinde azalmaya neden olur. Bunun sonucu olarak, inspirasyon boyunca persistan subatmosferik luminal basınç nedeniyle, uykuda faringeal alan daralacaktır. Ancak normale göre hava yolunda bir daralma olsa da daralma çok şiddetli değildir. OSAS'lı hastada ise zaten belirgin olan anatomik olarak anormal bir zeminde, bir de uykunun üst solunum yollarını açık tutma çabasında olan kas aktivitesini düşürmesine bağlı olarak, üst hava yolunda şiddetli daralma veya tam kapanma oluşacaktır.

### 2.2.5. Pasif Farinks Daralmasının Yeri ve Şekli

Morrison et al (122) pasif farinks mekaniğini araştırmak için endoskop kullanarak OSAS hastalarını araştırmışlar ve daralan veya kapanan segmentlerin yer ve kapanma şekillerini belirlemişlerdir. Obstrüksiyon yerlerini primer alan ve sekonder alan olarak iki gruba ayırmışlar; kontrol değerine göre %75 veya daha fazla daralma gösteren bölge primer, %25-

75 arasında daralma gösteren bölge ise sekonder daralma bölgesi olarak kabul etmişlerdir. Üst hava yolu, üç faringeal segmente ayırarak incelemişlerdir. Bu segmentler velofarinks (sert damağın bitişi ile yumuşak damağın en uç noktası olan uvula bitişine kadar), orofarinks (yumuşak damak serbest ucu ile epiglott tipi arası) ve hipofarinkstir (epiglottis tipi ile vokal kordlara kadar olan kısım). OSAS'lı 64 hastanın 47'sinde (%75) birden fazla obstrüksiyon bölgesi tespit edilmiş; primer olarak velofaringeal obstrüksiyon %81 olarak bulunmuştur (Şekil 2.26). Bunların yarısında da sekonder olarak orofaringeal veya hipofaringeal obstrüksiyonun da olduğu belirlenmiştir.



Şekil 2.26 64 OSAS'lı hastada daralmanın görüldüğü faringeal segmentler.

OSAS hastalarında yumuşak damak en fazla obstrüksiyon olan bölgedir (108, 209, 210). Bu bölgede olan kalıcı obstrüksiyon inspiratuvar efor sırasında dilin arkaya yer değiştirmesiyle meydana gelmektedir. Ekspirasyonda obstrüksiyon bölgesinin daha yukarısında intraluminal basıncın artmasına bağlı olarak hava yolu açılabilir ve az miktarda ekspiriyum havasının çıkışı bazen gözlenebilmektedir. Velofarinksteki kollaps daha çok anterior ve lateral duvarların yer değiştirmesiyle karakterizedir. Daha rijid olan üst solunum yolu arka duvarının kollapsa

olan katkısı zayıftır. Bazı vakalarda uvula kasına denk gelen anterior duvar, inspiratuvar daralma sırasında ilk olarak posterior duvara yapışır. Bu şekilde nazofarinks iki lümeneye ayrılmış olur. Her lümen, her iki hava yolundaki maksimal inspiratuvar akımın derecesini belirler. Dalga hız teorisine göre farinks eşit olarak iki lümeneye ayrıldığı zaman, farinks toplam alanı ve kompliyansı değişmediği halde tek lümeneye göre maksimum inspiratuvar akımda %30 azalma meydana gelir (211, 212).

Dilin ve uvulanın arka tarafa yer değiştirmesi orofarinks daraltır. Bu durum oklüzyonun başlangıcında tensor veli palatini ve genioglossus kas aktivitesindeki azalmayı (her iki azalma da öndeki bu dokuların arkaya hareketine izin vermektedir) gösteren verilerle uyumludur. Orofarinkteki daralma, velofarinkteki oklüzyon veya daralma sonucu inspirasyon sırasında orofarinks basıncının düşmesi nedeniyle (orofarinksin kompliyansı daha düşük olduğu halde) olabilir. Diğer taraftan dilin yumuşak damağı ve arkada epiglottisi itmesi sonucu velofarinks ve hipofarinkte darlıklar olabilir. İlginç olarak, şu ana kadar pür orofaringeal darlık tespit edilememiştir.

### 2.2.6. Patofizyoloji

OSAS, üst solunum yollarının bir veya daha fazla bölgesindeki daralmalarla karakterizedir. Obstrüksiyon bölgeleri, velofaringeal (uvula ve tonsiller dahil yumuşak damak ile farinks arka duvarı arası mesafe), retroglossal (dil kökü ve posterior farinks duvarı arası mesafe) veya daha nadir de olsa hipofaringeal (epiglottis tipi ile laringeal vestibül arası alan) lokalizasyonlu olabilir (213, 214, 215). Horlama, OSAS için yumuşak dokuların vibrasyonu ile meydana gelen erken bir belirtidir. Obesite boyundaki adipoz doku miktarında artışa neden olarak daralmayı daha da artırır (216).

Üst solunum yollarının açıklığının idamesi için genioglossus gibi inspiratuvar kasların fazik aktivitesine gereksinim vardır. Uyku sırasında hangi mekanizmalarla bunun gerçekleştirildiği açık değildir. Daha önceden üst hava yolunda zaten daralması olan hastalarda, uykuda farinks kollabe

olarak kolayca apne ve hipopne gelişimine neden olabilir (217, 218). Apne ve hipopnelerin sürekli tekrarlanması, zamanla faringeal kaslarda hipertrofi ve hasar ile sonuçlanıp hava yolunun daha da yetersiz hale gelmesine neden olabilir (219). Bu tehlikeli sikluslar sonucu OSAS'ın şiddeti daha da artmaktadır.

Apne ve hipopne sırasında negatif plevral basıncın artmasının sonucu, solunum eforunun artmasına, arousalların ve uyku bölünmelerinin meydana gelmesine neden olur. Artmış solunum eforunun üst hava yolu rezistans artışlarında da görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak sadece üst solunum yolu rezistans artışına bağlı solunum eforu artışlarında apne ve hipopne görülmez. Bu klinik duruma Üst Solunum Yolları Rezistans Sendromu (ÜSYRS) denmektedir (220, 221, 222). ÜSYRS'da, üst solunum yollarındaki artmış direnç, zamanla solunumsal eforun tedricen artmasına neden olarak arousal ve uyku bölünmelerinin de kliniğe eklenmesine neden olarak OSAS ile sonuçlanabilmektedir (220, 221, 222). Bölünmüş uyku ve yetersiz solunum OSAS'ın semptom ve komplikasyonlarından asıl sorumlu patolojilerdir.

### 2.2.7. Klinik Semptomlar

Gece Semptomları	Gündüz Semptomları
Horlama	Aşırı Uyku Hali
Tanıklı Apne	Yorgunluk
Uykuda boğulma hissi, tıkanma	Sabah baş ağrısı
Dispne	Konsantrasyon zayıflığı
Huzursuz uyku	Libido azalması ve impotans
Noktüri	Dikkatte azalma
Terleme	Depresyon
Reflü	El becerisi gerektiren işlerde kötüleşme
Ağızdan su gelmesi	Kişilik değişiklikleri

Tablo 2.7 OSAS Semptomları.

En sık karşılaşılan semptomlar horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir. OSAS'da noktürnal semptomlar gündüz semptomlarından daha spesifiktir. Gündüz semptomları, genellikle anormal uykuya bağlı nedenlerin sonucu olarak görülür(223, 224).

## Gece Semptomları

Horlamanın olmaması kesinlikle OSAS olmadığını göstermemekle beraber, teorik olarak tüm OSAS hastalarında horlama vardır. Horlama aşırı derecede gürültülü olabilir. Gürültünün karakteristik paterni, son 20-30 saniyede yerini sessizliğin aldığı çok şiddetli homurtular şeklindedir (223, 224). OSAS hastaları, horlamaya gündüz aşırı uyku hali şikâyetinden daha erken başlarlar (225) ve horlamanın yoğunluğu kilo alımı ve uykudan önce alkol alımıyla artar. Horlamanın evlilik problemlerine neden olması nadir değildir, bir çalışmada, OSAS hastalarının %46'sının yatak arkadaşlarıyla aynı odada uydukları ortaya çıkmıştır (225). İlginç olarak hamilelikte de, diaframanın yukarı yer değiştirmesi ve nazofaringeal ödeme bağlı olarak horlama daha sık görülmektedir. Hamile bayanların %14-30'u horlamaktadır (85). Ancak hamilelerde OSAS oranını gösteren yeterli çalışma yoktur (85, 225, 226).

Yatak arkadaşları, %75 oranında OSAS hastalarının apne atağı geçirdiğini söylemektedir(227). Solunumun kesilmesi, yatak arkadaşlarında endişeye neden olabilir. Yapılan araştırmalarda, hastaların solunumun tekrar geri gelmesi için başlarını salladığı birçok yatak arkadaşı tarafından ifade edilmiştir (223). Özellikle de orta şiddetli vakalarda olmak üzere obstrüktif apnenin bu periyodunda solunum hareketleri genellikle gözlenir. Daha şiddetli OSAS'lılarda apne sırasında hiçbir solunum hareketinin olmaması az rastlanılan bir olay değildir. Bu durum mikst apne ile uyumludur. Apne epizodu genellikle horultu, boğulma hissi, ses çıkarma ve kısa uyanmalarla (arousal) son bulur. Yatak partnerleri, bu durumu, şiddetli horlamanın aniden kesilmesi ve daha sonra tekrar horlamanın başlaması şeklinde tarif ederler. Bazı hastalar nefeslerinin durduğunu hissederek uyanabildiği halde birçok hasta apnelerinden haberdar değildir. Diğer bir takım hastalar da, özellikle yaşlılar, sık uyanmaların farkındadırlar ve uykusuzluk ve dinlendirici olmayan uykudan şikayet ederler (223).

OSAS hastalarının yaklaşık yarısı huzursuzluk (sağa sola dönme ve sallanma) ve terlemeleri olduğunu söylerler. Terleme genellikle boyun ve göğüs bölgesindedir (223, 224, 228). Bu semptomlar olasılıkla üst hava



yolu obstrüksiyonuna bağlı artmış solunum eforu ile ilişkilidir. Yatak arkadaşları, hastalarda zaman zaman sert olabilen aşırı vücut hareketlerin olduğunu, yalnız yatan bazı hastalar ise sabahları yatak çarşaflarının dağınıklığını bildirmektedirler.

Uykuyu bölen boğulma hissi veya dispne hastaların %18-31'inde rapor edilmiştir (223, 224, 228, 229). Üst hava yolu obstrüksiyonu sırasında intratorasik basınç düşmesine neden olan artan solunumsal efor (Müller Manevrası) ekstremitelerden venöz dönüşü artırır. Venöz dönüşteki bu artış pulmoner kapiller basınç artışı şeklinde dokümanite edilmiştir (230). Belki de, dispne hissine neden olan faktör bu venöz dönüş artışına bağlı olan pulmoner kapiller basınç artışıdır. Konjestif kalp yetmezliğinde de noktürnal dispnenin görülebilmesi nedeniyle, OSAS'tan kalp yetmezliğini ayırmak için gerekli soruların sorulması ve gerekirse daha ayrıntılı araştırılması önemlidir (231). Aynı hastalığın birlikteliği de nadir değildir. Genellikle OSAS'taki dispne uyanmayla beraber çabucak düzelme eğilimindedir. Kalp yetmezliğinde dispne genellikle daha uzun sürer.

OSAS'lı hastalarda faringo-özefagial reflü sık görülen bir diğer semptomdur. Hava yolu obstrüksiyonu sırasında ve takiben artan solunum eforu ve abdominal basınçtan dolayı artmış mide basıncı reflüye neden olmaktadır (223). Hastalarda göğüs ağrısıyla uyanmalar ve nadir de olsa faringo-özefagial reflünün neden olduğu laringospazm rapor edilmiştir (232).

Noktüri nispeten sık rastlanılan bir semptomdur ve hastaların %28'i gecede 4-7 kez tuvalete gittiğini bildirmektedirler (224). Nadiren erişkin hastalarda enürezis de olabilmektedir. İntra abdominal basıncın artması, arousallara bağlı konfüzyon ve atrial natriüretik hormon sekresyonundaki artış noktüriye neden olan faktörler olarak bildirilmiştir (233).

Hastaların %74'ü ağız kuruluğundan yakınmaktadırlar ve sabah kalktığında veya gece su içme ihtiyacı duyduklarını bildirmektedirler (223, 224). Ağızdan su gelmesi %36 oranında görülür (224). Bu semptomların daha çok OSAS hastalarında sıkça görülen ağız solunumu sonucu olduğu düşünölmektedir.

## Gündüz Semptomları

Gündüz yorgunluk ve aşırı uyku hali OSAS'lı hastaların en sık şikâyet ettiği semptomlardır (223, 224, 228, 229). Uykuluk hali hafif ve arka plânda (öğleden sonraları toplantılar sırasında şekerleme ve kestirme) veya ön plânda ve şiddetli (konuşurken veya yemek yerken uyuya kalmak gibi ileri durumlar veya daha korkunç olarak araba kullanırken uyuya kalmak şeklinde) olabilir. Genelde televizyon seyredirken veya yemekten sonra uykululuk hali normal değildir. Buna benzer kestirmeler farklı derecelerde uyku bozukluklarını işaret eder ve OSAS neden olan faktörlerden biridir. Motorlu araçları kullanırken uyku halinin soruşturulması sadece hastanın riskinden dolayı değil aynı zamanda çevreye ve çevresindeki insanlara da zarar verebileceğinden dolayı çok önemlidir (234, 235). OSAS'lı bazı sürücüler arkalarındaki araçlarca kornayla trafik ışıklarını değiştirmeleri için uyarılırlar. Bazıları da uyanık kalabilmek için pencereyi sonuna kadar açarlar veya sürekli kahve içerler. Bu hikâyeler anormal uyuklama isteğini gösterir ve göz ardı edilmemelidir. Hastalar yorgunlukla uykululuğu birbirinden ayırmada zorluk çekebilirler. Gerçekte OSAS'ı olan bazı hastalar daha önceleri gittikleri doktorlar tarafından kronik yorgunluk sendromu (236) tanısı almış olabilirler.

Hastalar beceri gerektiren, konsantrasyon, dikkat, hafıza veya karar verme gerektiren işlerde başarısız olduklarını belirtebilirler. Bu durumlar iş hayatında veya işini yapabilmeye önemli problemlere neden olabilir. Buna benzer entelektüel eksiklikler nöro-psikolojik testler ile belirlenebilir (237). NCPAP ile tedavi yorgunluk ve depresyonu düzelttiği gibi bu semptomların da düzelmesini sağlar (238).

OSAS'lı hastalarda agresiflik, irritabilite, anksiyete veya depresyon gibi kişilik değişiklikleri de gözlenebilmektedir. Bunun sonucunda hastalar aileleri ve sosyal hayatlarından yoğun yakınmalar alabilirler. Arkadaş ve aile üyeleri hastalardan uzaklaşabilir ve bu durum hastalarda depresyona neden olabilir.

Hastaların üçte biri libido azalması ve/veya impotans bildirmektedirler. Gerçekte, eğer organik bir neden yoksa ereksiyon ve

ejakülasyon şikâyetleri ile başvuran hastalara önemli oranda OSAS tanısı konulabilmektedir.

Belirsiz ve yaygın olarak tarif edilen sabah veya noktürnal baş ağrıları hastaların yarısında vardır (223, 224). Genelde 1-2 saat sürer ve analjezi alımını gerektirir (223). Baş ağrısı kliniğinde yapılan bir çalışmada gece veya sabah baş ağrılarının asıl nedeninin OSAS olduğu saptanmıştır (239). Ancak diğer uyku bozuklukları (periyodik bacak hareketi gibi) da baş ağrısı sebepleri arasındadır. Bu yüzden baş ağrısı olan hastaların uyku alışkanlıkları ve diğer semptomlar mutlaka araştırılmalıdır.

Bu semptomların hepsi aynı anda bir OSAS hastasında bulunmayabilir. Yukarıda belirtilen semptomlar sadece OSAS'a spesifik olmadığı ve depresyon ve hipotroidizm gibi bir çok hastalığın üst üste binerek benzer klinik tabloyu oluşturabileceği unutulmamalıdır.

### **2.2.8. Fizik Muayene**

Diğer hastalıklarda olduğu gibi OSAS şüphesi olan hastalar komple bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Özellikle dikkat edilecek hususlar hastanın vücut görünüşü ve üst solunum yollarının durumudur.

### **Şişmanlık ve Boyun Çevresi**

Her hastanın boyunun, kilosunun ölçülmesi ve vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması gereklidir. Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında VKİ'nde 1 standart sapma kadar artmanın sleep apne prevalansını 3 kat artırdığı saptanmıştır (76).

Boyun çevresi ile vücut üst bölgesi yağ dağılımı arasında iyi bir ilişki vardır. Boyun çevresi, ağırlıktan daha spesifik olarak parafaringeal adipoz doku miktarını yansıtır ve uykuda solunum bozukluğu hastalıklarında çok önemli bir risk faktörüdür. Katz et al (240) krikotroid membranın üst kenarından ölçülen ortalama boyun çevresini OSAS'lı hastalarda  $43.7 \pm 4.5$ , OSAS olmayan hastalarda ise  $39.6 \pm 4.5$  olarak bulmuşlardır ( $P = .0001$ ). Başka bir çalışmada ise boyun çevresiyle OSAS şiddeti arasında bir korelasyonun olduğu saptanmıştır (241). Hastanın cinsiyetinden bağımsız

olarak Kushida et al (242) boyun çevresinin 40'dan fazla olmasını OSAS için %61 sensitif ve %93'de spesifik bulmuştur.

Üst hava yolunun muayenesinde amaç potansiyel olarak hava yolunu uykuda daraltabilecek yapısal ve anatomik bir anormalliğin saptanmasıdır. Hasta hem oturur pozisyonda ve hem de supin pozisyonunda muayene edilmelidir. Çünkü hastanın yatırılması solunum yolunun uyku sırasındaki durumunu daha iyi yansıtır.

Retrognati ve diş kapanma kusurları araştırılmalıdır. OSAS'a neden olan kraniofasiyal dismorfizm mandibula gelişiminin gecikmesi ve üst hava yolu çapının daralması sonucu retrognati gelişmesine neden olabilir (243). Dental maloklüzyon ve ağız açıkken temporomandibular eklem dislokasyonu hava yolu kollapsını kolaylaştırabilir.

Dil, uvula, yumuşak damak büyüklük, uzunluk ve ağırlık açısından değerlendirilmelidir. Uvulada ödem ve eritem horlamadan kaynaklanan vibrasyonun yaptığı, tekrarlayan travmalar sonucu olabilir. OSAS hastalarında düşük yerleşimli yumuşak damak ve uvula sıkır ve bu hastalarda retropalatal alan obstrüksiyon bölgesi olabilir. Tonsil hipertrofisi ve anterior ve posterior plikaların boyutları iyi değerlendirilmeli ve not edilmelidir.

Dilin arkası ile posterior faringeal duvar arasındaki mesafeye özellikle dikkat etmelidir. Çünkü dil kökü obstrüksiyonu OSAS hastalarında sıkır. Bu alanların iyi bir şekilde değerlendirilmesi için endoskopik incelemeye gereksinim duyulabilir.

Son olarak üst solunum yollarının en proksimali olan burun ve nazal kavite de dikkatli bir şekilde değerlendirilmeli, septum deviasyonu, travma veya nazal obstrüksiyona neden olabilecek tüm patolojiler akılda tutulmalıdır. Nadiren tek başına nazal obstrüksiyonun OSAS'a neden olduğu bilinmekle beraber, hava yolu rezistansının artmasına neden olduğundan dolayı nazal obstrüksiyon dikkatlice araştırılmalıdır.

Ağız solunumu (tam nazal obstrüksiyonlarında görülür) olsun ya da olmasın ağzın açılması üst hava yolu kollapsını daha da artırır. Çünkü ağzın hafif de olsa açılması, mandibulanın aşağı hareketine neden olarak faringeal çapı azaltır. Ayrıca, mandibulanın aşağı doğru hareketi mandibula

ile hyoid kemik arasındaki üst hava yolu kaslarının uzunluğunu ve gerginliklerini azaltarak mekanik etkilerinin zayıflamasına neden olmaktadır (167). Ağzın açılması, dilin arkaya doğru yer değiştirmesine ve posterior faringeal boşluğu daraltmasına neden olmaktadır (161, 244). Ağzın açılmasına ek olarak nazal solunumun oral solunuma dönüşmesiyle uyku sırasında oral ve faringeal kaslarda meydana gelen gevşeme nedeniyle, artmış oral hava yolu direncini yenmek için daha fazla efora gereksinim duyulur ve bunun sonucu olarak farinkste yüksek negatif basınç oluşur. Negatif basıncın arttığı farinks, kollaps gelişimine daha yatkındır (164). Oral solunum nedeniyle nazal reflekslerin kaybı da üst hava yolu kas tonusunda yetersizliğe neden olur (245, 246).

Kushida et al (242) hava yolu daralmasını gösteren dört ölçüm belirtmiştir. Bunlar palatal yükseklik, maksillar intermolar mesafe, mandibular intermolar mesafe ve overjettir (üst dişlerin alt dişlerin labial tarafına gelerek kapanması).

### **Klinik Muayenenin Prediktif Değeri**

Hoffstein and Szalai (227), 594 hasta üzerinde yaptıkları araştırmada klinik görünümün tek başına OSAS hastasını tanımaya yeterli olmadığını belirtmişlerdir. Subjektif görünümün OSAS tanısındaki sensitivitesini %60 ve spesivitesini ise %63 bulmuştur. Yine aynı çalışmada horlamanın %49, tanıklı apnenin %56 ve noktürnal boğulma hissinin %54 oranında OSAS tanısında değerli olduğunu saptamışlardır. OSAS hastalarının farinks muayenesinde %54 oranında anormallik (sarkık veya uzun uvula, geniş tonsiller veya küçük ve dar faringeal giriş) saptanmıştır. Beklenmedik olarak OSAS olmayan hastaların da %35'inde benzer farinks anormallikleri saptanmıştır. Araştırmacılar, anamnez ve fizik muayenenin OSAS'ı ancak %50 oranında belirleyebildiği üzerinde fikir birliğine sahiptirler. Bu nedenle kesin tanı için uyku araştırmalarına ihtiyaç vardır.

OSAS ile ilişkili fizik muayenede saptanabilen anormallikler	
Obesite (VKİ>28 kg/m <sup>2</sup> )	Dental maloklüzyon (class 2)
Boyun Çevresi > 40 cm.	Yüksek ve dar sert damak
Konka hipertrofisi	Elonge ve sarkık uvula
Septum deviasyonu	Hipertrofik tonsil plikaları
Dar mandibula	Büyük adenoid ve tonsiller
	Makroglossi

Tablo 2.8 OSAS ile ilişkili fizik muayenede saptanabilen anormallikler.

### 2.2.9. Risk Faktörleri

Bazı risk faktörleri klinik olarak OSAS şüphesini güçlendirmektedir. Şişmanlık ve 65 yaş üzerinde olma bu risk faktörleri arasında en güçlü olanlardır (247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256).

Obesite, VKİ'nin 28 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olması olarak tanımlanmıştır ve OSAS hastalarının %60-90'ında mevcuttur. Santral obesite, kalça-bel oranı veya boyun çevresi gibi parametreler, VKİ 28 kg/m<sup>2</sup>'den küçük OSAS hastalarında VKİ'den daha iyi bilgi vermektedir. Morfometrik olarak VKİ en az 25 kg/m<sup>2</sup> olması OSAS için %93 sensitivite ve %74 spesifiviteye sahiptir (242).

Erkek cinsiyetinin de önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Toplum tabanlı çalışmalarda OSAS'ta erkek, kadın oranının 2-3:1 olduğu saptanmıştır. Ancak klinik çalışmalarda OSAS'ta erkek kadın oranı 10-90:1 olarak saptanmıştır (247). Kadın cinsiyetinde risk, şişmanlık ve postmenapozal dönemde artmaktadır (257, 258, 259).

Birçok çalışma özellikle yatmadan önce alınan alkolün, OSAS'ı şiddetlendirdiğini göstermiştir (260, 261, 262). Alkol alımı üst hava yolu açıklığının sürdürülmesinde önemli katkısı olan genioglossus aktivitesini baskılar. Azalmış genioglossus aktivitesi üst hava yolu kollapsını ve apne gelişimini kolaylaştırır.

Başka bir potansiyel risk faktörü de ırktır. Afrikalı ve Meksikalı Amerikalılar, Pasifik Ada Halkı OSAS için artmış riske sahiptirler (263, 264,

265, 266). Marfan Sendromu, Down Sendromu ve Pierre-Robin Sendromunda da OSAS için artmış risk vardır ( 247, 267)..

Sigara kullanımı (268) ve düşük akciğer vital kapasitesine sahip olmanın da OSAS için bağımsız risk faktörleri arasında olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (264, 269)..

OSAS sedatif ilâçlar, uyku bölünmeleri, supin postürü gibi faktörler tarafından agra ve edilebilir (61, 270, 271, 272). Respiratuvar alerji ve nazal konjesyon da OSAS'ı agra ve eden faktörler arasındadır (273). Bütün bu faktörler ilk muayenede araştırılmalı ve gözden kaçırılmamalıdır.

### **Parkinson Hastalığı ve Diğer Nörolojik Hastalıklar**

Parkinson hastalığının, özellikle beraberinde otonomik anormallikler de varsa, OSAS'ın predispozan faktörleri arasında olduğu iyi bilinmektedir (223). Nedeni anormal üst hava yolu ve göğüs kafesi kas aktivitesidir. Parkinson'lu hastalar, rahatsız uyku ve gündüz aşırı uyku halinden şikayet ederler. Eğer böyle belirtiler varsa PSG yapılması gereklidir.

OSAS ile poliomyelit sonrası (274), musküler distrofi (275) ve sringobulbomiyelinin (276) beraber görüldüğü de rapor edilmiştir. Gerçekte herhangi bir miyopati veya nöropati genioglossus kas fonksiyonunu etkileyerek OSAS'ı predispoze edebilirler.

### **Endokrinolojik Hastalıkları**

#### **Hipotroidizm**

Hipotroidizm ile OSAS arasında bir ilişki olsa da tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak ölçülmesinin tanı ve tedaviye olan katkısı net değildir (277, 278). Winkelman et al 103 OSAS hastasının sadece 3'ünde (%2.9), kontrol grubunda ise 135 kişinin 1'inde hipotroidi bulmuştur (279). Bu iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur ve araştırmacılar hipotroidizm belirti ve bulguları yoksa tiroid fonksiyon testlerinin araştırılmasına gerek olmadığı konusunda birleşmişlerdir. Ancak klinisyen hipotroidizmin OSAS'ın predispozan faktörleri arasında olduğunu unutmamalı, eğer hastanın hikayesi ve kliniğinde hipotroidi şüphesi varsa tiroid fonksiyonları

araştırılmalıdır. Hipotroidinin OSAS'ı predispoze edici etkisinin mekanizması olarak makroglossi, üst hava yolu kaslarında miyopati ve anormal ventilatör kontrolü öne sürülmüştür. Yapılan araştırmalarda hipotroidili OSAS hastalarında tedaviyle kliniğin ötroid hale getirilmesi, apne ve hipopne sıklığını azalttığını göstermiştir (287, 288). Bu nedenle horlaması ve gündüz aşırı uyku hali olan hastalarda hipotroidizm mutlaka düşünülmeli ve gerekli soruşturma yapılmalıdır. Eğer hipotroidili hastada OSAS tanısı konmuşsa, bu hastaya OSAS tedavisiyle beraber tiroid hormon replasman tedavisinin de eş zamanlı olarak verilmesi gereklidir. Bu duruma özellikle iskemik kalp hastalığı olanlarda dikkat edilmelidir. Hipotroidizm düzeltildikten sonra, uyku testinin tekrarlanması ve hastanın hala OSAS için tedaviye ihtiyacı olup olmadığına karar verilmelidir.

### **Akromegali**

Akromegali OSAS'ın predispozan faktörleri arasındadır (282). Makroglossi ve üst hava yolundaki yumuşak doku miktarının artışı hava yolu çapını düşürerek OSAS gelişimine zemin hazırlar. Asıl patoloji düzeltilmeden sadece OSAS'a yönelik tedavinin yapılması semptom ve gündüz aşırı uyku halini bir miktar iyileştirebilir. Ancak altta yatan asıl patolojinin düzeltilmesi gereklidir.

### **Hematolojik Hastalıklar**

#### **Sickle Cell Anemi**

Sickle cell krizlerini hipoksinin alevlendirdiği iyi bilinmektedir. OSAS'lı hastalarda tedaviyle bu hipoksinin ortadan kaldırılması ağırlı vazo-oklüziv kriz sıklığını azaltmaktadır (283). Ancak sickle cell anemi ile RDI arasında bir korelasyon yoktur (284).

#### **Diğer**

İnfeksiyöz mononükleoz, lösemi, lenfoma veya malignansiler faringeal lenfoid doku miktarını arttırarak OSAS gelişimini predispoze edebilirler. OSAS, altta yatan bu hastalıkların tedavisiyle düzelebilir. Seçilmiş vakalarda ise OSAS'ın tedavi edilmesi diğer hastalık sürse de



yaşam standardında belirgin bir düzelme sağlayabilir.

## **2.2.10. OSAS'ın Klinik Sonuçları**

### **Hipertansiyon**

OSAS hastalarının yaklaşık %40'ında hipertansiyon (HT) vardır. Orta yaş grubundaki HT'lu erkeklerin de %30'unda OSAS vardır. Young et al (285) yaş, cinsiyet, VKİ, sigara ve alkol alımı gibi faktörlerden bağımsız olarak AHI ile kan basıncı arasında doz bağımlı pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Son zamanlarda yapılmış 3 geniş klinik çalışmada, OSAS'ın hipertansiyon gelişmesi riskini 1.5-3 kat artırdığını rapor etmişlerdir (286, 287, 288). Wisconsin Sleep Cohort çalışması da hipertansiyon insidansının AHI 5 veya daha yüksek olan hastalarda normal kişilere göre belirgin yüksek olduğunu göstermiştir (289). Hipertansiyonu olan OSAS hastalarında, OSAS'ın tedavi edilmesi sonrası gündüz kan basınçlarında da düşüş saptanmıştır (290).

### **Akciğer Hastalıkları**

#### **Pulmoner Hipertansiyon**

OSAS hafif derecede pulmoner hipertansiyona neden olabilir. Fakat aynı zamanda hastalarda akciğer hastalığı veya gündüz hipoksisi yoksa sağ kalp yetmezliğine neden olmaz (291, 292). Weitzenblum et al (293) OSAS hastalarının %15 kadarında dinlenme durumunda pulmoner arter basıncında artış tespit etmişlerdir.

#### **Astım**

Astım şiddeti sıklıkla sirkadien şekildedir. Yani sabahın erken saatlerinde ataklar daha sık görülür. Yapılan iki çalışmada, aynı zamanda horlaması veya OSAS'ı olan hastalarda astımın şiddetinde artış ve atakların sıklıkla gece meydana gelişi tespit edilmiştir (294, 295). Bu çalışmalarda OSAS'ın veya horlamanın tedavi edilmesi sonrası, astım semptomlarında iyileşmenin görüldüğü de bildirilmiştir. Bu etkinin mekanizması halen bilinmemektedir. Bununla birlikte apneyle ilişkili

hipoksemi, üst solunum yolu vibrasyonu veya oklüze farinkse karşı yapılan zorlu inspiratuvar efor nedeniyle meydana gelen nörolojik olaylarla ilişkili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır.

### **Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)**

KOAH OSAS'la eş zamanlı olarak bulunabilir. OSAS hastalarının yaklaşık %10'unda KOAH vardır (296). Ancak KOAH'lı hastalarda sıklıkla görülen noktürnal oksijen desatürasyonuna genellikle REM uykusunda hipoventilasyon ve daha nadir de olsa apne neden olur. Noktürnal desatürasyonun diğer nedenleri arasında, ventilasyon perfüzyon bozuklukları ve fonksiyonel rezidüel kapasitesinin azaldığı durumlar vardır. Hiperkapnik KOAH hastalarının farinkslerinde, uyanırken de darlıklar gözlenmiştir ve bu darlıkların kendisinde uykuda sleep apne gelişmesini predispoze etmektedir. Yeni yapılmış bir İsveç çalışmasında alt solunum yolu hastalıkları ve OSAS semptomlarının KOAH'lı hastaların büyük bir kısmında mevcut olduğu bulunmuştur (297). Sanders et al (298) hafif KOAH ile OSAS arasında net bir ilişkinin olmadığını rapor etse de noktürnal desatürasyon derecesi aynı anda iki hastalığa da sahip kişilerde daha yüksektir.

### **Kardiyovasküler Hastalıklar**

#### **İskemik Kalp Hastalığı**

OSAS'lı hastalarda olan noktürnal hipoksemi ve artmış adrenerjik tonus, kardiyak iske mi ve koroner arter hastalıkları için predispozan faktördür. Kalp hızı ve kan basıncının arttığı zaman, oksijen satürasyonunun en düşük olduğu an, miyokart enfarktüsü geçirme riski çok yüksektir. Sleep apneli hastalarda koroner oklüzyon riskini daha da arttıran fibrinoliz kapasitesinde de yetersizlik rapor edilmiştir. Toplum tabanlı çalışmalar, kronik horlayıcılarda angina riskinin arttığını göstermiştir (299). Peker et al (300) OSAS araştırılması için uyku kliniklerine refere edilmiş orta yaş grubundaki erişkinlerde yapılan araştırmada, 7 yıllık takipte yeni kardiyovasküler hastalık çıkma riskini, OSAS tanısı alıp uygun tedavi almayan hastalarda %37, uygun tedavi alan OSAS hastalarında ise %7

olarak bulmuştur. Bu bulgular koroner hastalığı gelişiminde OSAS'ın rolü olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir.

### **Aritmiler**

OSAS hastalarında kardiyak aritmi saha sık görülür. Hoffstein and Mateika (301), OSAS hastalarında %58 oranında aritmi tespit etmiştir. Aritmisi olan hastalarda OSAS daha şiddetlidir. Flemons et al (302) AHI'nin 10 veya daha fazla ve oksijen desatürasyonu %60 veya daha az olan hastaların aritmiye çok yatkın olduklarını rapor etmişlerdir. Sleep apne ile beraber görülen ritim bozukluklarının içinde en sık olanı, apneik fazda oluşan bradikardidir. Bradikardi apnenin bitmesiyle geçer, ancak bu sefer de taşikardi gelişir. OSAS hastalarında görülen diğer ritim bozuklukları arasında sinüs arresti, ikinci derecede dal blokları, atrial taşikardi, paroksizmal atrial fibrilasyon, atrial flutter, prematüre ventriküler vurular ve kısa süreli ventriküler taşikardiler vardır.

### **Konjestif Kalp Yetmezliği**

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda OSAS sempatik aktivitede aşırı bir artış neden olur ve kardiyak hastalıkların sürecini hızlandırır (303). OSAS ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, CPAP tedavisi barorefleks reseptör duyarlılığını artırıp kalp hızı üzerindeki nöral kontrolü iyileştirerek kalp hızını normale çeker (304). CPAP tedavisi aynı zamanda üst hava yolundaki obstrüksiyonu da çözerek gece boyunca intratorasik basınç ortalamasında düşüş sağlar. CPAP, OSAS'ı kontrol ederek kan basınçlarındaki post-apneik dalgalanmaları da ortadan kaldırır. Bütün bu etkiler bileşik etkisiyle kardiyak afterload düşer ve kalp fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanır.

### **Serebrovasküler Hastalıklar**

Apne sırasında beyin kan akımı yetersiz sirkülasyon dolayısıyla zaten sınırdadır. Bu nedenle sereberal perfüzyonda fluktuasyonlar meydana gelir. Horlayan hastalarda strok gelişme olasılığı %3.2 olduğu ve bu oranın tanıklı apnesi, aşırı uyku hali ve obesitesi olan hastalarda ise %8'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (275, 276). Aynı zamanda strok geçirmiş

hastalarda, OSAS insidansı anlamlı bir şekilde artmaktadır.

### **İnflamatuvar Değişiklikler**

Elde edilen kanıtlar, OSAS ile üst solunum yolları inflamasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Olopade et al (307), 20 OSAS'lı ve 8 sağlıklı kişide (kontrol grubu) eksale edilen pentan (bir oksidatif stres belirtisidir) ve nitrik oksit miktarlarını inflamasyon göstergesi olarak ölçmüşler ve bu iki maddenin uykudan sonra eksale edilen havadaki değerlerinin sadece OSAS hastalarında arttığını rapor etmişlerdir. Carpagnano et al (308) ise yakın zamanda yaptıkları çalışmada, 18 OSAS'lı hastanın nefeslerinde 8-isoprostone (oksidatif stresi gösteren başka bir gösterge) ve IL-6'nın arttığını ve bu değişikliklerin AHI ile korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Buna benzer bulgular, OSAS'lı hastalarda nazal ve üst hava yolunu inflamasyonunda artış olduğunu kabul ettiren kanıtlardır.

Schulz et al (309), 18 OSAS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre nötrofil süperoksit üretiminin daha fazla olduğunu ve bunun CPAP tedavisiyle normale döndüğünü göstermişlerdir. Dyugovskaya et al ise (310) sadece CPAP tedavisiyle normale dönen monositler tarafından üretilen reaktif oksijen radikallerindeki artışı 18 OSAS'lı hastadan oluşan çalışmalarında rapor etmişlerdir. OSAS'da var olan hipoksi-reoksijenizasyon kısır döngüleri bir takım hasar ve inflamatuvar cevaplara neden olmaktadır düşüncesi 2 farklı çalışma ile desteklenmektedir. İlk çalışma OSAS'ın dolaşan nitrik oksit miktarında düşüğe neden olduğunu, diğer çalışma ise dolaşan kandaki düşmüş nitrik oksit miktarını CPAP'ın düzelttiğini göstermektedir (311, 312). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda da interselüler adezyon molekülü 1, IL-8 ve monosit kemoatraktan protein 1 seviyelerindeki artış ile OSAS arasında bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin CPAP tedavisi ile geri döndüğü gösterilmiştir (313). Bu çalışmalar OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ve astım şiddeti ile OSAS arasındaki ilişkinin önemi ve OSAS'ın görünen pro-inflamatuvar özelliklerini göstermektedir.

## **Nörokognitif Fonksiyon**

Klâsik sleep apnenin gündüz aşırı uykululuğa, depresyon ve nörokognitif defektlere neden olduğu iyi bilinmektedir. Wisconsin Sleep Cohort çalışması tedavi edilmemiş orta yaştaki yetişkinlerde psikomotor aktivitenin azaldığını göstermiştir. Kim et al (314), AHI'nin 15 veya daha fazla olmasının veya nörokognitif fonksiyondaki büyük zayıflamanın, en azından teorik olarak 5 yıl yaşlanma ile veya sedatif ilâçların etkisinin yarısıyla eşit olduğunu savunmaktadırlar.

## **Mortalite ve Kazalar**

OSAS'lı hastalarda iş kazaları ve motorlu araç kazalarının atmasından dolayı mortalitede büyük artışa neden olmaktadır. Masa et al (315) uykulu sürücüler popülasyonunda, uykuda solunum bozukluğunun büyük sıklıkta görüldüğünü ve AHI 15'in üzerinde olanlarda ise otomobil kaza riskinin çok arttığını rapor etmişlerdir. Findley et al (316)'in yürüttüğü bir çalışmada ise, 1 yılda kaza yapma oranları OSAS'lı hastalarda 0.07 tüm sürücülerde ise 0.01 olarak bulunmuştur. CPAP tedavisi ile OSAS'ı olan hastalarda kaza yapma oranı sıfıra inmiştir.

### **2.2.11. Tanı**

#### **Polisomnografi (PSG)**

Polisomnografi endikasyonları 1997 yılında American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee tarafından yayınlanmıştır (274). Ölçüm teknikleri ve sendrom tanımlamaları ise 1999'da yayınlanmıştır (61). Uykuda solunum bozukluğu hastalığı şüphesi olan hastalara, rutin olarak tam gece PSG yapılmalıdır. Bazı merkezlerde, PSG ile beraber özefagus basıncının manometrik olarak ölçülmesiyle respiratuvar eforun daha net görülmesi sağlanmaktadır. Gecenin bir yarısında tanı için PSG ve diğer bir yarısında da CPAP titrasyonu yapılması (Split Night) sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Böylece daha az zaman ve masrafla hem OSAS tanısı konulabilmekte hem de tedavi için gerekli

CPAP basıncı saptanarak hemen tedaviye başlanabilmektedir. Strollo et al (275), bölünmüş ve tam gece PSG incelemesi arasında karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmiş, bölünmüş gece araştırmalarında asıl sıkıntının uykunun gece boyunca sabit olmamasından kaynaklandığını saptamıştır. Buna göre özellikle NREM Evre III ve NREM Evre IV uykunun gecenin 1/3 başında, REM'in de gecenin sonlarında yoğun olarak görülmesi nedeniyle, bölünmüş gece çalışmalarında AHI'nin gerçekte olduğundan fazla çıktığı düşünülmektedir.

Hava akımı, solunum eforu, oksijen saturasyonu ve kalp hızını ölçen kardiyo-respiratuvar uyku çalışmaları PSG'ye alternatif test olarak kabul edilebilirler. Bu sistemlerin avantajı hastanın evinde de kullanılabilmesidir. 7 çalışmanın incelenmesi ile yayınlanmış bir makalede taşınabilir bu cihazların %78-100 sensitivitesinin, %67-100 de spesivitesinin olduğu tespit edilmiştir (276). Bu cihazlarda en önemli problem, hipopnelerin ve sadece uyanmalar ile ilgili apnelerin tanınmasındaki yetersizliktir. Son olarak geliştirilmiş yeni teknolojik cihazlarda EEG'de vardır. Böylece taşınabilir bu sistemlerin klinik değeri artırmaktadır.

RDI'nin 5'den fazla olması ve beraberinde gündüz aşırı uyku hali OSAS tanısını koydurmaktadır (61). Bazı uyku merkezleri RDI sınırı olarak 5 değil 10'u almaktadır (274). OSAS'ın şiddeti sadece RDI değerine göre belirlenmemelidir. Diğer polisomnografik özellikler (uyku bölünmesinin derecesi, oksijen desaturasyon derecesi ve kardiyak aritmilerin varlığı ) ve gündüz aşırı uyku hali durumunun da OSAS şiddetini belirlemede göz önünde bulundurulması gereklidir.

Gece boyunca pulse oksimetri ile hastanın monitorize edildiği testler polisomnografinin alternatifi değildir (274). Nokturnal oksimetri anlamlı derecede oksijen desaturasyona neden olmayan apne ve hipopneler sonucu olan arousalları fark edemez. Ayrıca bütün oksijen desaturasyonları apne nedeniyle olmayabilir. Oksijen saturasyonu düşmesi KOAH'lı hastalarda REM uykusunda sık görülen, hipoventilasyon sırasında apne olmaksızın desaturasyon olabilir. Sağlıklı kişilerde de oksijen saturasyonu  $90 \pm 3\%$  olabilir (316, 317, 318, 319, 320). Benzer şekilde obes hastalarda fonksiyonel rezidüel kapasite azalması veya

hipoventilasyona bağlı olarak apne olmadan oksijen desatürasyonu görülebilir (321, 322).

### **Gündüz Aşırı Uyku Halinin Değerlendirilmesi**

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), uygun olmayan durumlarda uyku halinin olmasıdır. Bir önceki gece yetersiz uyumaya bağlı gelişen ve birçok erişkinin yakındığı bir tablodur. Endüstri ülkelerinde yapılan bir çalışmada katılanların %11-32'sinde GAUH'nin gündüz aktivitelerini etkilediği saptanmıştır. Bu kişilerin neredeyse yarısı trafik ve yarıdan fazlası meslekî iş kazalarına neden olmuşlardır (323).

OSAS'da uykuda sıkça tekrarlayan apne ataklarının neden olduğu uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalarda ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle (Tablo 2.9) düşük spesiviteye sahip bir semptomdur. Ancak özellikle ağır OSAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir(324).

#### **Gündüz aşırı uyku haline neden olan hastalıklar.**

##### **OSAS**

##### **Medikal Hastalıklarda Uyku Bozuklukları**

##### **Yetersiz Uyku Sendromu**

##### **Periyodik ekstremite hareketi sendromu**

##### **Narkolepsi**

##### **İdiopatik hipersomni**

##### **Klein Levin Sendromu**

##### **Post travmatik Hipersomni**

##### **Sirkadien ritim bozuklukları**

##### **İlaç alımı**

##### **Alkol alımı**

Tablo 2.9 Gündüz aşırı uyku haline neden olan hastalıklar.

GAUH hafif, orta veya ağır olabilir. Ağırılığı apne periyotlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desatürasyon derecesi ile yakından ilişkilidir (323- 324).

GAUH'nin belirlenmesinde halen kullanılmakta olan testler Tablo 10'da görülmektedir. Bunlar arasında bugün en çok kullanılan yöntem subjektif bir yöntem olan Epworth Uykululuk Sklasıdır (ESS) (Şekil 27) (325, 326, 327).

OSAS'ın major semptomlarından biri olan GAUH'nin objektif olarak ortaya konmasını ve derecesini tespit etmeye yarayan en değerli tanı yöntemi Multipl Uyku Latans Testidir (MSLT).

Gündüz aşırı uyku halinin saptanmasında kullanılan testler
<b>Subjektif Testler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Stanford uykululuk skalası</li><li>2. Epworth Uykuluk Sklası</li><li>3. Karolinska Uykululuk Sklası</li></ol>
<b>Objektif Testler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Multiple Uyku Latans Testi (MSLT)</li><li>2. Uyanıklığın Korunması Testi (MWT)</li><li>3. Pupillometri</li></ol>

Tablo 2.10 Gündüz aşırı uyku halinin saptanmasında kullanılan testler.

### MSLT

Bu test OSAS tanısı için değil, GAUH'nin değerlendirilmesi için yapılan bir testtir. GAUH'ne neden olan diğer hastalıkların tanısında da kullanılabilir. MSLT iki saatlik aralarla 5 kez uygulanır (18, 19). Her periyotta, 20 dk.'lık uyanıklık, 15 dk.'lık uyku(klinik protokolü) ve 30 sn.'lik 3 epok'dan (araştırma protokolü) biri oluşursa son verilir. Bütün periyotların uyku başlama süreleri ölçülür ve ortalaması alınır. Bu ortalama uyku latansıdır. Eğer uyku latansı 5 dk.'dan az ise şiddetli uykululuk hali, 5-10 dk. arası orta uykululuk hali ve 10 dk.'dan fazla sürerse normal olarak değerlendirilir(310, 311). MSLT gündüz aşırı uyku halinin şiddetini değerlendirmede kullanıldığı gibi tedaviye yanıtın değerlendirilmesi içinde kullanılır. MSLT'de uyku EEG, EMG ve EOG ile izlenir ve evrelendirilir. Gündüz 2 adet REM ile uykunun başlaması narkolepsi tanısını koydurur.





**KULAK BURUN BOĞAZ ve BAŞ BOYUN CERRAHİSİ A.D.**  
**EPWORTH UYKULULUK SKALASI**

Tarih:

**HASTA**

Adı, soyadı

Dosya No:

Boy:

Boyun Çevresi:

Kilosu:

Yaşı:

VKI(kg/m<sup>2</sup>)

Ameliyatı ve Tarihi:

**AÇIKLAMA**

Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir? (Lütfen, bunlardan herhangi birini yakın zamanda yapmamış olsanız bile, yaptığınızda ne olurdu diye düşünerek yanıt veriniz. )

0 - Uyuklama hiç olmaz

1 - Uyuklama şansı az (nadir)

2 - Uyuklama şansı orta (bazen)

3 - Uyuklama şansı yüksek (her zaman)

Preop

Postop

Oturur durumda, gazete veya kitap okurken

Televizyon seyredirken

**Pasif olarak toplum içinde otururken**

(Örn: Tiyatro seyredirken, konferans izlerken)

Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğu sırasında

(Arabayı başkası kullanırken)

**Öğleden sonraları uzanırken**

Birisi ile oturup konuşurken

**Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz**

**ortamda otururken**

Trafikte kısa bir süre için durduğunda arabada beklerken

**TOPLAM**

Araba kullanırken

Şekil 2.27 Kliniğimizde kullanılan Epworth Uykululuk Skalası formu(325, 326, 327).

Uykuya Dalış Süresi	Uyku Halinin Derecesi
>10 dk.	Normal
5-10 dk.	Orta dereceli uyku hali
<5 dk.	Şüddetli uyku hali

Tablo 2.11 MSLT ile uykululuk halinin dereceleri.

### Uyanıklığın Korunması Testi (Maintenance of wakefulness test-MWT)

MSLT'nin tersine bu defa hastanın uyumamaya çalışması istenir. MSLT'de olduğu gibi uyku laboratuvarında geçirilen bir gece sonrası yapılır. Hasta gözleri kapalıyken uyumamaya çalışır. Hasta yatar değil oturur pozisyonundadır. Test yine MSLT'deki gibi 5 periyottan oluşur. Testten 20 dk. sonra hala uyku yoksa veya en az 1 epok1 uyku saptanıncı periyoda son verilir. Test sonunda uyku latansı 12 dk.'dan kısa ise test pozitif olarak kabul edilir. MWT testi eğer ölçüm yapılan kişi uçak, iş makinesi veya dikkat gerektiren bir işi yapacak ise MSLT'den daha çok tercih edilir (330, 331).

### Pupillometri

Esas olarak uyku ve uyanıklık sırasındaki pupilla çapı farklılıklarına dayanan bir testtir. Geniş ve stabil bir pupilla uyanıklıkla ilişkilidir. Küçük ve değişken bir pupilla uykuyu gösterir. Uyku halinin fizyolojik olarak sensitif bir şekilde tespit edebilir ancak uygulaması zor bir testtir(324).

### 2.2.12. OSAS Şiddeti (61)

	Uykuluk Hali	AHI
Hafif	Az dikkat isteyen işler yaparken (örneğin TV seyredirken)	5-15
Orta	Dikkat isteyen işler yaparken (Örneğin iş toplantısında)	15-30
Şiddetli	Çok dikkat isteyen işler yaparken (örneğin araba kullanırken)	>30

Tablo 2.12 OSAS Şiddeti

### 2.2.13. OSAS Tedavisi

#### Tedavi Endikasyonları

Nazal CPAP kullanma endikasyonları 1992 yılında Buckle at all tarafından yayınlanmıştır (332). AHI uykuda solunum bozukluğu ölçümlerinde en sık kullanılan ölçüm metodudur. Apne indeksinin 5 olması normalin üst limitini gösterse de gerçekte apne indeksi ve uyku bölünmelerinin şiddeti tedavi kararının alınmasındaki yardımı açık değildir. Sadece bir ölçüm sonucuna güvenerek tedavi endikasyonu koymak olayı aşırı basitleştirmektedir. Prognoz yaş, oksijen desatürasyonunun şiddeti, uyku bölünmesinin şiddeti ve hipertansiyonun olup olmamasından etkilenmektedir (333). Tedavi edilmemiş OSAS hastalarında yapılan bir araştırmada, AHI 20'den büyük olanların, 20'den küçük olanlara göre anlamlı derecede yüksek mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir (334). Bu nedenle AHI>20 olan tüm hastalar mutlaka tedavi edilmelidir. Ancak bazı araştırmacılar da semptomatik hastaların AHI'leri 30'dan büyük ise tedavi edilmeleri gerektiği görüşündedirler (335). Bununla birlikte, AHI'nin 5'den büyük olmasının miyokart enfarktüs riskini hipertansiyon veya obesiteden daha fazla arttırdığı rapor edilmiştir (334). AHI'i 5-20 arasında olan hastaların da eğer gündüz aşırı uykululuk ve diğer semptom ve risk faktörleri (yüksek kolesterol düzeyleri, yüksek kan basınçları, sigara içimi) var ise tedavi edilmelerinin daha mantıklı olduğu görülmektedir.

#### OSAS'ı neden tedavi ederiz?

OSAS gündüz aşırı uyku hali, hayat kalitesinin düşmesi, insülin direnci, motorlu araç kazaları ve vasküler morbidite-mortaliteye neden olan bir hastalıktır (336, 337, 338). CPAP tedavisiyle horlama ve gündüz aşırı uyku hali, vasküler fonksiyon ve hayat kalitesini artırmaktadır (339, 340, 341, 342, 343). Klinisyenin en çok zorlandığı nokta aynı şiddetteki hastalığın herkeste aynı sonuçları doğurmaması ve kişiye özgü farklılıkların olmasıdır. OSAS tedavilerinin kabul edilmesi veya uyumu zor olabilmektedir. Aynı zamanda bazı tedavi seçenekleri her seferde etkili olamayabilir ve uzun dönem sonuçları kesin olarak bilinmemektedir.

OSAS'ın şiddetini derecelendirmek için AHI geleneksel olarak kullanılmaktadır. Daha önce de belirtildiği gibi American Academy of Sleep Medicine, sleep apneyi hafif ( $5 < \text{AHI} < 15$ ), orta ( $15 < \text{AHI} < 30$ ) ve şiddetli ( $\text{AHI} > 30$ ) olarak üçe ayırmıştır (61). Semptomatik, şiddetli OSAS hastasının tedavisi göreceli olarak kolaydır. Asıl zor olanı semptomları belirgin olmayan şiddetli veya şiddeti az olan ama belirgin semptomları olan OSAS hastasının tedavisidir.

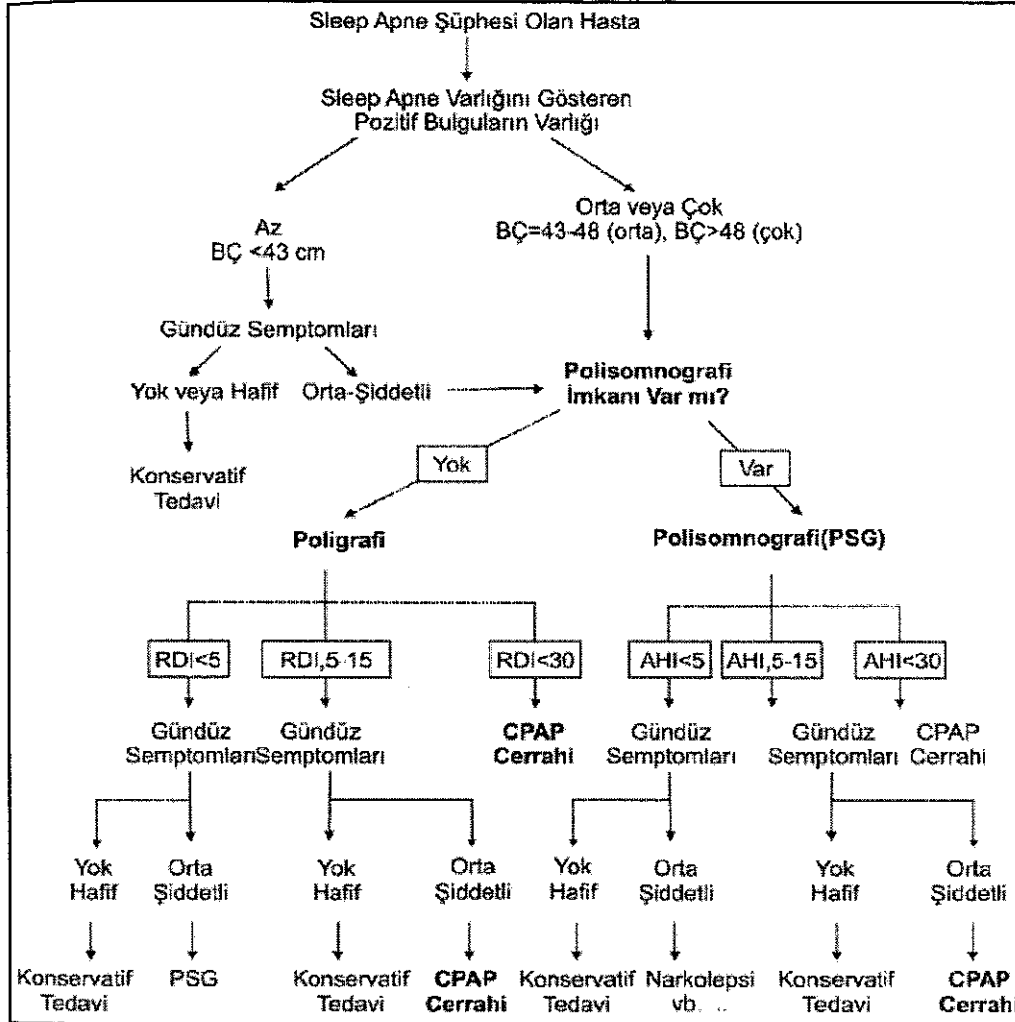
### **Hastanın Değerlendirilmesi**

Başarılı tedavi, eksiksiz hasta değerlendirilmesi yapılmadan sağlanamaz. Hastanın en çok şikâyetçi olduğu semptom önemlidir. Eğer hastanın başlıca semptomları arasında horlama, yorgunluk veya gündüz aşırı uyku hali, vasküler risk sorunları var ise CPAP tedavisi hasta için iyi bir seçenektir. Bu hasta bölünmüş-gece PSG'nin yapılması için iyi bir adaydır (344, 345, 346). Eğer hastada yorgunluk ve gündüz aşırı uyku hali şikâyetleri yok ise ve horlama önemli bir problem olarak görülüyorsa, CPAP'ı kabul edip, uyum gösterme olasılığı zayıftır. Bu hastaya bölünmüş-gece PSG değil, tüm gece diagnostik PSG yapılması uygundur (347, 348). Klinisyenin bilmesi gereken önemli bir nokta da gündüz aşırı uyku haline sadece depresyon ve yetersiz uykunun da neden olabileceğidir (349). Hastanın vardiyalı işte çalışıp çalışmadığı, hastada eş zamanlı katapleksisiz narkolepsi ve idiopatik hipersomnolans gibi hastalıkların olup olmadığı araştırılarak etiyojijiye yönelik tedavi seçenekleri düşünülmelidir.

Hastanın potansiyel olarak tedaviden yarar göreceği kararına varıldıktan sonra yapılacak ilk iş, hastanın yaşam tarzı ile ilgili uykuya negatif etkisi olabilecek durumları (sedatif ve alkol kullanımından kaçınma, uygun uyku hijyenini sağlamak, sigaranın bırakılması ve vücut formunun korunması vb.) düzeltmektir. Daha sonra CPAP denir (350, 351). CPAP denemesi laboratuvar şartlarında bir teknisyen tarafından yapılırsa en iyi sonucu verir. Bu şekilde yapılan denemede en uygun basınç saptanır (352). Daha öncede bahsedildiği gibi bu basıncın ayarlanması tam veya bölünmüş gece uyku çalışmalarıyla elde edilmektedir.

Yaşlı hastalarda ve nazal konjesyonu olan veya ağızdan hava kaçıışı olan hastalarda maske içinden sıcak buhar verilmesi özellikle yararlı

olabilmektedir (353, 354).

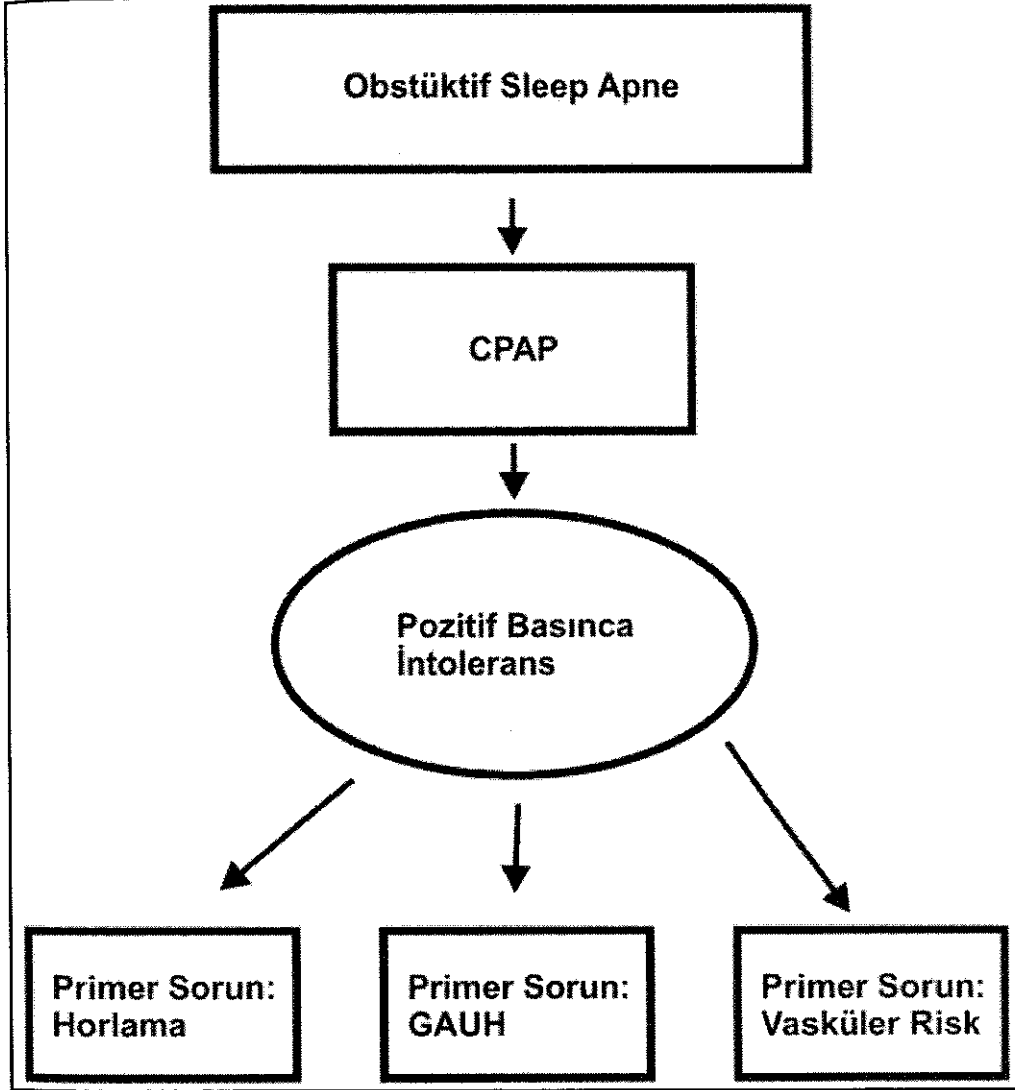


Şekil 2.28 OSAS düşünülen hastanın tanı ve tedavisinde önerilen karar algoritması.

## Pozitif basınç (CPAP, BPAP) alternatifi olarak ikinci Basamak Tedavi

Uygun ayarlamalar ve uygun etkili basıncın saptanmasına rağmen yüksek AHI veya gündüz aşırı uyku hali olan hastaların bir kısmı pozitif basınç tedavisini ya tolere edemedikleri ya da uyum sağlayamadıkları için istemeyeceklerdir. Bu olasılık basınçlı hava tedavisi verilen hastaların yakından takip edilmesinin önemini göstermektedir. Bu hastalarda basınçlı hava tedavisine alternatif olan ve hastanın şikâyetlerini ve özellikle

vasküler riski düşürecek diğer tedavi yöntemleri plânlanmalıdır (Şekil 2.29). Bu tedavi yöntemlerinin seçiminde hastanın asıl şikâyetleri önemli rol oynar.



Şekil 2.29 Hastanın primer şikâyeti üzerine odaklanma.

#### Asıl Sorunu Horlama Olan Hastalar

Hafif OSAS'lı (AHI 5-15), yorgunluk veya gündüz aşırı uykululuk hali şikâyetlerinin minimal olduğu, asıl şikâyeti horlama olan hastalarda ağız içi araç kullanımı veya izole palatal cerrahi kabul edilebilir bir çözümdür (355). Hastalar, ağız içi araçları basınçlı hava tedavisine tercih edebilirler (356). Ancak hastanın tedavi edildiği düşünülüp takipten çıkartılmamalıdır (342).

Ağız içi araç kullanımının istenmeyen etkileri arasında diş hareketlerinde sınırlama ve ısırma sırasında rahatsızlık verme olduğu bilinmektedir (357, 358). Ancak ağız içi araç kullanımının uzun dönem sonuçları tam olarak ortaya konmuş değildir.

Klâsik bisturi ile yapılan UPPP, lazer yardımıyla uvulopaloplasti (LAUP) ve somnoplasti (yumuşak damağa radyofrekans uygulanması) gibi teknikler de böyle hastalar için iyi birer seçenektir (359, 360).

Genel olarak palatal cerrahiler tek başlarına horlamaya etkilidirler. Eğer tonsillektomi de eklenirse hafif OSAS, tam olarak tedavi edilebilir. Ancak ağız içi araç kullanımında olduğu gibi bu hastaların da tamamen tedavi edildiği düşünülüp takipten çıkarmak hata olur. Palatal cerrahî sonrası da uzun süre takip vazgeçilmezdir(361).

Nazal patolojinin varlığında, nazal patolojiyi düzelten cerrahiler de horlamayı oldukça iyi tedavi edebilir ve tedavinin plânlanması aşamasında nazal obstrüksiyon mutlaka değerlendirilmelidir. Nazal obstrüksiyon tedavisi eğer hastada kraniofasiyal veya orofaringeal dokularda bir anormallik yok ise yararlı olabilmektedir. Gündüz burun tıkanıklığı, OSAS için obesite, boyun çevresi kadar olmasa da bir risk faktörüdür. Nazal obstrüksiyonun tedavisiyle, ağız solunumundan normal nazal solunumuna geçilecek ve böylece uykuda ağzın açılmasına gerek olmayacağı için daha önce de açıklandığı gibi orofaringeal hava yolunun daraltıcı etkiler (dilinin ve mandibulanın arkaya yer değiştirmesi vb.) ortadan kalkmış olacaktır. Ayrıca çocukluk çağında kronik nazal obstrüksiyon ve beraberinde getirdiği etkiler nedeniyle kronik ağız solunumu, maksillofasiyal gelişim bozukluklarına ve üst hava yolunu çevreleyen hem iskelet çatı hem de yumuşak doku anomalilerine neden olabilmektedir. Nazal obstrüksiyon tedavisinde medikal (antihistaminik, nazal steroidler vb.), cerrahî tedavi seçenekler (septumplasti, konkoplasti, radyofrekans cerrahî, konka bülloza cerrahîsi vb.) kullanılabilir (362, 363, 364).

#### **Asıl Sorunu Kardiyovasküler Risk Olan Hastalarda**

OSAS hastaları yüksek vasküler morbidite ve mortalite riskine sahiptirler ( 365). Eğer hasta, belirgin gündüz aşırı uyku hali gibi semptomları olmayan ancak vasküler komorbiditesi olan bir hastaysa

CPAP tedavisini kabul etmesi zordur (348). Aynı zorluk ağız içi araç kullanımı için de geçerlidir. OSAS tedavisinde kullanılan cerrahîlerin, OSAS ile ilişkili vasküler komorbiditeyi düzelttiğini gösteren, trakeostomi hariç, kesin verilerle desteklenmiş bir çalışma yoktur (366, 367). OSAS ile ilişkili vasküler riske hipoksinin neden olduğuna dair kanıtlar hızlı bir şekilde birikmektedir (368). Bu durumun intermittan hipoksinin neden olduğu iskemi-reperfüzyon sıkluslarının ortaya çıkardığı reaktif oksijen bileşikleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (369). Hayvan çalışmalarında intermittan hipoksinin sempatik tonusta artışa neden olduğu gözlenmiştir ve bunun da katekolamin salgılanmasıyla kan basıncının artmasına neden olmaktadır (370). CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda gece oksijen verilmesi belki kabul edilebilir (371), ancak yararı konusunda kanıtlar yetersizdir.

#### **Asıl Sorunu Gündüz Semptomları Olan Hastalarda**

Gündüz semptomlarının (yorgunluk ve uykululuk hali gibi) CPAP tedavisine cevap verip vermediğinin belirlenmesi önemlidir. CPAP tedavisini kabul etmede kararsız olan hastalarda, bu durum (gündüz semptomlarının düzelmesi) hatırı sayılır bir şekilde hastayı ikna etmeye yardımcı olabilir. Böyle hastalarda, kronik uykusuzluk (gündüz yetersizliklerinin en sık nedenidir) ve depresyonun mutlaka ekarte edilmesi gereklidir (372). Bunun için objektif bir test olan MSLT kullanılabilir. MSLT ile gündüz aşırı uykululuk halinin şiddeti de belirlenebilir, katapleksisiz narkolepsi ve idiopatik hipersomnolans tanıları koyulabilmektedir (373).

Gündüz semptomlarını düzelten tedaviler, yaşam kalitesini artırır ve hastaların tedaviyi kabul ve uyum sağlama şansını yükseltir. Ancak bazı hastalarda CPAP veya BPAP tedavisine rağmen gündüz semptomları devam eder. Pack et al (373) CPAP'a ek olarak modafinil(Provigil)'in oral kullanımı ile bu sorunu ortadan kaldırmıştır. Amfetamin dışındaki gündüz performans artırıcılarının, gündüz semptomları belirgin hastalarda güvenle kullanılabilir (374).Günümüzde OSAS hastalarında tek başına bu stimulanların kullanımı önerilmemektedir (373, 375).

Eğer hasta CPAP tedavisini kabul etmiyorsa, ikinci basamak tedavi seçeneklerine geçilmelidir. Bu seçenekler arasında medikal tedavi, ağız içi



araç kullanımı, cerrahi tedavi vardır. Özellikle tekrar vurgulanırsa vasküler riskin çok iyi değerlendirilmesi gereklidir. Eğer ihtiyaç varsa kardiyovasküler riskin düşünüldüğü vakalarda, kan basıncını monitorize etmekten kaçınılmamalıdır.

### **Yaşam Biçim Düzeltme**

OSAS hastasının tedavisinde göz önüne alınacak birçok faktör vardır. Obstrüksiyon bölgesini düzeltmenin yanında OSAS'ın olası risk faktörlerinin de düzeltilmesi gereklidir. Kilo verme, uykusuz kalmadan kaçınma, sigara, alkol ve sedatiflerden uzak durma sözü edilen faktörlerin düzeltilmesinde alınması gereken başlıca önlemler arasındadır.

Apne gelişimi ile kilo verme arasında doğrusal bir ilişki vardır. Anlamli oranda zayıflamanın AHI'de de belirgin azalmaya neden olduğu görülmüştür.

Tek başına kilo verme OSAS hastalarının çoğunda kuru sağlamaz. Pozisyon tedavisi de seçilmiş nadir hastalarda veya CPAP tedavisiyle kombine olarak kullanılabilir. Pozisyon tedavisi, hastaların uyurken yan yatmaları ve başlarını 30° - 60°'de tutmak için desteklemelerinden ibarettir. Pozisyon tedavisi, REM uykusundaki apne süresi ve sıklığını etkilememekle beraber, farinksin stabilizasyonunu artırarak ortalama apne sıklığını düşürebilmektedir. Pozisyon tedavisine daha çok hafif OSAS'ı olan ve şişman olmayan hastalar cevap vermektedir. Klâsik PSG kayıtlarından, pozisyon tedavisine cevabın olup olamayacağı belirlenebilmektedir (360).

Üst hava yolunun elektriksel uyarısı, nazal dilatatörler ve protriptilin ve mirtazapin gibi ilâçların OSAS'taki değerleri araştırılmış, ancak apneleri azaltmada yetersiz oldukları saptanmıştır. Böyle tedaviler günümüzde yaygın olarak kullanılan tedaviler arasında değildir (376).

### **CPAP Tedavisi**

İlk kez 1981'de rapor edildiğinden beri nazal CPAP tedavisi, OSAS tedavisinde en etkili ve en sık kullanılan tedavi seçeneğidir (376). Nazal maske yoluyla verilen pozitif basınçlı havanın, farinkse pnömatik splint yapısı kazandırıp, faringeal hava yolu kollapsını önleyerek apne ve

hipopneleri ortadan kaldırır. Ancak, yapılan çalışmalarda CPAP tedavisinde hasta uyumunun %46'lara kadar düştüğü görülmektedir (377). Son çalışmalarla birlikte literatürde CPAP kullanımında hasta kompliyansının ortalama %65-90 arasında olduğu bildirilmektedir. CPAP kullanımında, kompliyans daha çok belirgin gündüz aşırı uyku hali olan hasta grubunda yüksektir. CPAP'ın gündüz semptomlarını düzeltici etkisi, bu hastalarda tedaviye uyumu kolaylaştırmaktadır. Sağlık birimlerinde yoğun hasta eğitiminin uygulanması da uyumun artmasına yardım edebilmektedir.

### **CPAP Yan Etkileri**

CPAP tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler rinore, nazal konjesyon ve kuruluk, maskenin rahatsızlık vermesi, hava kaçışına bağlı konjunktivit, cilt tahrişi, klostrofobi, cihazın gürültüsü, zor ekspiryum, aerofaji, göğüste rahatsızlık ve yatak arkadaşının intoleransıdır. Nazal konjesyon ve maske intoleransı CPAP tedavisine uyumun düşmesine en sık neden olan yan etkilerdir. Nazal semptomlar CPAP cihazına eklenen sıcak buhar eklenmesi ve nazal topikal steroidlerin kullanımıyla giderilmeye çalışılmaktadır. Rakotonanahary et al (378) sıcak buhar eklenmesinin cihaza uyumu arttırdığını ve nazal semptomları azalttığını göstermişlerdir.

CPAP tedavisine zor ekspiryum nedeniyle uyum sağlayamayan hastalarda ise BPAP tedavisine geçilebilir. Otomatik titrasyon yapan CPAP cihazları da ortalama hava yolu direncini düşürerek hastaların rahatlamasını sağlayabilmektedir.

### **Ağız içi apareyler**

Ağız içi araç uygulamaları daha çok horlama için kullanılmaktadırlar. Bu cihazların OSAS tedavisindeki yerini araştıran randomize ve kontrollü çalışmalar yeterli değildir. Dil veya çenede yer değiştirmeye neden olarak posteriorda faringeal hava yolu açıklığının artırılması prensibiyle etkilerini gösterirler. Ağız içi araç tedavisi, temporomandibular eklem hastalığı olanlar ve santral apnesi olan veya nazal obstrüksiyonu olan hastalarda kontrendikedir. Bu cihazlar dişlere tutturularak kullanıldığı için hastanın

sağlıklı ve yeterli sayıda dişlerinin olması gereklidir. Ağız içi araçlar şiddetli OSAS veya belirgin noktürnal oksijen desatürasyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Son zamanlarda hafif-orta OSAS'lılarda yapılmış iki çalışma, ağız içi araçlara göre CPAP'ın AHI ve gündüz semptomlarını çok daha iyi düzelttiği saptanmıştır (379, 380).

### **OSAS'ın Cerrahî Tedavisi**

OSAS tedavisinde CPAP'ın başarılı olmasına rağmen tedaviyi kabul etmeyen veya tedaviye uyum sağlayamayan hastaların sayısı oldukça yüksektir. Bunun sonucu olarak da cerrahî tedavi birçok hastada tercih edilebilecek bir tedavi yöntemi olarak halen önemini korumaktadır. OSAS kontrolünde kullanılan ilk tedavi yöntemi cerrahîdir. O dönemde adı OSAS olmasa da aynı kliniğe sahip pickwickian sendromlu hastalara ilk kez Kuhlo trakeostomi yapmaya başlamıştır (15). Trakeostomi ile üst solunum yollarındaki hava geçişine engel olan obstrüksiyon yeri by-pass edilerek OSAS tedavi edilmiştir. Trakeostominin morbiditesi ve hastaların sosyal nedenlerle kabul etmede zorlanmasından dolayı cerrahi tedavide gözler obstrüksiyon bölgesine spesifik daha sınırlı ve non-invaziv cerrahi tekniklerin geliştirilmesine çevrilmiştir. Bilindiği gibi OSAS'ın oluşmasında birden çok faktör rol oynamaktadır. Ancak, hepsinin ortak özelliği üst solunum yollarının açıklığının idamesini sağlayan hassas dengenin negatif tarafa kaydırılmasıdır.

İdeal cerrahî tedavi, belirlenmiş olan obstrüksiyon bölgesine yönelik olmalı ve buradaki problemi en az morbidite ile uzun süre ortadan kaldıracak şekilde olmalıdır. İlk kez Fujita (16) tarafından tıp literatürüne sokulan UPPP, orofaringeal obstrüksiyonu düzeltmeye yöneliktir ve OSAS tedavisi için en sık kullanılan cerrahî tekniktir. OSAS'a asıl neden olan bir faktör olarak hipofaringeal obstrüksiyonların saptanmasından sonra, cerrahî tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi için genioglossus ve hyoid ilerletme ameliyatları geliştirilmiştir (381, 382). 1980'li yılların başlarında birçok araştırmacı mandibulaya yönelik cerrahî yaklaşımların OSAS'ı tedavi edebileceğine dair yayınlar yapmışlar (383, 384, 385) ve yeterli mandibular

ilerletmenin ancak eş zamanlı maksillar ilerletmeyle sağlanabileceğini savunmuşlardır (386). Maksillo-mandibular ilerletme aynı zamanda en geniş retropalatal alan sağlayan ve sonuçları en iyi olan cerrahi tedavidir (387, 388). Günümüzde, OSAS'da üst hava yolu obstrüksiyon bölgesini ortadan kaldırmak için en sık kullanılan cerrahi teknikler arasında UPPP, genioglossus ve hyoid ilerletme ve maksillo-mandibular ilerletme vardır.

OSAS tedavisi için farklı bir teknik olan radyofrekans enerjisini kullanan prosedürler rapor edilmiş, başlarda hayvan çalışmaları bunu takiben klinik çalışmalarda edilen olumlu sonuçlar ile OSAS'ın cerrahi seçenekleri arasına girmiştir (389, 390, 391, 392, 393).

#### **2.2.14. Obstrüksiyon Bölgesinin Belirlenmesi**

Üst hava yolundaki obstrüksiyon bölgesinin doğru olarak lokalize edilmesi uygun cerrahi tedavinin seçilmesi için gereklidir. Başka bir deyişle cerrahi tedavinin başarısını etkileyen en önemli aşama obstrüksiyon bölge veya bölgelerinin saptanmasıdır (390). Obstrüksiyon bölgesini doğru olarak gösterebilmeyi amaçlayan birçok teknik geliştirilmiştir. Bu amaçla sadece uykuda, sadece uyanırken veya hem uykuda hem de uyanırken yapılan metotlar vardır. OSAS'ın patogenezinin uygun olarak uykuda yapılan metotların gösterdiği obstrüksiyon bölgesi, gerçek obstrüksiyon bölgesine daha yakındır. Aksine uyanırken yapılan metotlar da kullanım kolaylıklarıyla ön plâna çıkmaktadır. İdeal olanı, uyanırken uykuda olan obstrüksiyonu gösteren bir metottur. Ancak günümüzde ne uykuda ne de uyanıklıkta obstrüksiyon bölgesini tam olarak gösterebilen bir metot yoktur. Teknolojik ilerlemelerle OSAS tedavisindeki bu eksikliğini kapatmak için uygun tanı metodu halen araştırılmaktadır. Uykuda uygulanan tekniklerin arasında nazofaringoskopi, flurosکopi, basınç ölçümleri, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme vardır (394).

#### **Endoskopi**

OSAS'da obstrüksiyon yerinin tespiti için uyku sırasında yapılan teknikler arasında ilk kullanılanıdır. Üst solunum yollarının uykuda direkt

görüş altında değerlendirilmesini sağlar. Ancak endoskobun uyku sırasında hareket ettirilmesi gereği, üst solunum yolları direncini artırması, üst hava yolu çapını daraltması ve nazofaringoskobun kendisinin stent etkisi dezavantajlarıdır. Ayrıca uykudan önce kullanılan lokal anestezi üst hava yolları özelliklerinin değişmesine neden olabilmektedir (395).

### **Fluroskopi**

Üst hava yollarının iç yapısını x-ray ışınlarıyla gözlemeye dayalı bir tekniktir. Sadece üst hava yolunun uykuda dinamik görüntülenmesi değil, faringeal hava yolu dışındaki bölgelerin de değerlendirilmesini sağlar. Örneğin servikal vertebra hareketlerini, hyoidin aşağıya yer değiştirmesini, apne sonundaki çene hareketleri dinamik olarak görülebilmektedir. Diğer metotlarla karşılaştırıldığında anestezi kullanılmasına ihtiyaç olmaması önemli bir avantajdır (394). Ancak fluroskopinin bir takım dezavantajları da vardır. Radyasyona maruz kalınması nedeniyle gece boyunca uygulanamaz. Bu nedenle uykunun tüm evrelerinde hasta değerlendirilemez. Bu önemli bir dezavantajdır çünkü REM ve N-REM'deki üst hava yolu kollapsları farklılıklar gösterebilmektedir (394). Fluroskopinin üst hava yolunu iki boyutlu göstermesi nedeniyle bu teknikte obstrüksiyon yerinin net olarak gösterilmesinde zorluk vardır. Kontrast madde olarak baryumun kullanılması, uykunun indüklenmesi için sedasyonun gerekliliği ve daha önce de belirtildiği gibi radyasyona maruz kalınması da dezavantajları arasındadır.

### **Kataterler**

Üst solunum yoluna yerleştirilen kataterler ile apne sırasında obstrüksiyon yerini lokalize eden basınç değişikliklerinin ölçülmesi, tekniğin dayandığı temeldir. Bunun için bir çok farklı teknik kullanılmıştır. Sıvı dolu kataterler (396), hareket edebilen kataterler (396, 398) ve mikroişlemcili sensorları (399) olan kataterler bunlara örnek verilebilir. Sadece 1 adet hareketli sensörü olan veya birden çok sabit sensörü olan teknikler olduğu gibi birden fazla hareketli sensörü olan teknikler de vardır.

Katater tekniği kullanmanın, diğer tekniklerden endoskopi, flurosکopi, BT ve MRG'ye üstünlüğü tüm gece boyunca ölçümün yapılabilmesidir. Ne kadar çok sensor kullanılırsa obstrüksiyon yeri veya yerlerini belirlemede o kadar başarılı olunur. Örneğin posterior koana, yumuşak damak kenarına ve hyoid kemik seviyesine yerleştiren sensorlar ile retropalatal veya retroglossal obstrüksiyon bölgeleri ayırt edilebilir. Sadece yumuşak ve dil köküne yerleştiren sensorlar ile obstrüksiyonun dil kökünden mi yoksa supralaringeal hava boşluğundan mı kaynaklandığı anlaşılabilir. Çünkü teknik obstrüksiyonun sadece alt sınırını gösterebilmektedir. Birden fazla obstrüksiyonun varlığında sadece alt sınırdaki obstrüksiyon bölgesi tanınacaktır.

Üst hava yoluna konulan katater ve bu sırada kullanılan anestezi üst hava yolu dinamiğinde değişikliklere neden olmaktadır. Faringeal refleksleri etkileyen lokal anestezi, kollabe olabilir bölgelerin değişmesine neden olabilmektedir. Mekanoreseptörleri etkileyerek kataterlerin arousal gelişiminde eksikliğe neden olduğunu savunanlar da vardır. Ayrıca üst havayollarına yerleştiren bu kataterler uykuyu ve uyku kalitesini bozabilir (400). Ayrıca sokulan kataterin hareket ettirilmesi de hatalı olarak obstrüktif olay olarak tanınabilmektedir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi üst hava yolunu kantitatif olarak değerlendirebilen non invaziv bir tekniktir. Tüm hava yolunu polisomnografi ile beraber değerlendirebilmesi ve non invaziv olması avantajlardır. Sadece aksiyal kesitlerde bilgi verdiği için 3 boyutlu bilgi vermemesi, kısa süreli kayıt imkânının olması ve radyasyona maruz kalınması dezavantajları arasındadır (394).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

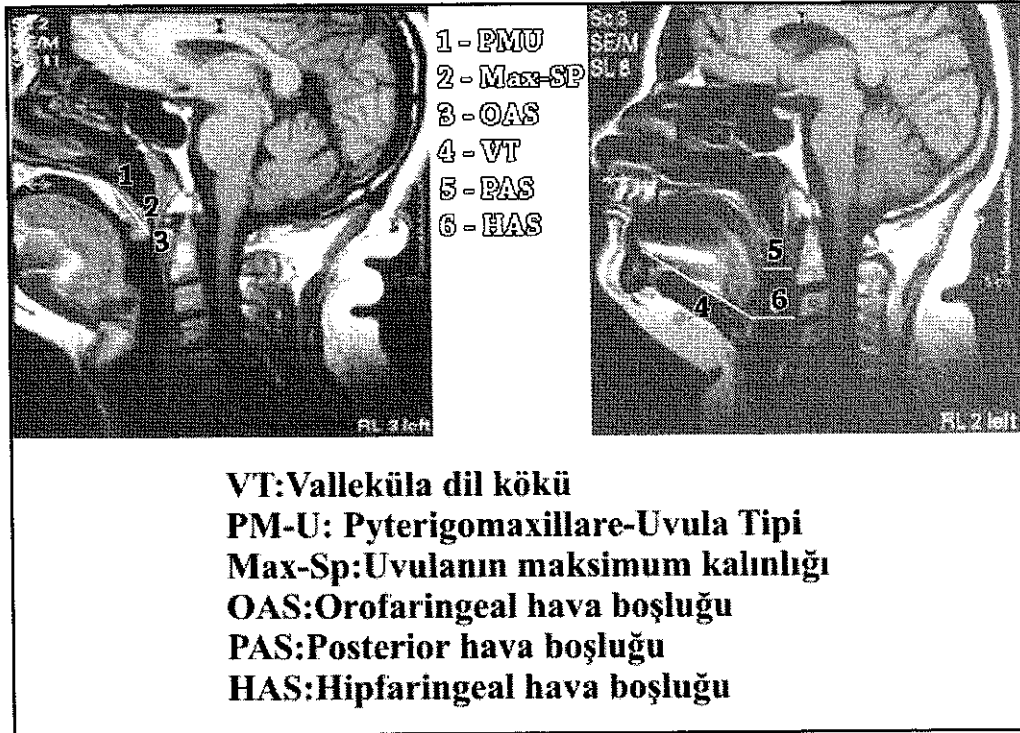
OSAS hastalarının üst hava yollarının dinamik değişikliklerini ölçmek için uykuda MRG'dan da yararlanılmaktadır. MRG, yumuşak doku hakkında daha ayrıntılı bilgi verir. Radyasyona maruziyet yoktur. Birden

fazla plânda görüntü elde edilebilir. Farinks, yüksek çözünürlükte görüntülerle gerçek zamanlı olarak izlenebilmektedir. Ikeda et al (401), uyanırken ve uyku sırasında mid-sagittal MRG çekilerek OSAS'lı ve normal kişilerin üst solunum yollarının kesitsel alanlarının değerlendirildiği bir çalışmada, uykuda ÜSY'da anlamlı daralma tespit edilmiştir. Aynı çalışmada OSAS'ı olmayan olguların ÜSY'da MRG ile bir daralma olmadığı ancak OSAS'ı olan olguların her ne kadar da uykudakinden farklı şekilde ve darlıkta da olsa yine de bir daralma olduğu tespit edilmiş ve OSAS'lı hastalarda uyanırken çekilen MRG'nin uygun cerrahi tedaviye karar vermede yararlı olacağı düşünülerek rutine girmesini önermişlerdir. Turhan ve Dinç (402) yaptıkları çalışmada uyanırken çekilen MRG'larda sağlıklı kişiler ile OSAS hastalarının yumuşak damak uzunluğu, uvulanın maksimum uzunluğu ve vallekula dil kökü arasındaki mesafelerde anlamlı uzama tespit etmişler (Şekil 2.30) ve eğer uykuda MRG yapma imkânı yoksa uyanırken yapılan MRG tetkikin de değerli olduğunu vurgulamışlardır. MRG tekniğinin dezavantajları arasında tüm gece kayıt imkânının olmaması, her kesit için geçen zamanın uzun olması, aynı anda polisomnografi yapılabilme imkânının sınırlı olması, uykuyu indüklemek için sedasyona ihtiyaç olması, cihazın gürültüsü ve klostrofobisi olan ve 140 kg.'dan ağır hastalarda uygulanamaması sayılabilir.

### **Flektüp Reflektometri**

Akustik yansıma metodu ilk olarak burun probu ile OSAS'lı uyanık olgularda burun ve nazofarinks değerlendirilmek için kullanılmıştır. Fakat horlama ile oluşan gürültüden ve işlem sırasında kullanılan ağız parçasının uyum zorluğundan dolayı bu işlemi uyku sırasında uygulamak mümkün değildir. Ancak, burun, farinks ve özefagusa konan fleksibl tüpün bulunması bu metodu uyku sırasında da üst hava yolu daralmasını değerlendirmeye uygun hale getirmiştir. İlk kez 2001 yılında Faber et al (140) tarafından tanımlanan bir tekniktir. Teknik obstrüksiyon yerini belirlemede akustik dalgalarla yararlanmaktadır. Akustik dalgalar, yapılan çalışmalarla güvenilirliği ortaya konulan, nazal kavite hakkında dinamik bilgi veren

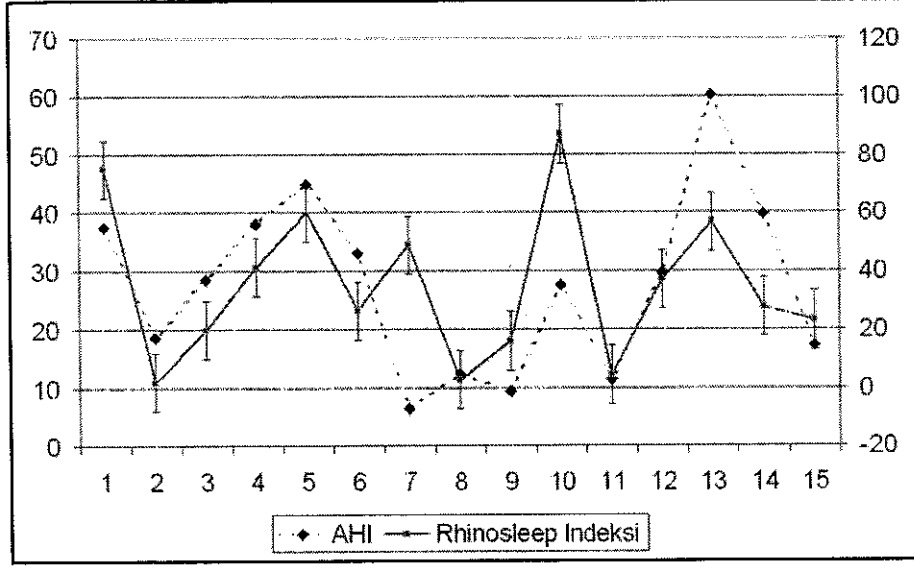
akustik rinometride kullanılan bir tekniktir. Faber et al (140) yaptıkları çalışmada Rhinosleep ile elde edilen obstrüksiyon sayılarıyla PSG'den elde edilen AHI arasında bir korelasyon olduğunu ve Rhinosleep obstrüksiyonları ile PSG apne ve hipopneleri arasındaki senkronizasyonu göstermişlerdir. Turhan ve Dinç (402), 15 hasta ve 9 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, bir gece boyunca Rhinosleep'ten elde edilen obstrüksiyon sayılarının, saat cinsinden hastanın uyuduğu süreye bölünmesiyle elde edilen Rhinosleep İndeksi ile eş PSG'den elde edilen AHI arasında bir korelasyon olduğunu göstermişlerdir (Şekil 2.31). Yine aynı çalışmada dil kökü obstrüksiyon sayıları ile MRG'daki PMU ve HAS arasında negatif bir ilişki saptanmıştır (Şekil 2.32).



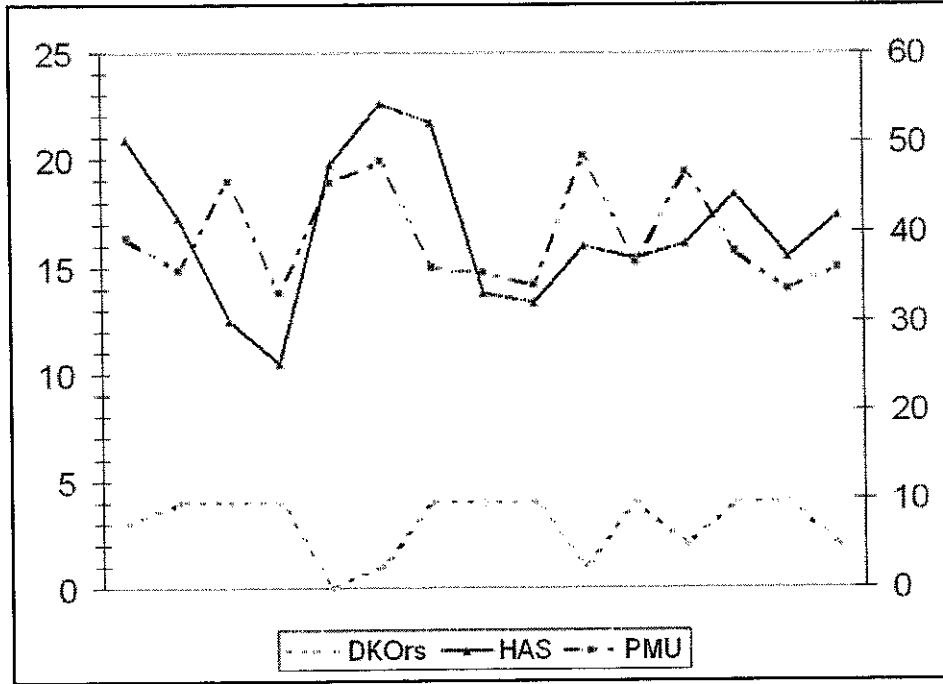
Şekil 2.30 Mid sagittal olarak çekilen MRG'de üst hava yolunda bakılan mesafeler(402).



Rhinosleep metodu uyku boyunca üst hava yolu açıklığının dinamik olarak ölçülmesine izin verir. Bu metot nokturnal faringeal dinamikleri anlamayı kolaylaştırır ve OSAS tedavisinden önce ve sonra üst hava yolunu değerlendirmede bize yardımcı olabilir (402).



Şekil 2.31 Bir gece boyunca oluşan obstrüksiyon sayısının, saat olarak uyuma süresine bölünmesiyle elde edilen RI ile AHI arasındaki korelasyonu gösteren grafik (402).



Şekil 2.32 Rhinosleep'ten elde edilen dil kökü obstrüksiyon sayıları ile PMU ve HAS arasındaki negatif ilişkiyi gösteren grafik (402).

## OBESİTE CERRAHİSİ

OSAS gelişiminde obesite major risk faktörü olduğu için, kilo vermeye yönelik tedaviler üzerine odaklanılmıştır. Malabsorbsiyon ve mide hacminin sınırlanmasıyla kilo kontrolünün sağlanması için yapılan vertikal bantlı gastroplastiler ve/veya gastrik bypass ameliyatları günümüzde kullanılmaktadır ve OSAS'ı kısmen de olsa düzeltebilmektedir (404). Bununla birlikte, bu operasyonlarla ilişkili mortalite (% 0.3-1.6) ve anlamlı oranda yara enfeksiyonu, derin ven trombozu, pulmoner embolizm ve subfrenik apse gibi perioperatif ve potansiyel hematolojik ve nörolojik sonuçları olan mikronutrisyon eksikliği (%70'den fazla), inatçı kusmalar ve yeme alışkanlığına adaptasyon sağlayamama (%20-30) gibi geç komplikasyonlar vardır (405, 406, 407, 408, 409, 410). Ayrıca, ameliyattan önceki kilolarının uzun dönemde daha üzerine çıkan vakalar rapor edilmiştir (411, 412). Başarılı sonuçların alındığı serileri de olmasına rağmen, bu başarılı serilerde bile ortalama postoperatif ağırlıklar ideal ağırlıkların %30-70 üzerinde plâto çizmiştir (406, 413, 414, 415, 416). Ayrıca, anlamlı kilo veren hastaların çoğunda OSAS'ın düzeldiği saptanmış olmasına rağmen bir çok hastada anlamlı derecede apnelerin devam ettiği (417, 418, 419) bir çalışmada da bariatrik cerrahiden yıllar sonra elde edilen düşük kilolar korunduğu halde rekürren OSAS rapor edilmiştir (420). Bütün bu nedenlerden dolayı bariatrik cerrahiler sadece VKİ'i 40'tan yüksek olan veya VKİ'i 35'ten yüksek olan ve beraberinde hayatı tehdit eden kardiyopulmoner bir problem, şiddetli diyabet, sleep apne, obesite ilişkili pulmoner hipertansiyon ve dejeneratif eklem hastalığı gibi ko-morbit bir hastalığı olanlara yapılmalıdır (404).

### Orofaringeal Cerrahî

UPPP orofarinks hava yolunu arttıran etkili bir cerrahidir. Yumuşak damağın bir kısmı, uvula ve lateral faringeal bantlar ile beraber tonsiller (varsa) rezeke edilir. Bu cerrahî en temel nokta velofaringeal yetmezlik oluşmayacak en fazla dokuyu çıkarmaktır. Rezeke edilen doku miktarı arttıkça velofaringeal yetmezlik riski de artar. UPPP OSAS tedavisindeki

başarısı birçok hastanın hipofaringeal ve orofaringeal obstrüksiyonu olduğu için %40 civarındadır (20). Hipofaringeal obstrüksiyonu olan hastalarda velofaringeal hava yolu boşluğunun çapının artması yeterli olamamaktadır. UPPP sadece hipofaringeal obstrüksiyonu olan hastalarda yararlıdır, mikst tip obstrüksiyonu olan hastalarda ise kısmen yararlı olacaktır. En iyi sonuca sadece velofaringeal obstrüksiyonu olan hastalarda ulaşılır (421).

### **Hipofaringeal Cerrahi**

Hipofaringeal cerrahi direkt olarak mandibula, dil ve hyoid kompleks ile ilişkilidir (28, 422). Genioglossus kasının ilerletilmesi sonucu genioglossus kasının geriliminin artışı ve uyku sırasında kollapsa yatkınlığı azaltarak üst solunum yolu obstrüksiyonunu azaltır. Hipofaringeal seviyedeki obstrüksiyonun ise hyoid kemiğin anteriora çekilmesi ile düzeltilebilir olduğunu birçok çalışma göstermiştir (423, 424). Hipofaringeal hava yolunu arttırmak için yapılan ilk prosedürlerde genioglossus ilerletme ile hyoid kemiğin öne çekilmesi işlemi aynı anda yapılmaktaydı (361). Teknik, yıllarca uygulanmış ve daha da geliştirilerek daha az morbidite ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Genioglossus kası ilerletmede günümüzde kullanılan teknik intraoral sınırlı bir osteotomi yapılarak genial tüberkül izole edilip, ilerletilmesinden ibarettir (424). Bu operasyon UPPP ile beraber rutin olarak yapılmaz ancak OSAS'lı hastaların birçoğunda ileri derecede olan üst hava yolu obstrüksiyonunun olmasından dolayı seçilmiş vakalarda UPPP ile genioglossus ilerletme beraber uygulanabilir.

Genioglossus ilerletme ile hyoid kemiğin öne çekilmesinin aynı seansta yapılması, bazı hastalarda ileri derecede ödem gelişebildiği için uygun olmayabilir. Araştırmacılar hastaların önemli bir kısmında genioglossus ilerletmenin yeterli derecede hipofaringeal hava boşluğunu genişlettiğini ve hyoid kemik ilerletmeye ihtiyacın kalmayabileceğini belirtmişlerdir. Bazı yaşlı hastalarda (>60), genioglossus ilerletme ile hyoid kemik öne çekilmesinin beraber yapılması iyileşmesi günlerce süren uzamış disfajilere neden olabilmektedir. Bu nedenden dolayı hyoid kemik öne çekmeyi sadece seçilmiş hastalarda cerrahi basamak olarak

uygulamaktadırlar.

Maksillo-mandibular ilerletme OSAS'ın cerrahî tedavisindeki en etkili tekniktir (386, 387, 388). Maksillo-mandibular ilerletme faringeal ve hipofaringeal hava yolunu, kemik çatıda yaptığı değişikliklerle genişletmektedir. Maksilla ile mandibulanın beraber öne çekilmesi üst hava yolu genişliğini arttırdığı gibi suprahyoid ve velofaringeal kasların da gerginliğini ve kollapsa dirençlerini artırır. Maksillo-mandibular ilerletme, UPPP ile birlikte genioglossus ilerletme ve hyoidi öne çekme prosedüründen sonra şikâyetleri devam eden OSAS'lı hastalarda yapıldığı zaman da üst hava yollarında daha fazla gerginlik fiziksel boşluk yaratarak rezidüel obstrüksiyonları ortadan kaldırabilir. Hava yolu genişlemesini maksimize etmek için maksillo-mandibular ilerletmenin mümkün olduğunca fazla yapılması gerekir. Son 17 yıldır, kraniomaksillofasiyal uyumsuzluğu olan ve diğer cerrahî prosedürlere cevap vermeyen hastalara maksillo-mandibular ilerletme operasyonları yapılmaktadır.

### **Radyofrekans Cerrahîsi**

Radyofrekans enerjisi ile doku küçültülmesi ilk kez hayvanlarda dil küçültme araştırmaları ile başlamıştır (389). Radyofrekans tedavisinden sonra koagülasyon nekrozu ile oluşan yaranın iyileşmesi sırasında meydana gelen fibrozisin yarattığı kontraksiyon yumuşak doku hacminde küçülmeye neden olabilmektedir. Lezyon boyutu ile verilen toplam radyofrekans enerji ve sonuçta oluşan toplam doku hacim küçülmesi arasında sıkı bir korelasyon vardır. Ayrıca verilen radyofrekans enerjinin sıcaklık kontrollü olması güvenilirliğini arttırmaktadır. Baryumlu grafilerle de bu kontrol sayesinde yutmanın ve ayrıca konuşmanın da etkilenmediği saptanmıştır (392).

### **Orofaringeal, Hipofaringeal ve Radyofrekans Cerrahîlerin**

#### **Sonuçları**

Orofaringeal ve hipofaringeal cerrahîlerin ortalama başarıları yaklaşık %61'tir. Bu sonuç nazal CPAP sonuçlarıyla, özellikle uyum problemleri de

işin içine katılırsa karşılaştırılabilir. Bu cerrahilerde preoperatif ve postoperatif ortalama AHI'yi sırasıyla 48.3 ve 9.5'tir. Nazal CPAP çalışmalarıyla yapılan çalışmalarda tedavi sonrası AHI ortalaması 7.2'dir. En düşük oksijen saturasyonları ameliyat öncesi %75'den, ameliyat sonrası %86.6'ya çıkmıştır. Nazal CPAP tedavisinden sonra en düşük arteriyel oksijen saturasyonu ortalama %86.4'dir.

Cerrahi tedaviden en çok yarar gören hasta grubu hafif ve orta derecede OSAS'ı olan hastalardır. Bu hastalarda ortalama cerrahi başarı %70'tir. Şiddetli OSAS'ı olan hastalarda ise cerrahi başarı oranı yaklaşık %42'dir. Morbid obesitesi ( $VKI > 32 \text{ kg/m}^2$ ) olan ve şiddetli AHI ( $> 60$ ) olan hastalar en az yarar gören hastalardır. Postoperatif morbidite oranları düşüktür. Ortalama hastanede kalma süreleri 2.1 gündür. Görülen komplikasyonlar arasında enfeksiyon ( $< \%2$ ), diş kökü zedelenmeleri ( $< \%1$ ) ve mandibulada kalıcı parestezi, anestezi ( $< \%6$ ) ve seroma ( $< \%2$ )'dir. Mandibula kırığı, konuşma değişiklikleri, yuma değişiklikleri veya aspirasyon gibi major komplikasyonlar rapor edilmemiştir.

Maksillo-mandibular ilerletmenin başarıları %90 veya üstüdür. Ortalama hastane kalma süresi 2.4 gün, en sık morbiditesi alt dudakta ve çenede geçici anestezi. 6-12 ay arasında %87 oranında bu anestezi düzelir. Postoperatif kanama ve enfeksiyon görülmemiştir. Bazı hastalarda tedaviye cevap veren hafif derecede maloklüzyon olabilir.

Özet olarak OSAS'ın ilk akla gelen tedavisi CPAP olmalıdır. Ancak CPAP tedavisi veren tüm hekimler bilir ki bu tedavi seçeneğinin sınırlamaları ve zorlukları vardır. Bu nedenle CPAP tedavisini kabul etmeyen veya tolere edemeyen özellikle genç ve hafif-orta OSAS'lı hastalarda cerrahi tedavi CPAP tedavisinin alternatifidir. Cerrahi aday hastalara cerrahinin olası risk, komplikasyon ve morbiditesi hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi şarttır. Hangi cerrahi prosedürün seçileceği konusunda hastanın kliniği, fizik muayenesi ve özellikle obstrüksiyon yerini gösterilmesi çok önemlidir ve büyük yararlar sağlanmakla beraber seçilen cerrahinin uzun dönem başarı şansını artırmaktadır.

### 3. MATERYAL ve METOT

Kasım 2002 ile Mayıs 2003 tarihleri arasında şiddetli horlama, uykuda solunum durması ve gündüz aşırı uyku hali şikâyetleriyle Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi'ne başvurup polisomnografi (PSG) ile OSAS tanısı koyularak UPPP uygulanan 15 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Özellik	Sıklık (%)	Muayene Bulgusu	Sıklık (%)
Horlama	100.00	Ödemli Geniş Uvula	93.00
GAU	93,30	Makroglossi	66,70
Apne	73,30	Tonsil Hipertrofisi	26,70
İmpotans	40.00	Dar Arka Plika	86,70
Libido	26,70	Dar Ön Plika	80.00
Sabah Baş Ağrısı	66,70	Obesite	60.00
Hipertansiyon	20.00		

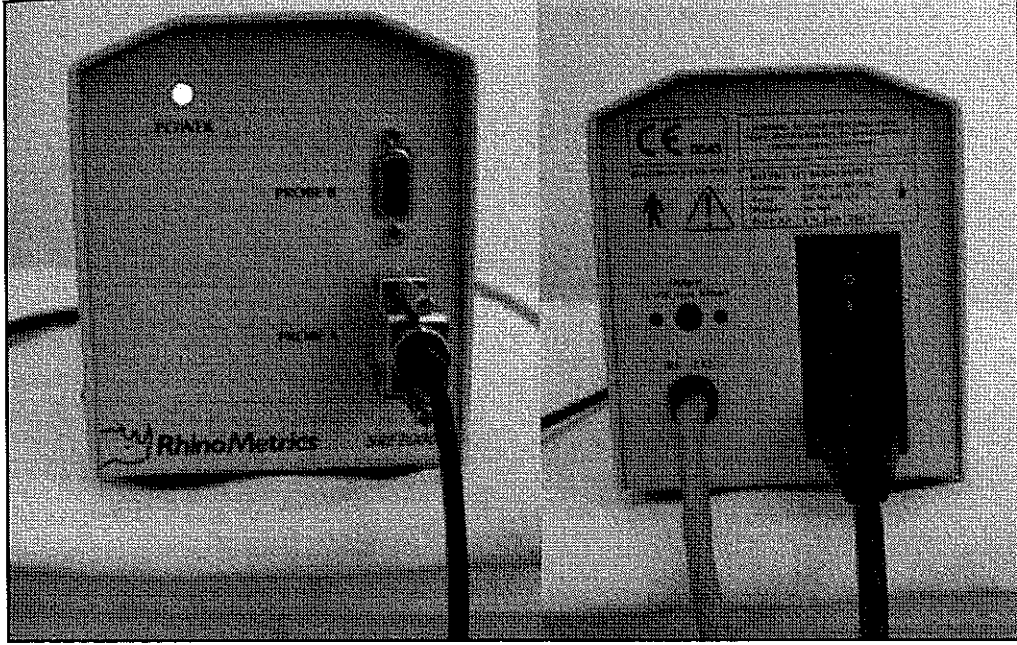
Tablo 3.1 Çalışmaya katılan hastaların anamnez ve otolaringolojik muayenelerinden elde edilen özelliklerin görülme sıklıkları.

Çalışmaya katılan hastaların hepsi erkekti, yaş ortalamaları 47,3 (38 ile 67 arası), VKİ ortalamaları 30,90 (25 ile 45,80 arası) olan hastaların anamnez ve otolaringolojik muayenelerinden elde edilen özellikler Tablo 3.1'de verilmiştir.

Çalışmaya katılan tüm hastaların hikâye, genel ve otolaringolojik muayeneleri yapılmış, Epworth uykululuk skalaları doldurulmuştur. Hastaların tümüne akustik rinometri yapılarak nazal obstrüksiyonlarının olmadığı objektif olarak saptandıktan sonra, bir gece spontan uyku sırasında PSG uygulanmış, AHI'leri 5 ve üzerinde olan hastalara bir başka gecede Rhinosleep tetkiki yapılmıştır. UPPP uygulanan tüm hastalar, postoperatif 1 gün yoğun bakımda, 3 gün klinik servisinde takip edildikten sonra, postoperatif 10. gün ve 30. gün kontrole gelmek üzere taburcu edilmiştir. Daha sonra tüm hastalara en erken postoperatif 90. günde olmak üzere tekrar iki ayrı gece spontan uykuda PSG ve Rhinosleep tetkiki yapılmıştır. UPPP'nin başarı kriterleri; 1) Postoperatif AHI'nin preoperatif AHI'den %50'si kadar veya daha az olması, 2) Postoperatif AHI'lerinin en fazla 20 ve 3) Postoperatif arteriyal oksijen satürasyonunun %80'den

yüksek olması şeklinde kabul edilmiştir.

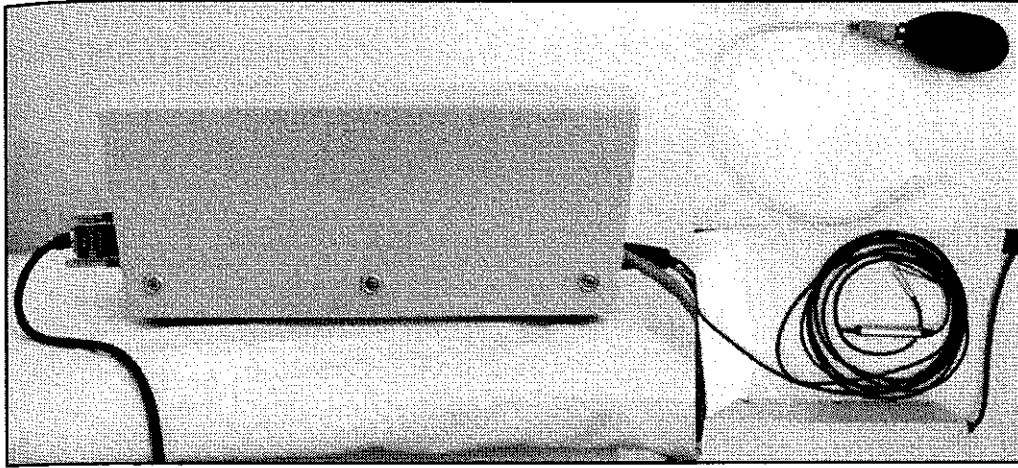
### Rhinosleep Flekstüp Reflektometri



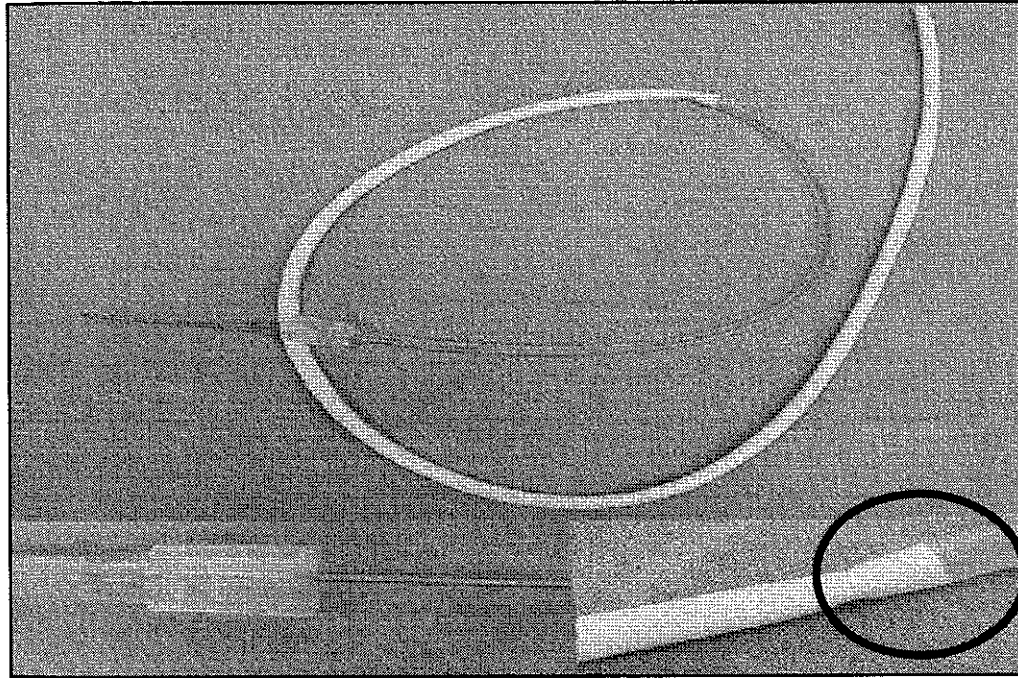
Resim 3.1 Rhinosleep cihazının önden (sol) ve arkadan görünüşü (sağ)

Akustik reflektometri sistemi (SRE2000, Rhinosleep version 1.2.1.0, Rhinometrics, Lyngø, Denmark) güçlü bir sinyal işleyici aygıttır. SRE2000 modeli özellikle sistemi kendi kişisel bilgisayarına COM portu ile bağlayıp kullanmak isteyen araştırmacılara uygun olan, dijital sinyal işlemci kartı, giriş çıkış (G/Ç) kartı olan ve medikal uygulamalar için önerilen güç kaynağına (class IIA) sahip olan bir sistemdir (Resim 3.1, Resim 3.2).

Dijital sinyal işlemcisi bant genişliği 125 ile 20.000 Hz. arasında devamlı beyaz dalga gürültü üretmekte ve bu dalgaları mini proba (Resim 3.2) göndermektedir. Mini prob küçük ve hafif metal çubuk şeklindedir (10 cm ve 70 gr.). RhinoFlex tüp proksimali sert, distali yumuşak olan 2 kısımdan oluşmuştur. Tüpün daha kalın duvara sahip olan birinci kısmı (0,7 mm duvar kalınlığında, shore 64A, PVC'den yapılmış) buruna yerleştirilir. Daha yumuşak olan ve duvar kalınlığı 0.2 mm olan ve 55 cm uzunluğundaki ikinci kısmı (shore 38A, PVC'den yapılmış) ise farinks ve özefagusa kadar yerleştirilir. RhinoFlex tüpün çapı 5.2 mm'dir ve son ucu kapalıdır (Resim 3.3).



Resim 3.2 Rhinosleep cihazı yandan (sol), miniprob (sağ alt) ve rinofleks tüp takılmasında kullanılan pompanın (sol üst) görünüşü.



Resim 3.3 Rinofleks tüp. "0" noktası (yuvarlak içinde).

### Rinofleks tüp reflektometrinin hastaya yerleştirilmesi

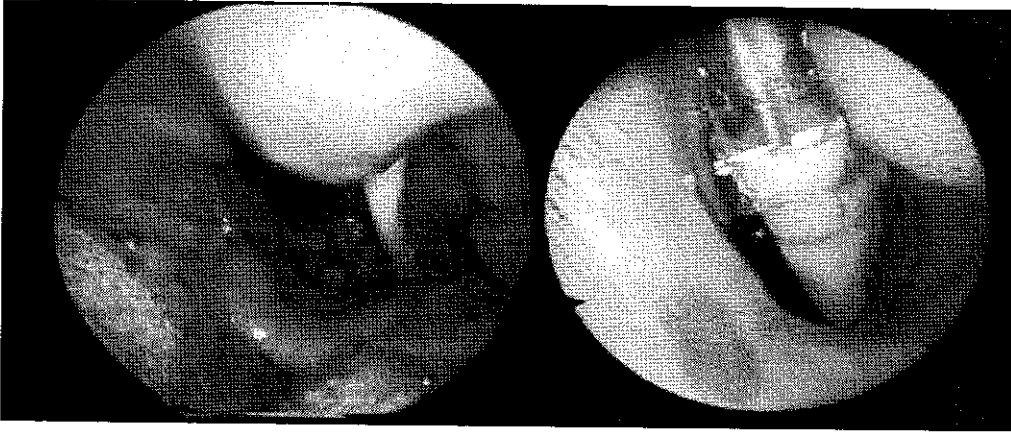
Endoskop yardımıyla hastanın anterior nazal spini ile septum arka ucu arasındaki mesafe ölçülüp, aynı mesafe rinofleks tüpün "0" noktasından itibaren proksimale doğru işaretlenir (Resim 3.4). Tüp, endoskopik görüş altında nazal kaviteden sokularak, nazofarinks, orofarinks geçilip, piriform sinüslerden özefagusa ilerletildi. İlerletme işlemi



“0” noktası koanada septumun posterior ucuna gelene kadar sürdürüldü (Resim 3.5). “0” noktası doğru yerine gelince rhinofleks tüp reflektometri tespit edildi.



Resim 3.4 Flekstüp reflektometride nazal kavite uzunluğunun işaretlenmesi.



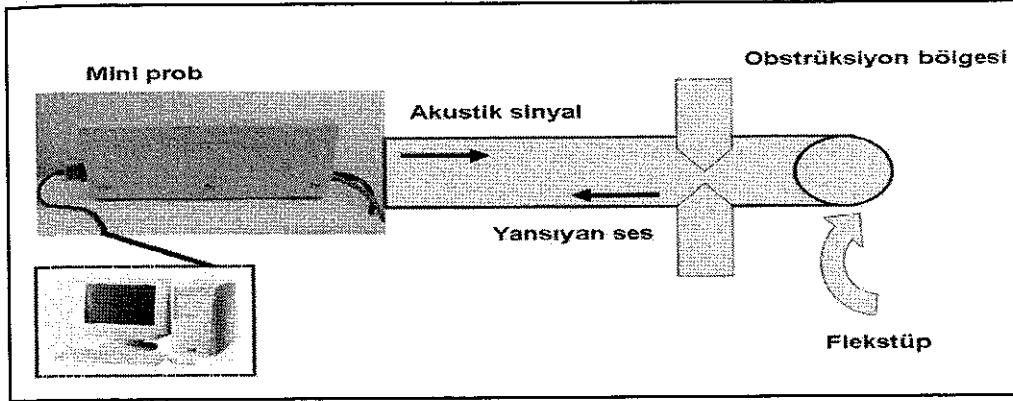
Resim 3.5 Rhinofleks tüpte uvula uzunluğunun işaretlenmesi.

Daha sonra oral kaviteden bir kalem ile tüpün uvula tipine denk gelen kısmı işaretlendi. Böylece velofaringeal ve orofaringeal mesafeler ölçülmüş oldu (Resim 3.4, Resim 3.5).

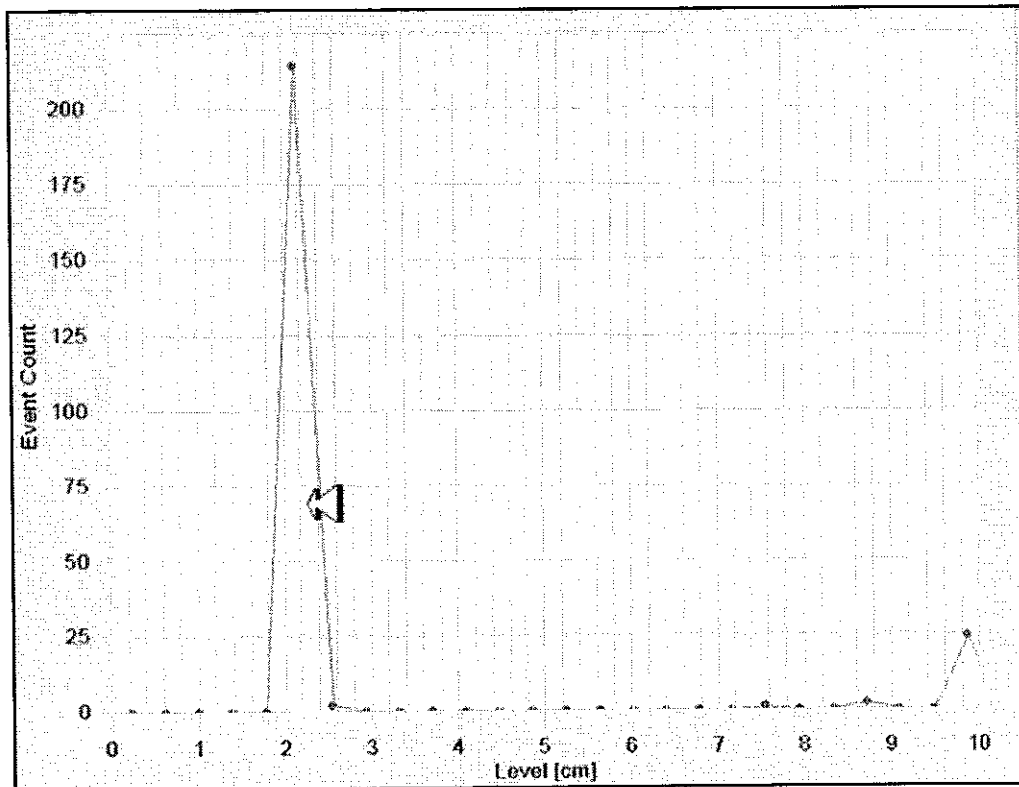
Yumuşak damak, dil kökü veya farinksin diğer yapıları fleksible tüpü daralttıklarında, tüpün kesitsel alanı azalır. Kesitsel alandaki daralma da tüpün içine mini prob aracılığı ile iletilen ses dalgalarının geri yansımaya neden olur. Yazılım, yansıyan bu dalgalardan elde ettiği bilgileri işleyerek daralmanın lokalizasyonu, sayısı, süresine ait bilgileri kaydeder (Resim 3.7).

Rhinosleep ile ölçülen obstrüksiyon sayıları ve obstrüksiyon seviyeleri üç sınıfa ayrılmaktadır. Bunlar ilk 0-4 cm. arası obstrüksiyonlar

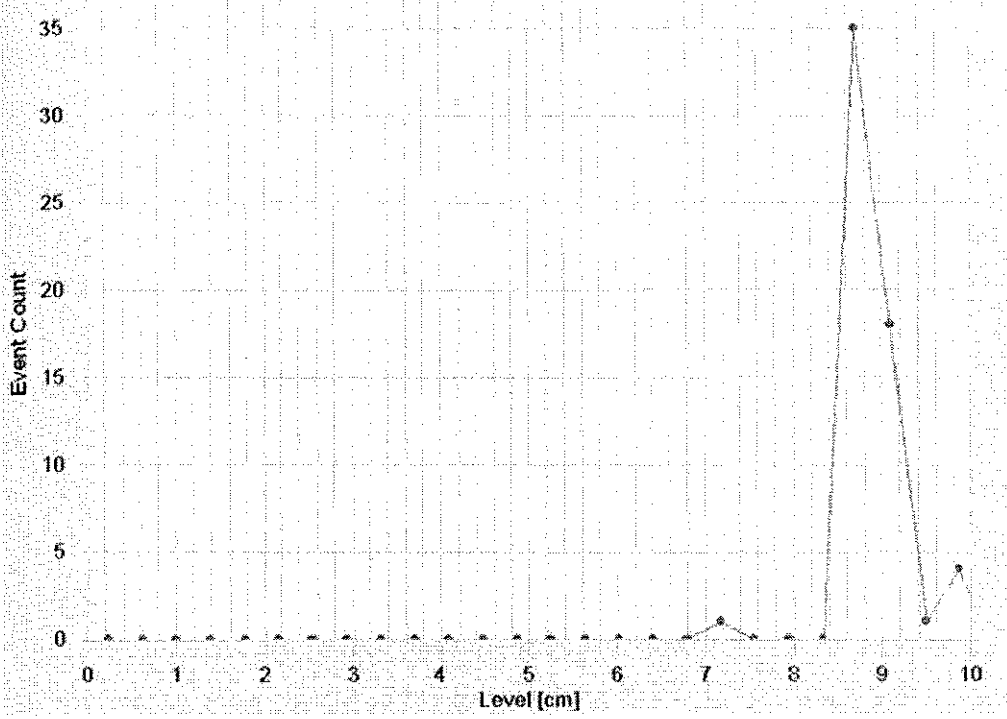
velofaringeal obstrüksiyon (VFO), 4-10 cm arasındaki obstrüksiyonlar dil kökü obstrüksiyonu (DKO), hem 0-4 cm. hem de 4-10 cm.'deki obstrüksiyonlar ise mikst obstrüksiyon şeklinde tanımlanır ( 422, 423, 424). VFO ile DKO'larının toplamı, toplam Rhinosleep obstrüksiyon sayısını verir. Resim 3.7'de VFO, Resim 3.8'de DKO ve Resim 3.9'da mikst obstrüksiyonu gösteren grafikler görülmektedir.



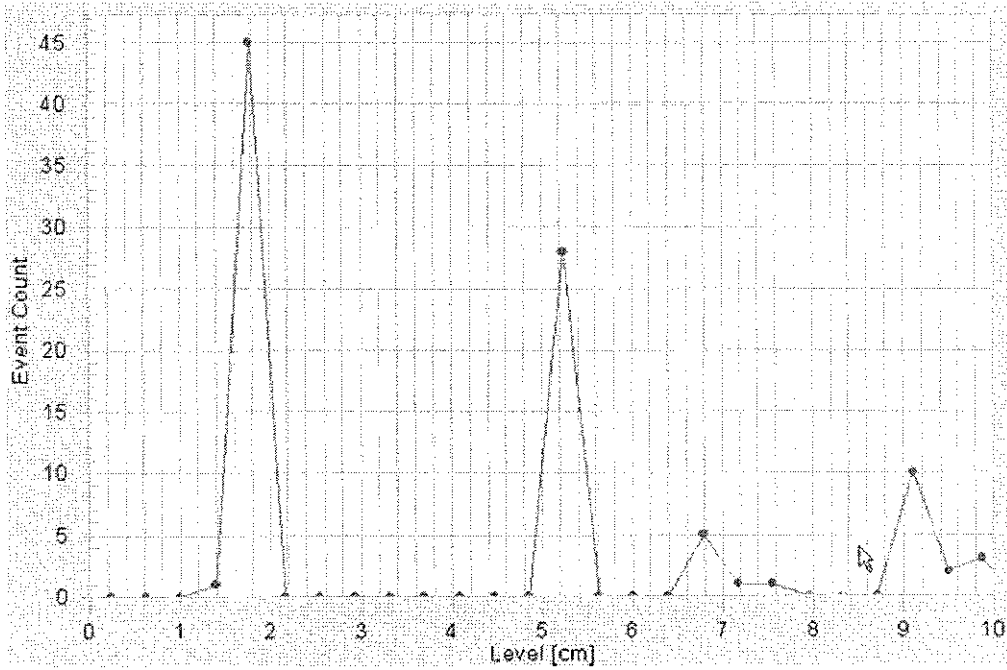
Resim 3.6 Rhinosleep çalışma prensibi.



Resim 3.7 Rhinosleep ile saptanan VFO.



Resim 3.8 Rhinosleep ile saptanan DKO.



Resim 3.9 Rhinosleep ile saptanan mikst obstrüksiyon

## Polisomnografi

PSG kayıtları Embla SX Proxy (16 kanallı) cihazıyla tam gece

spontan uykuda yapıldı. Bu konuda eğitim almış bir araştırmacı tüm kayıtları gözden geçirerek uygunluğu kontrol etti. En az 5 saat iyi kalitede uyku çalışmaya dâhil etme kriterleri arasında tutuldu.

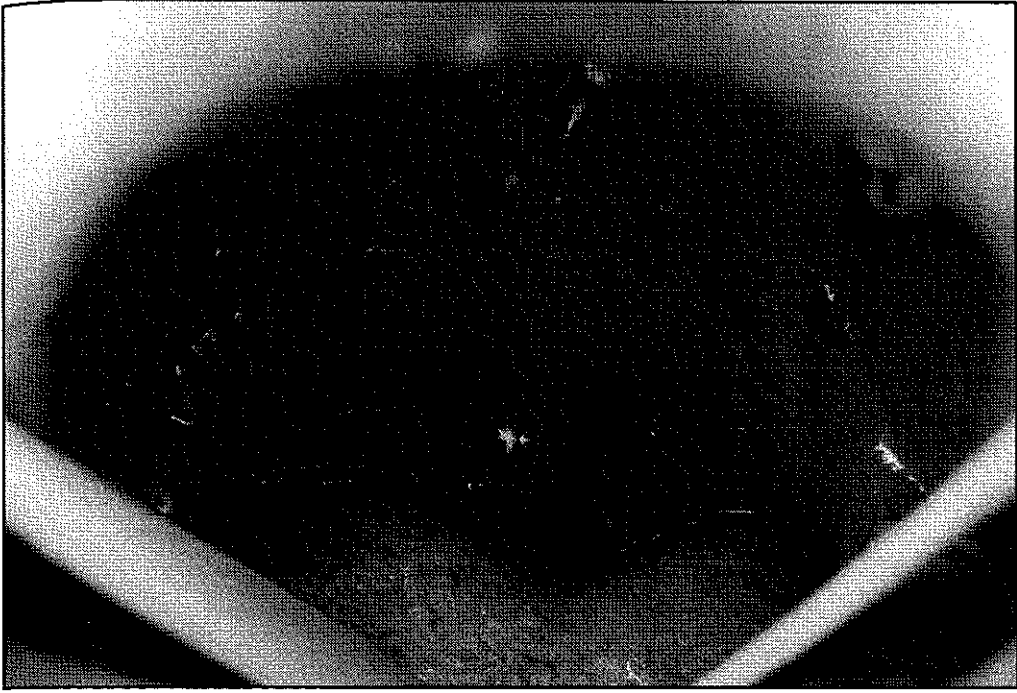
### **Cerrahî Teknik**

Intra-trakeal genel-anestezi altında, önce bilateral tonsillektomi, posterior plikalar korunarak uygulandı. Anterior tonsil plikaları tonsillektomi ile beraber rezeke edildi. Operasyon sırasında palatoglossus ve palatofaringeus, tensor veli palatini kaslarının mümkün olduğunca korunmasına dikkate edildi. Ön plika rezeksiyon çizgisi, yukarıda yumuşak damağın posterior kenarından yaklaşık 8-10 mm önünde kalacak şekilde geçen horizontal hat ile birleştirildi. Vertikal ve horizontal insizyonlar arasında yaklaşık 90° açılar oluşturuldu ve köşeler yuvarlak bırakılmadı. Palatal insizyon yumuşak damağın serbest kenarından yaklaşık 1,5 cm üstünden yapıldı ve yumuşak damak, uvulanın köküyle beraber rezeke edildi. Hemostaz için standart bipolar elektrokoter kullanıldı. Daha sonra arka plika öne doğru çekildi ve ön plikaya dikilerek tonsiller fossa kapatıldı. Uzun sürede emilebilen dikiş ile (4/0 vikrill) kesi yerleri kapatıldı (Resim 3.9, Resim 3.10, Resim 3.11).

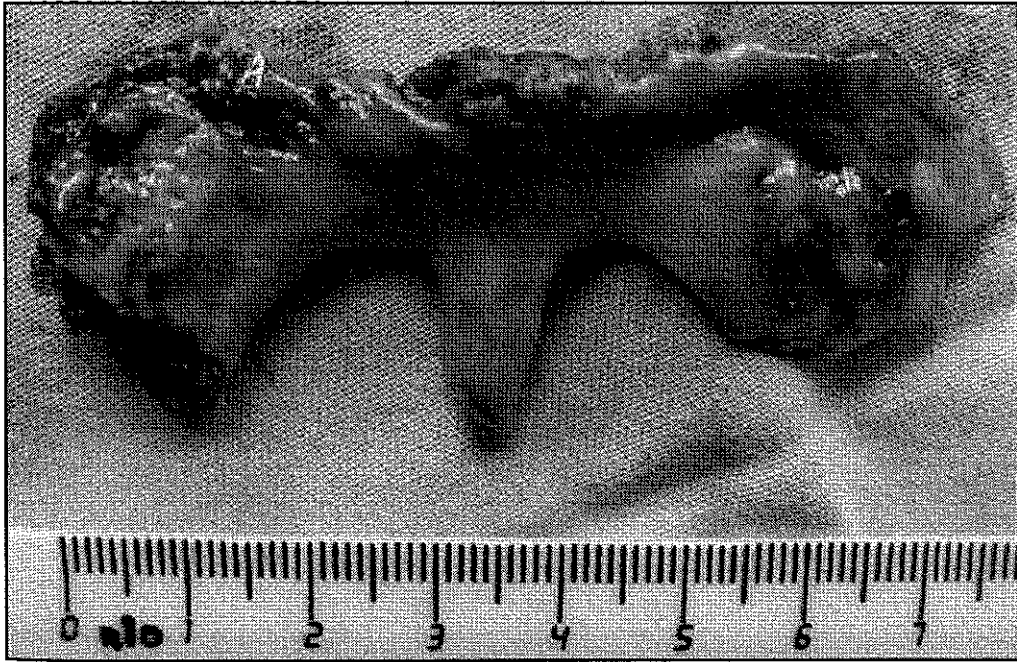
### **İstatistiksel Analiz**

Operasyon sonrası başarılı ve başarısız hastaların retropalatal, retroglossal ve toplam Rhinosleep değerleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Başarılı sonuç elde edilen hastalar, başarısız olunan hastalarının AHI'leri arasındaki farkı test etmek için Student-T testi kullanıldı. Operasyon öncesi VFO, DKO, Epworth uykusuzluk skalaları ve minimum arteriyal oksijen saturasyonları için Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı.

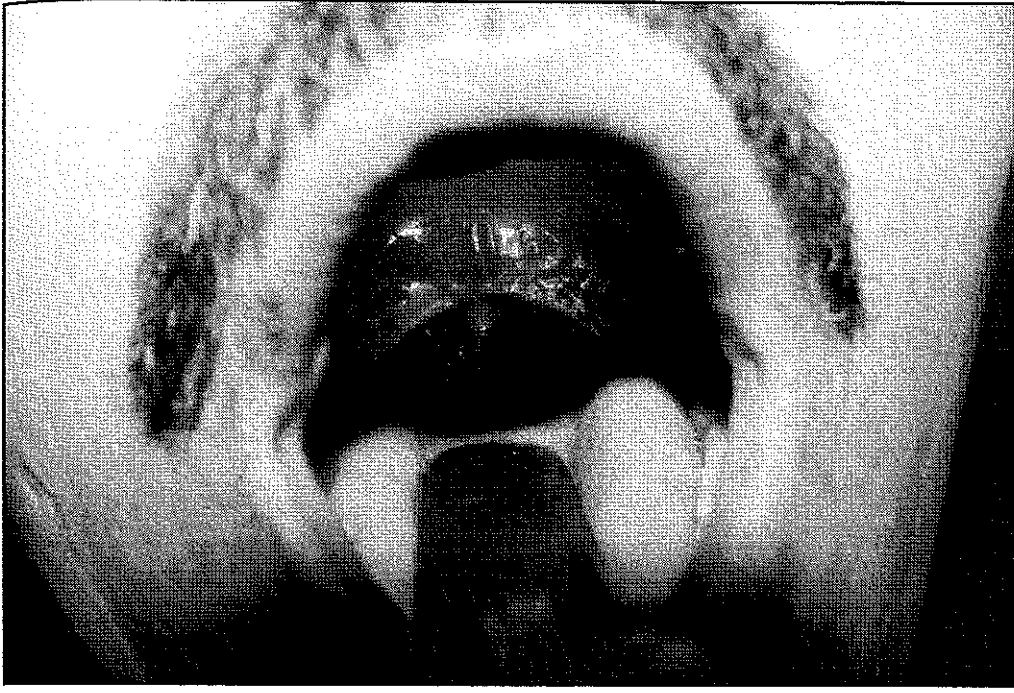
İstatistiksel analizler SPSS for Windows, version 11.5 programının yardımıyla yapılmıştır. P değerlerinin 0.05 veya 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Resim 3.10 UPPP uygulanacak hastanın oral kavitesinin preoperatif görünümü



Resim 3.11 UPPP sırasında rezekte edilen ameliyat specimeni.



Resim 3.12 UPPP sonrası 30. günde orofarinksin görünümü.



Resim 3.13 Resim 3.11'in yakından görünümü.

#### 4. BULGULAR

Hastaların %13,3'ünde ağır, %53,3'ünde orta ve %33,3'ünde hafif derecede OSAS mevcuttu. Preoperatif Rhinosleep tetkiklerinde ortalama 294,06 ( $\pm 228,69$ ) adet obstrüksiyon tespit edildi. Kabul ettiğimiz objektif kriterlere göre 15 hastanın 8 (%53,3)'inde UPPP'de başarı elde ettik. Hastalarımızın postoperatif dönemde %40'ında düzelme, %40'ında hafif, %6,6'sında orta, %13,3'ünde ise ağır OSAS tespit edildi.

Başarılı olunan hastaların ve başarısız olunan hastaların preoperatif ve postoperatif AHI, Rhinosleep ve minimum arteriyal oksijen saturasyonları Tablo 4.1'de verilmiştir.

UPPP'nin başarılı ve başarısız olduğu hastaların Rhinosleep ile elde edilen operasyon öncesi ve sonrası DKO arasında ( $p=0,001$  ve  $p=0,009$ ) ve operasyon sonrası başarılı ve başarısız grupların toplam Rhinosleep değerleri arasında anlamlı fark saptandı ( $0,009$ ). Ayrıca, operasyon öncesi toplam Rhinosleep, VFO ve Epworth uykululuk skalası ile elde edilen değerler ile operasyon sonrası yine aynı testlerden elde edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Sırasıyla;  $p=0,002$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,003$ ). Operasyon öncesi ve sonrası DKO'lar arasında ise bir fark elde edilememiştir ( $p=0,087$ ).

Özellik	Başarılı Grup	SS	Başarısız Grup	SS
Operasyon Öncesi Rhinosleep (Toplam)	249,00	228,64	345,57	235,05
Operasyon Sonrası Rhinosleep (Toplam)	71,75	47,00	233,71	155,37
Operasyon Öncesi VFO	162,13	174,53	25,86	50,17
Operasyon Sonrası VFO	22,75	23,33	15,29	20,63
Operasyon Öncesi DKO	53,88	48,00	319,71	198,12
Operasyon Sonrası DKO	50,13	43,03	251,71	164,65
Operasyon Öncesi Minimum O2	81,38	8,83	67,71	6,95
Operasyon Sonrası Minimum O2	90,25	3,49	79,14	4,78

Tablo 4.1 Başarılı ve başarısız hastaların operasyon öncesi ve sonrası ortalama değerleri.

## 5. TARTIŞMA

OSAS hastalarında cerrahî tedavi düşünöldüğü zaman, üst solunum yollarındaki obstrüksiyon yerini belirlemek çok önemlidir. Bu sayede hastaya yapacağımız en uygun cerrahî teknik başarılı bir şekilde seçilebilir. Çeşitli araştırmalarda UPPP'nin başarısını preoperatif olarak tahmin etmede kullanılmış metotlar sunulmuştur. Ancak, hiçbiri önceden UPPP'nin başarısını tam olarak tahmin edememektedir. Rhinosleep, Faber ve et al (422) tarafından ilk kez 2001 yılında tanımlanmış; tekrarlanılabilirliği (422), güvenilirliği (422), MRI (422, 423), sleep nazendoskopi (425) ve basınç ölçümleriyle (422) olan korelasyonu başarılı bir şekilde gösterilmiştir.

Çalışmamızda OSAS tedavisinde UPPP için elde ettiğimiz %53,2'lik başarı oranı, literatürle uyumludur. Başarılı ve başarısız olgular arasında Rhinosleep ile elde edilen DKO değerlerinde hem operasyon öncesinde hem de operasyon sonrasında anlamlı bir fark vardır. UPPP'nin sadece VFO'ları ortadan kaldıracabileceği düşünöldüğünde DKO'larının operasyon sonrası da devam etmesi beklenen bir durumdur. Toplam Rhinosleep değerleri göz önüne alındığı zaman hastalarda operasyon öncesi bir farkın olmaması, buna karşılık operasyon sonrası hastalar arasında anlamlı bir farkın olması, UPPP'nin VFO sayılarındaki azaltıcı etkisini göstermektedir. Yine tüm hastalarda operasyon öncesi ve sonrası toplam Rhinosleep obstrüksiyonu, VFO ve Epworth uykululuk skalalarında anlamlı bir farkın olması ve DKO'ları arasında bir farkın olmaması da DKO varlığının UPPP başarısızlığını önceden tahmin etmede önemli bir faktör olduğunu ortaya çıkarmaktadır.

Bizim çalışmamızda yine Rhinosleep ile retroglossal obstrüksiyonu (DKO) daha ön plânda olan UPPP sonrası yeterli başarıyı elde edemediğimiz hastaların, preoperatif Rhinosleep testlerinde DKO sayılarıyla, tedaviye cevap veren hastaların preoperatif DKO sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın olması preoperatif olarak Rhinosleep testi ile DKO saptanan hastalarda UPPP'nin başarı şansının düşük olduğunu göstermektedir.



## SONUÇ

Çalışmamız UPPP öncesi ve sonrası Rhinosleep değerlerini karşılaştıran ve UPPP'nin başarısını önceden tahmin etmede Rhinosleep'in rolünü araştıran literatürdeki ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

OSAS'lı hastalarda cerrahî plânlanıyorsa, preoperatif olarak yapılan Rhinosleep tetkiki tercih edilecek cerrahî yöntemi belirlemek için önemli ipuçları (obstrüksiyon retropalatal mı yoksa retrofaringeal mı?) vermektedir. Rhinosleep'te sadece retropalatal obstrüksiyonu olan hastalarda UPPP, retroglossal obstrüksiyonu olan hastalarda ise dil köküne yönelik cerrahî yöntemlerin tercih edilmesinin gerekliliği sonucu ortaya çıkmaktadır.

## ÖZET

1837'de Charles Dickens'in "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserinde tanımladığı aşırı kilolu ve uyuklu çocuktan esinlenerek 1918'de Sir Wiliam Osler'in kilolu ve aşırı uyuklu hastalarına "pickwickian" ismini takmasından ancak 58 yıl sonra, 1976'da Guilleminault objektif kriterlerini tanımlayarak obstrüktif sleep apne sendromunu (OSAS) tıp literatürüne sokmuştur. 1980'li yılların başına kadar OSAS'ın efektif tedavisi olarak sadece trakeostomi uygulanmıştır. Bu dönemlerde trakeostominin, OSAS'ın tedavisinde gerçekten etkili bir yöntem olduğu görülmüş ancak hastalara kabul ettirmekte zorlanıldığı ve yüksek morbiditeye sahip olduğu için trakeostomiye alternatif tedavi yöntemi arayışları başlamıştır.

OSAS'ın cerrahi tedavisi olarak en çok uygulanan UPPP ilk kez Fujita (16) tarafından OSAS'lı hastalara uygulanmış ve sonuçları yayınlanmıştır. Buna karşılık yapılan araştırmalarda, OSAS hastalarında UPPP'nin %41 oranında başarılı olduğu, özellikle dil kökü obstrüksiyonu olan vakalarda bu oranın %6'ya kadar düştüğü saptanmıştır.

Cerrahi öncesi obstrüksiyon yerini gösteren metotlar preoperatif değerlendirmeyi kolaylaştırmakta ve uygulanacak operasyonun seçilmesine ve operasyon başarısını önceden tahmin etmeye yardımcı olabilmektedir. Bu amaçla tanımlanan ve kullanılan metotlar arasında Müller Manevrası, sefalometrik analizler, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, fluros kopi ve basınç ölçümleri vardır. Ancak bugün preoperatif obstrüksiyon(ların) yerini tam olarak saptayabilen ideal bir metot yoktur.

Çalışmamızın amacı, OSAS tanısı alan ve UPPP operasyonu uygulanmasına karar verilen hastaların preoperatif ve postoperatif Flekstüp Reflektometri (Rhinosleep) sonuçlarını karşılaştırarak preoperatif olarak flekstüp reflektometrinin verdiği bilgilerin UPPP'nin başarısını önceden tahmin etmedeki yerini ve başarısız vakalardaki flekstüp reflektometri değerlerinin farklılığını araştırmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** OSAS, UPPP, Rhinosleep, flekstüp reflektometri, obstrüksiyon bölgesinin belirlenmesi.

## KAYNAKLAR

1. MacNish R. The Philosophy of Sleep. New York, NY: D Appleton & Co; 1834.
2. Hobson J. Sleep. New York, NY: Scientific American Library; 1989.
3. Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. J Psychol Neurol. 1930;40:160-179.
4. Harvey EN, Loomis AL, Hobart GA. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. Science. 1937;85:443-444.
5. Davis H, Davis PA, Loomis AL, et al. Changes in human brain potentials during the onset of sleep. Science. 1937;86:448-450.
6. Davis H, Davis PA, Loomis AL, et al. Human brain potentials during the onset of sleep. J Neurophysiol. 1938;1:24-38.
7. Blake H, Gerard RW. Brain potentials during sleep. Am J Physiol. 1937;119:692-703.
8. Blake H, Gerard RW, Kleitman N. Factors influencing brain potentials during sleep. J Neurophysiol. 1939;2:48-60.
9. Magoun HW. An ascending reticular activating system in the brain stem. Harvey Lect. 1951-1952;Series 47:53-71.
10. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science. 1953;118:273-274.
11. Aserinsky E, Kleitman N. Two types of ocular motility occurring in sleep. J Appl Physiol. 1955;8:11-18.
12. Jouvet M. Recherches sur les structures nerveuses et les mecanismes responsales des differentes phases du sommeil physiologique. Arch Ital Biol. 1962;100:125-206.
13. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Poigraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory manifestations of the Pickwick Syndrome. Brain Res. 1965;2:167-186.
14. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. Annu Rev Med. 1976;27:465-84.
15. Kuhlo W, Doll E, Franck MC. Successful management of Pickwickian

- syndrome using long-term tracheostomy. *Dtsch Med Wochenschr.* 1969 Jun 13;94(24):1286-90.
16. Fujita S, Conway W, Zorick F, et al. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981; 89:923-934.
  17. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-865.
  18. Guilleminault C, Stoohs R. Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995;4(S1):117-24.
  19. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG. Remission of severe obesity-hypoventilation syndrome after short-term treatment during sleep with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:177-81.
  20. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156-77.
  21. Isono S, Shimada A, Tanaka A, Tagaito Y, Utsugi M, Konno A, et al. Efficacy of endoscopic static pressure/area assessment of the passive pharynx in predicting uvulopalatopharyngoplasty outcomes. *Laryngoscope* 1999;109:769-74.
  22. Sanders MH, Moore SE, Eveslage J. CPAP via nasal mask: a treatment for occlusive sleep apnea. *Chest* 1983;83:144-5.
  23. Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Soderro J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990;97:33-8.
  24. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887-95.

25. Series F, Marc I. Efficacy of automatic continuous positive airway pressure therapy that uses an estimated required pressure in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127(8 Pt 1):588-95.
26. Crumley RL, Stein M, Gamsu G, Golden J, Dermon S. Determination of obstructive site in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1987;97(3 Pt 1):301-8.
27. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:355-60.
28. Rojewski TE, Schuller DE, Clark RW, Schmidt HS, Potts RE. Videoendoscopic determination of the mechanism of obstruction in obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;
29. Rechtschaffen A, Kales A, eds. *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, Calif: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
30. Carskadon MA. Determinants of daytime sleepiness: adolescent development, extended and restricted nocturnal sleep [dissertation]. Stanford, Calif: Stanford University; 1979.
31. Ellingson RJ. Development of sleep spindle bursts during the first year of life. *Sleep*. 1982;5:39-46.
32. Aserinsky E. The maximal capacity for sleep: rapid eye movement density as an index of sleep satiety. *Biol Psychiatry*. 1969;1:147-159.
33. Chase MH. Synaptic mechanisms and circuitry involved in motoneuron control during sleep. *Int Rev Neurobiol*. 1983;24:213-258.
34. Czeisler CA, Zimmerman JC, Ronda JM, et al. Timing of REM sleep is coupled to the circadian rhythm of body temperature in man. *Sleep*. 1980;2:329-346.
35. Zulley J. Distribution of REM sleep in entrained 24 hour and free-running sleep-wake cycles. *Sleep*. 1980;2:377-389.

36. Weitzman ED, Czeisler CA, Zimmerman JC, et al. Timing of REM and stages 3 + 4 sleep during temporal isolation in man. *Sleep*. 1980;2:391-407.
37. Karacan I, Moore CA. Genetics and human sleep. *Psychiatr Ann*. 1979;9:11-23.
38. Association of Sleep Disorders Centers, Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee; HP Roffwarg, Chairman. *Sleep*. 1979;2:1-137.
39. Diagnostic Classification Steering Committee; MJ Thorpy, Chairman. *International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1990.
40. American Sleep Disorders Association. *International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual*. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997.
41. Hauri PJ, Fischer J. Persistent psychophysiological (learned) insomnia. *Sleep*. 1986;9:38-53.
42. Reynolds CF, Taska LS, Sewitch DE, et al. Persistent psychophysiological insomnia: preliminary research diagnostic criteria and EEG sleep data. *Am J Psychiatry*. 1984;141:804-805.
43. Beutler LE, Thornby JL, Karacan I. Psychological variables in the diagnosis of insomnia. In: Williams RL, Karacan I, eds. *Sleep Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York, NY: John Wiley; 1978:61-100.
44. Carskadon M, Dement W, Mitler M, et al. Self report versus sleep laboratory findings in 122 drug free subjects with the complaint of chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 1976;133:1382-1388.
45. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology*. 1960;10:868-873.
46. Coccagna G. Restless legs syndrome/periodic leg movements in sleep. In: Thorpy MJ, ed. *Handbook of Sleep Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker; 1990:457-478.
47. Guilleminault C. Narcolepsy and its differential diagnosis. In:

- Guilleminault C, ed. *Sleep and Its Disorders in Children*. New York, NY: Raven Press; 1987:181-194.
48. Mitler MM, Hajdukovic R, Erman M, et al. Narcolepsy. *J Clin Neurophysiol*. 1990;7:93-118.
  49. Reynolds CF, Kupfer DJ, Christianson CL. Multiple sleep latency test findings in Kleine-Levin syndrome. *J Nerv Ment Dis*. 1984;172:41-44.
  50. Takahashi Y. Clinical studies of periodic somnolence: analysis of 28 personal cases. *Psychiatr Neurol (Jpn)*. 1965;10:853-889.
  51. Billiard M. Other hypersomnias. In: Thorpy MJ, ed. *Handbook of Sleep Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker; 1990:353-371.
  52. Poirier G, Montplaisir J, Lebrun A, et al. HLA antigens in narcolepsy and idiopathic hypersomnolence. *Sleep*. 1986;9:153-158.
  53. Guilleminault C, Faull KM, Miles L, et al. Posttraumatic excessive daytime sleepiness: a review of 20 patients. *Neurology*. 1980;33:1584-1589.
  54. Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. Obstructive sleep apnea in infants and children. *J Pediatr*. 1982;100:31-40.
  55. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1989:552-558.
  56. Guilleminault C, Kowall J. Central sleep apnea in adults. In: Thorpy MJ, ed. *Handbook of Sleep Disorders*. New York, NY: Marcel Dekker; 1990:337-351.
  57. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Nino-Murcia G, et al. Central sleep apnea and partial obstruction of the airway. *Ann Neurol*. 1987;21:465-469.
  58. Plum F, Leigh RJ. Abnormalities of central mechanisms. In: Hornbein TF, ed. *Regulation of Breathing, II. Vol 17: Lung Biology in Health and Disease*. New York, NY: Marcel Dekker; 1981:989-1067.
  59. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Pathophysiology of sleep apnea. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and*

- Breathing, Vol 21: Lung Biology in Health and Disease. New York, NY: Marcel Dekker; 1984:299-364.
60. Coleman R. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park, Calif: Addison-Wesley; 1982:265-295.
  61. American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22:667-689.
  62. Butkov N. *Atlas of Clinical Polysomnography*. Vol II. Ashland, Ore: Synapse Media Inc; 1996;184-189.
  63. West P, Kryger MH. Sleep and respiration: terminology and methodology. *Clin Chest Med*. 1985 Dec;6(4):691-712.
  64. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999 Apr;32(2):303-31.
  65. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug;152(2):711-6.
  66. Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 2000;4:411-433.
  67. Young T, Peppard PE. Epidemiology of obstructive sleep apnea. In: McNicholas WT, Phillipson EA, editors. *Breathing disorders in sleep*. London: W. B. Saunders; 2002. p. 31-43.
  68. Pack A, Maislin G. Who should get treated for sleep apnea? *Ann Intern Med* 2001;134:1065-1067.
  69. Baumel M, Maislin G, Pack A. Population and occupational screening for obstructive sleep apnea: are we there yet? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:9-14.
  70. Wright J, Sheldon T. Sleep apnoea and its impact on public health. *Thorax* 1998;53:410-413.
  71. Stradling JR, Davies RJO. Sleep apnoea and hypertension: what a



- mess. *Sleep* 1997;20:789-793.
72. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19:388-397.
  73. Young TB, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-706.
  74. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Hedner J, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis. *Sleep* 1993;16:S3-S5.
  75. Kripke DF, Ancoli-Istael S, Klauber MR, Wingard DL, Mason WJ, Mullaney DJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997;20:65-76.
  76. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
  77. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.
  78. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.
  79. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
  80. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-1085.
  81. Redline S, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Millman RP, Millman RP. Studies in the genetics of obstructive sleep apnea:

- familial aggregation of symptoms associated with sleep-related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:440-444.
82. Davies RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996;51:S65-S70.
  83. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men: an epidemiological study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:571-576.
  84. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46: 85-90.
  85. Loube DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self reported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. *Chest* 1996;109:885-889.
  86. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behavior in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68:360-366.
  87. Teculescu DB, Caillier I, Perrin P, Rebstock E, Rauch A. Snoring in French preschool children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:239-244.
  88. Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Ossola E, Moscatelli D, Calori G, Nespoli L, Ferini-Strambi L. Habitual snoring among children aged 3 to 6 years: an epidemiologic study with objective measurement of snoring and oxygen saturation. *Sleep* 1998;21:S51.
  89. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. *Chest* 1995;107: 963-966.
  90. Quan SF, Enright PL, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Fregosi RF. Prevalence of obstructive sleep apnea in children: preliminary report of the Tucson Children Assessment of Sleep Apnea Study (TuCASA). *Sleep* 2000;23:A195.
  91. Quan SF, Pernisco N, Morgan WJ. Prevalence of sleep disturbances and snoring in children ages 3-14 years. *Sleep* 1999;22:S185.
  92. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE, Auerbach SAA, Corwin MJ. Sleep-disordered breathing in

- 5-year-old children: correlates and association with problem behaviors. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:A299.
93. Corbo Giuseppe M, Fuciarelli F, De Benedetto F. Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking. *Br Med J* 1989;299:1491-1494.
  94. Rosen CL, Russo LJ, Arnold JL, DiFiore JM, Surovec SA, Redline S. Prevalence of key clinical features of sleep-disordered breathing in a community-based sample of 8-10 year old US children. *Sleep* 2000;23:A194.
  95. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1527-1532.
  96. Redline S, Larkin E, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G, O'Malia B, Morton S. Incidence of sleep disordered breathing (SDB) in a population-based sample. *Sleep* 2001;24:511.
  97. Bosma J. Deglutition: pharyngeal stage. *Physiol Rev.* 1957;37: 275-300.
  98. Doty R. Neural organization of deglutition. In: Cole CF, ed. *Handbook of Physiology. Section 6 : Alimentary Canal. Vol 4.* Washington, DC: American Physiological Society; 1968:1861-1902.
  99. Nishino T, Hiraga K. Coordination of swallowing and respiration in unconscious subjects. *J Appl Physiol.* 1991;70:988-993.
  100. Shelton RL Jr, Bosma JF, Sheets BV. Tongue, hyoid and larynx displacement in swallow and phonation. *J Appl Physiol.* 1960;15:283-288.
  101. Shelton RL Jr, Bosma JF. Maintenance of the pharyngeal airway. *J Appl Physiol.* 1962;17:209-214.
  102. Wilson SL, Thach BT, Brouillette RT, et al. Coordination of breathing and swallowing in human infants. *J Appl Physiol.* 1981;50:851-858.
  103. Safar P, Escarraga LA, Chang F. Upper airway obstruction in the unconscious patient. *J Appl Physiol.* 1959;14:760-764.
  104. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the

- Pickwickian syndrome. *Brain Res.* 1986;2:167-186.
105. Fouke JM, Teeter JP, Strohl KP. Pressure-volume behaviour of the upper airway. *J Appl Physiol.* 1986;61:912-918.
  106. Strohl KP, Fouke JM. Dilating forces on the upper airway in anaesthetized dogs. *J Appl Physiol.* 1985;58:452-458.
  107. Van Lunteren E, Strohl KP. Striated muscles of the upper airways. In Mathew OP, Sant'Ambrogio G, eds. *Respiratory Function of the Upper Airway.* New York, NY: Marcel Dekker; 1988:87-123.
  108. Launois SH, Feroah TR, Campbell WN, et al. Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:71-94.
  109. Anch AM, Remmers JE, Sauerland EK, et al. Oropharyngeal patency during waking and sleep in the Pickwickian syndrome: electromyographic activity of the tensor veli palatini. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1981;21:317-330.
  110. Hairston LE, Sauerland EK. Electromyography of the human palate: discharge patterns of the levator and tensor veli palatini. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1981;21:287-297.
  111. Launois SH, Remsburg S, Yang WJ, et al. Relationship between velopharyngeal dimensions and palatal EMG during progressive hypercapnia. *J Appl Physiol.* 1996;80:478-485.
  112. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, et al. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol.* 1978;44:931-938.
  113. Sauerland EK, Harper RM. The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle. *Exp Neurol.* 1976;51:160-170.
  114. Van de Graaff WB, Gottfried SB, Mitra J, et al. Respiratory function of hyoid muscles and hyoid arch. *J Appl Physiol.* 1984;57:197-214.
  115. Roberts JL, Reed WR, Thach BT. Pharyngeal airway-stabilizing function of sternohyoid and sternothyroid muscles in the rabbit. *J Appl Physiol.* 1984;57:1790-1795.
  116. Rothstein RJ, Narce SL, Borowiecki B De, et al. Respiratory-related

- activity of upper airway muscles in anesthetized rabbit. *J Appl Physiol.* 1983;55:1830-1836.
117. Kuna ST, Vanoye CR. Mechanical effects of pharyngeal constrictor activation on pharyngeal airway function. *J Appl Physiol.* 1999;86:411-417.
  118. Hudgel DW, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest wall inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1990;69:443-450.
  119. Kuna ST, Smickley JS. Superior pharyngeal constrictor activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:874-880.
  120. Kuna ST, Smickley JS, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in normal human adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155:1991-1999.
  121. Kuna ST, Vanoye CR. Respiratory-related pharyngeal constrictor muscle activity in decerebrate cats. *J Appl Physiol.* 1997;83:1588-1594.
  122. Morrison DL, Launois SH, Isono S, et al. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:606-611.
  123. Lugaresi E, Cocagna G, Cirignotta P. Polygraphic and cineradiographic aspects of obstructive apneas occurring during sleep: physiopathological implication. In: Euler C von, Lagercrantz H, eds. *Central Nervous Control Mechanisms in Breathing.* Oxford, England: Pergamon Press; 1979:495-501.
  124. Skatrud JB, Dempsey JA. Airway resistance and respiratory muscle function in snorers during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 1985;59:328-335.
  125. Stoohs R, Guilleminault C. Snoring during NREM sleep: respiratory timing, esophageal pressure and EEG arousal. *Respir Physiol.* 1991;85:151-167.
  126. Brouillette RT, Thach BT. A neuromuscular mechanism maintaining extrathoracic airway patency. *J Appl Physiol.* 1979;46:772-779.

127. Isono S, Morrison DL, Launois SH, et al. Static mechanics of the velopharynx of patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1993;75:148-154.
128. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in snorers. *J Appl Physiol.* 1984;57:528-535.
129. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1984;57:520-527.
130. Isono S, Feroah TR, Hajduk EA, et al. Interaction of cross-sectional area, driving pressure, and airflow of passive velopharynx. *J Appl Physiol.* 1997;83:851-859.
131. Reed WR, Roberts JL, Thach BT. Factors influencing regional patency and configuration of the human infant upper airway. *J Appl Physiol.* 1985;58:635-644.
132. Menon AP, Schefft GL, Thach BT. Frequency and significance of swallowing during prolonged apnea in infants. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:969-973.
133. Roberts JL, Reed WR, Mathew OP, et al. Assessment of pharyngeal airway stability in normal and micrognathic infants. *J Appl Physiol.* 1985;58:190-199.
134. Morikawa S, Safar P, DeCarlo J. Influence of the head-jaw position upon upper airway patency. *Anesthesiology.* 1981;22:265-270.
135. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Dis.* 1984;130:175-178.
136. Rowley JA, Permutt S, Willey S, et al. Effect of tracheal and tongue displacement on upper airway airflow dynamics. *J Appl Physiol.* 1996;80:2171-2178.
137. Thut DC, Schwartz AR, Roach D, et al. Tracheal and neck position influence upper airway airflow dynamics by altering airway length. *J Appl Physiol.* 1993;75:2084-2090.
138. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol.* 1988;65:2124-2131.
139. Koenig JS, Thach BT. Effects of mass loading on the upper airway.

- J Appl Physiol. 1988;64:2294-2299.
140. Faber CE, Hilberg O, Jensen FT, Norregaard O and Grymer L. Flextube reflectometry for determination of sites of upper airway narrowing in sleeping obstructive sleep apnoea patient. *Respiratory Medicine* 2001;95:639-648.
  141. Scharf MB, Cohen AP. Diagnostic and treatment implications of nasal obstruction in snoring and obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:279-90.
  142. Tarabichi M, Fanous N. Finite element analysis of airflow in the nasal valve. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119:638-42.
  143. Schlosser RJ, Park SS. Functional nasal surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32: 37-51.
  144. Haight JSJ, Cole P. The site and function of the nasal valve. *Laryngoscope* 1983;93:49-55.
  145. Bridger GP, Proctor DF. Maximum nasal inspiratory flow and nasal resistance. *Ann Otolaryngology* 1970;79:481-8.
  146. Bruintjes TD, vanOlhen AF, Hillen B. Electromyography of the human nasal muscles. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1996;253:464-9.
  147. Olsen KD, Kern EB. Nasal influences on snoring and obstructive sleep apnea. *Mayo ClinProc* 1990;65:1095-105.
  148. White DP, Cadieux RJ, Lombard RM. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:972-5.
  149. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1995;105:175-7.
  150. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:1500-4.
  151. Anch AM, Remmers JE, Bunce H. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1982;53:1158-63.
  152. Metes A, Ohki M, Cole P, Haight JS, Hoffstein V. Snoring, apnea and nasal resistance in men and women. *J Otolaryngol* 1991;20:57-

61.

153. Williams AJ, Santiago S. The nose and obstructive sleep apnea [editorial]. *Chest* 1993;104:993a.
154. Cole P, Haight JS. Mechanisms of nasal obstruction in sleep. *Laryngoscope* 1984;94 (12 Pt 1):1557-9.
155. Atkins M, Tasker V, Clayton N, Stone P, Woodcock A. Nasal resistance in obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;105:1133-5.
156. DeVito A, Berrettini S, Carabelli A, et al. The importance of nasal resistance in obstructive sleep apnea syndrome: a study with positional rhinomanometry. *Sleep Breath* 2001;5:3-11.
157. Badr MS. Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep. *Clin Chest Med* 1998;19:21-32.
158. Lavie P, Rubin AE. Effects of nasal obstruction on respiration in sleep: evidence of inheritability of sleep apnea proneness. *Acta Otolaryngol* 1984;97:127-30.
159. Rochester DF, Braun NT. The diaphragm and dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1979;119: 77-80.
160. Woodson BT, Garancis JC, Toohill RJ. Histopathologic changes in snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1991;101(12 Pt 1):1318-22.
161. Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing: a view at the beginning of the new millenium. *Dent Clin N Am* 2001;45:643-56.
162. Meurice JC, Marc I, Carrier G. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:255-9.
163. Strohl KP, O'Cain CF, Slutsky AS. Alae nasi activation and nasal resistance in healthysubjects. *J Appl Physiol* 1982;52:1432-7.
164. McNicholas WT, Coffey M, Boyle T. Effects of nasal airflow on breathing during sleep in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:620-3.
165. Woodson BT. Predicting which patients will benefit from surgery for obstructive sleep apnea: the ENT exam. *Ear Nose Throat J* 1999;78:792-5,798-800.



166. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1997;82:1319-1326.
167. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2002;347:498-504
168. Smith PL, Wise RA, Gold AR, et al. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1988;64:789-795.
169. Schwartz AR, Smith PL, Gold AR, et al. Induction of upper airway occlusion in sleeping normal humans. *J Appl Physiol.* 1988;64:535-542.
170. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. The influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1991;70:2574-2581.
171. Bonora M, Shields GI, Knuth SL, et al. Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis.* 1984;130:156-161.
172. Bonora M, St John WM, Bledsoe TA. Differential elevation by protriptyline and depression by diazepam of upper airway respiratory motor activity. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:41-45.
173. Hwang JC, St John WM, Barlett D Jr. Afferent pathways for hypoglossal and phrenic responses to changes in upper airway pressure. *Respir Physiol.* 1984;55:341-354.
174. Krol RC, Knuth SL, Barlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1984;129:247-250.
175. Leiter JC, Knuth SL, Bartlett D Jr. The effect of sleep deprivation on activity of the genioglossus muscle in man. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:1242-1245.
176. Leiter JC, Knuth SL, Krol RC, et al. The effect of diazepam on genioglossal muscle activity in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:216-219.
177. Nishino T, Shirahata M, Yonezawa T, et al. Comparison of changes

- in the hypoglossal and the phrenic nerve activity in response to increasing depth of anesthesia in cats. *Anesthesiology*. 1984;60:19-24.
178. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Genioglossus muscle responses to upper airway pressure changes: afferent pathways. *J Appl Physiol*. 1982;52:445-450.
  179. Kuna ST. Inhibition of inspiratory upper airway motoneuron activity by phasic feedback. *J Appl Physiol*. 1986;60:1373-1379.
  180. Van Lunteren E, Strohl KP, Parker DM, et al. Phasic volume-related feedback on upper airway muscle activity. *J Appl Physiol*. 1984;56:730-736.
  181. Van Lunteren E, Van de Graaff WB, Parker DM, et al. Nasal and laryngeal reflex responses to negative upper airway pressure. *J Appl Physiol*. 1984;56:746-752.
  182. Mathew OP. Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. *J Appl Physiol*. 1984;56:500-505.
  183. Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on genioglossus muscle respiratory activity. *J Appl Physiol*. 1982;52:438-444.
  184. Horner RL, Innes JA, Holden HB, et al. Afferent pathways for pharyngeal dilator reflex to negative pressure in man: a study using upper airway anesthesia. *J Physiol (Lond)*. 1991;436:31-44.
  185. Hwang J, St. John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol*. 1983;55:785-792.
  186. Thach BT, Schefft GL, Pickens DL, et al. Influence of upper airway negative pressure reflex on response to airway occlusion in sleeping infants. *J Appl Physiol*. 1989;67:749-755.
  187. Onal E, Lopata M, O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J Appl Physiol*. 1981;50:1052-1055.
  188. Onal E, Lopata M, O'Connor T. Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. *Am*

- Rev Respir Dis. 1981;124:215-217.
189. Weiner D, Mitra J, Salamone J, et al. Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. *J Appl Physiol.* 1982;52:530-536.
  190. Fregosi RF, Fuller DD. Respiratory-related control of extrinsic tongue muscle activity. *Respir Physiol.* 1997;110:295-306.
  191. Fuller D, Mateika JH, Fregosi RF. Co-activation of tongue protruder and retractor muscles during chemotherapy stimulation in the rat. *J Physiol.* 1998;507:265-276.
  192. Anch AM, Remmers JE, Bunce H III. Supraglottic airway resistance in normal subjects and patients with occlusive sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1982;53:1158-1163.
  193. Tangel DJ, Mezzanotte WS, Sandberg EJ, et al. The influence of sleep on the activity of tonic postural versus inspiratory phasic muscles in normal men. *J Appl Physiol.* 1992;73:1053-1066.
  194. Pack AI. Changes in respiratory motor activity during rapid eye movement sleep. In: Dempsey JA, Pack AI, eds. *Regulation of Breathing.* New York, NY: Marcel Dekker; 1995:983-1010.
  195. Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, et al. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol.* 1991;71:488-497.
  196. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest.* 1984;85:435-436.
  197. Guilleminault C, Riley R, Powell N. Obstructive sleep apnea and abnormal cephalometric measurements: implications for treatment. *Chest.* 1984;86:793-794.
  198. Harman EM, Wynne JW, Block AJ. The effect of weight loss on sleep-disordered breathing and oxygen desaturation in morbidly obese men. *Chest.* 1982;82:291-294.
  199. Horner RL, Shea SA, McIvor J, et al. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Q J Med.* 1989;72:719-735.
  200. Leiter JC. Upper airway shape: is it important in the pathogenesis of

- obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:894-898.
201. Peiser P, Lavie P, Ovnat A, et al. Sleep apnea syndrome in the morbidly obese as an indication for weight reduction surgery. *Ann Surg*. 1984;199:112-115.
  202. Horner RL, Innes JA, Murphy K, et al. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *J Physiol (Lond)*. 1991;436:15-29.
  203. Kuna ST, Smickley JS. Response of genioglossus muscle activity to nasal airway occlusion in normal sleeping adults. *J Appl Physiol*. 1986;64:347-353.
  204. Leiter JC, Daubenspeck JA. Selective reflex activation of the genioglossus in humans. *J Appl Physiol*. 1990;68:2581-2587.
  205. Van de Touw T, O'Neill N, Brancatsiano A, et al. Respiratory-related activity of soft palate muscles: augmentation by negative upper airway pressure. *J Appl Physiol*. 1994;76:424-431.
  206. Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, et al. Influence of sleep on genioglossal muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:597-605.
  207. McNicholas WT, Coffrey M, McDonnell T, et al. Abnormal respiration during sleep in normal subjects following selective topical oropharyngeal and nasal anesthesia. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1316-1319.
  208. Issa FG, Sullivan CE. Arousal and breathing responses to airway occlusion in healthy sleeping adults. *J Appl Physiol*. 1983;55:1113-1119.
  209. Hudge! DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol*. 1986;61:1403-1409.
  210. Hudge! DW. Palate and hypopharynx--sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1542-1547.
  211. Pedley TJ, Drozeu JM. Aerodynamic theory: Mechanics of breathing, part 1. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of*

Physiology: Respiration. Vol 3. Bethesda, Md: American Physiological Society; 1986:41-54.

212. Wilson TA, Rodarte JR, Butler JP. Wave-speed and viscous flow limitation: mechanics of breathing, part 1. In: Macklem PT, Mead J, eds. Handbook of Physiology: Respiration. Vol 3. Bethesda, Md: American Physiological Society; 1986:55-61.
213. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest. 1992;101:541-549.
214. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, et al. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnea: analysis of pathogenic mechanisms. Eur Respir J. 1994;7:786-805.
215. Shepard JW Jr, Thawley SE. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis. 1990;141:1350-1355.
216. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. Eur Respir J. 1989;2:613-622.
217. Guilleminault C, Mondini S. The complexity of obstructive sleep apnea syndrome: need for multi-diagnostic approaches before considering treatment. Bull Eur Physiopathol Respir. 1983;19:595-599.
218. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DJ. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls: a neuromuscular compensatory mechanism. J Clin Invest. 1992;89:1571-1579.
219. Petrof BJ, Hendricks JC, Pack AI. Does upper airway muscle injury trigger a vicious cycle in obstructive sleep apnea? A hypothesis. Sleep. 1996;19:465-471.
220. Guilleminault C, Stoohs R. The upper airway resistance syndrome. Sleep Res. 1991;20:250.
221. 202. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. A cause of excessive daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. Chest. 1993;104:781-787.

222. Guilleminault C, Stoohs R, Kim Y-D, et al. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med.* 1995;122:493-501.
223. American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual.* Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997:52-58.
224. Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea, I: onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis.* 1985;38:419-425.
225. Feinsilver SH, Hertz G. Respiration during sleep in pregnancy. *Clin Chest Med.* 1992;13:637-644.
226. Charbonneau M, Falcone T, Cosio MG, et al. Obstructive sleep apnea during pregnancy. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:461-463.
227. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993;16:118-122.
228. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep.* 1995;18:158-166.
229. Coverdale SGM, Read DJC, Woolcock AJ, et al. The importance of suspecting sleep apnea as a common cause of excessive daytime sleepiness: further experience from the diagnosis and management of 19 patients. *Aust N Z J Med.* 1980;10:284-288.
230. Buda AJ, Schroeder JS, Guilleminault C. Abnormalities of pulmonary artery wedge pressure in sleep-induced apnea. *Int J Cardiol.* 1981;1:67-74.
231. Yamashiro Y, Kryger MH. Review: sleep in heart failure. *Sleep.* 1993;16:513-523.
232. Guilleminault C, Miles L. Differential diagnosis of obstructive apnea syndrome: the abnormal esophageal reflux and laryngospasm during sleep. *Sleep Res.* 1980;16:410.
233. Krieger J, Laks L, Wilcox I, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci.* 1989;77:407-411.

234. George CF, Nickerson PW, Hanly PJ, et al. Sleep apnoea patients have more automobile accidents. *Lancet*. 1987;2:447.
235. Findley LJ, Unverzadt M, Suratt P. Automobile accidents in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:337-340.
236. Le Bon O, Hoffmann G, Murphy J, De Meirleir K, Cluydts R, Pelc I. How significant are primary sleep disorders and sleepiness in the chronic fatigue syndrome? *Sleep Res Online*. 2000;3(2):43-8.
237. Greenberg GD, Watson RK, Deptula D. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep*. 1987;10:254.
238. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1988;94:1023-1027.
239. Paiva T, Farinha A, Martins A, et al. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med*. 1977;157:1701-1705.
240. Katz I, Stradling J, Slutsky AS, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1228-1231.
241. Davies RJO, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3:509-514.
242. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127:581-587.
243. Jamieson A, Guilleminault C, Partinen M, et al. Obstructive sleep apnea patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep*. 1986;9:469-477.
244. Strohl KP, O'Cain CF, Slutsky AS. Alae nasi activation and nasal resistance in healthysubjects. *J Appl Physiol* 1982;52:1432-7.
245. McNicholas WT, Coffey M, Boyle T. Effects of nasal airflow on breathing during sleep in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:620-3.

246. Woodson BT. Predicting which patients will benefit from surgery for obstructive sleep apnea: the ENT exam. *Ear Nose Throat J* 1999;78:792-5,798-800.
247. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:279-289.
248. Levinson PD, McGarvey ST, Carlisle CC, et al. Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1336-1342.
249. Rajala RM, Partinen M, Sane T, et al. Obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *J Intern Med*. 1991;230:125-129.
250. Phillips B, Cook Y, Schmitt F, et al. Sleep apnea: prevalence of risk factors in the general population. *South Med J*. 1989;82:1090-1092.
251. Bloom JW, Kaltborn WT, Quan SF. Risk factors in the general population for snoring: importance of cigarette smoking and obesity. *Chest*. 1988;93:678-683.
252. Dealberto M-J, Ferber C, Garma L, et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest*. 1994;105:1753-1758.
253. Grunstein R, Wilcox I, Yang T, et al. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes*. 1993;17:533-540.
254. Katz I, Stradling J, Slutsky A, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Med*. 1990;141:1228-1231.
255. Davies RJO, Stradling J. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J*. 1990;3:509-514.
256. National Commission on Sleep Disorders Research. *Wake Up America: A National Sleep Alert*. Vol 1. Washington, DC: National Commission on Sleep Disorders Research; 1993.
257. Wilhoit SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women: a comparison with men and with post-menopausal women. *Chest*. 1987;91:654-658.



258. Leech JA, Onal E, Dulberg C, et al. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988;94:983-988.
259. Guilleminault C, Quera-Salva A, Partinen M, et al. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988;93:104-109.
260. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, et al. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med*. 1981;71:240-245.
261. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129:247-250.
262. Scrima L, Broudy M, Nay KN, et al. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep*. 1982;5:318-328.
263. Kripke DF, Ancoli-Israel S, Klauber MR, et al. U.S. population estimate for disordered sleep breathing: high rates in minorities. *Sleep Res*. 1995;24:268.
264. Redline S, Hans M, Prachartam N, et al. Differences in the age distribution and risk factors for sleep-disordered breathing in blacks and whites. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:577.
265. Schmid-Nowara WW, Coultas D, Wiggins C, et al. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med*. 1990;150:597-601.
266. Grunstein RR, Lawrence S, Spies JM, et al. Snoring in paradise: the Western Samoa Sleep Survey. *Eur Respir J*. 1989;2(S5):4015.
267. Cistulli P, Sullivan CE. Sleep apnea in Marfan's syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:645-648.
268. Wetter D, Young T, Bidwall T, et al. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med*. 1994;154:2219-2224.
269. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, et al. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78:544-547.
270. Roth T, Roehrs T, Zorick F, et al. Pharmacological effects of

- sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol during sleep. *Med Clin North Am.* 1985;69:1281-1288.
271. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC. Flurazepam-induced sleep apnea syndrome in a patient with insomnia and mild sleep-related respiratory changes. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169:261-264.
272. Dolly FR, Block AJ. Effects of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. *Am J Med.* 1982;73:239-243.
273. Lavie P, Fischel N, Zomer J, et al. The effects of partial and complete mechanical occlusion of the nasal passages on sleep structure and breathing in sleep. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1983;95:161-166.
274. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* 1997;20:406-422.
275. Strollo PJ Jr, Sanders MH, Constantino JP, et al. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep.* 1996;19:S255-S259.
276. Ferber R, Millman R, Coppola M, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep.* 1994;17:378-392.
277. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1984;101:471-474.
278. Skjodt NM, Atkar R, Easton PA. Screening for hypothyroidism in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:732-735.
279. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, et al. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep.* 1996;19:790-793.
280. Sidman JD, Fry TL. Exacerbation of sickle cell disease by obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:916-917.
281. Brooks LJ, Koziol SM, Chiarucci KM, et al. Does sleep-disordered

- breathing contribute to the clinical severity of sickle cell anemia? *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18:135-139.
282. Hill K, Robbins AW, Messing R, et al. Sleep apnea syndrome after poliomyelitis. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:129.
283. Skatrud J, Iber C, McHugh W, et al. Determinants of hypoventilation during wakefulness and sleep in diaphragmatic paralysis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:587.
284. Haponik EF, Givens D, Angelo J. Syringobulbia-myelia with obstructive sleep apnea. *Neurology*. 1983;33:1046.
285. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-52.
286. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
287. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
288. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community based study: Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
289. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-8.
290. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Blood pressure and sleep apnea: results of long term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991;74:84-92.
291. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:416-22.
292. Leech JA, Onal E, Baer P, Lopata M. Determinants of hypercapnea

- in occlusive sleep apnea syndrome. *Chest* 1987;92:807-13.
293. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-9.
294. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1502-4.
295. Gullemnault C, Quera-Salva MA, Powell N, Riley R, Romaker A, Partinen M, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx, and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988;1:902-7.
296. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-6.
297. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Symptoms related to obstructive sleep apnoea are common in subjects with asthma, chronic bronchitis and rhinitis in a general population. *Respir Med* 2001;95:423-9.
298. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
299. Koskenvuo M, Kaprio J, Partinen M, Langinvainio H, Sarna S, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985;1:893-6.
300. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle aged men with obstructive sleep apnea: a 7 year followup. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159-65.
301. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-71.
302. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac

arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-21.

303. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci* 2003;104:231-8.
304. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci* 2003;104:231-8.
305. Spriggs DA, French JM, Murdy JM, Bates D, James OF. Historical risk factors for stroke: a case control study. *Age Ageing* 1990;19:280-7.
306. Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991;22:1021-5.
307. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:1500-4. (307)
308. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002;122:1162-7. (308)
309. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-70. (309)
310. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-9. (310)
311. Ip MSM, Lam B, Chan L, Zheng L, Tsang KWT, Fung PCW, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2166-71.
312. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lucke C, Mayer K,

- et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000;55:1046-51.
313. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94:179-84.
314. Kim HC, Young T, Mathews CG, Weber SM, Woodward AR, Palta M. Sleep disordered breathing and neuropsychological deficits. A population based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1813-9.
315. Masa JF, Rubio M, Findley LJ. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1407-12.
316. Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. *Chest*. 1996;110:1489-1492.
317. Skatrud JB, Dempsey JA, Iber C, et al. Correction of CO<sub>2</sub> retention during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1981;124:260-268.
318. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol*. 1983;55:669-677.
319. George CF, West P, Kryger MH. Oxygenation and breathing pattern during phasic and tonic REM in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep*. 1987;10:234-243.
320. Fletcher EC, Gray BA, Levin DC. Non-apneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye movement sleep. *J Appl Physiol*. 1983;54:632-639.
321. Tucker DH, Sieker HO. The effects of change in body position on lung volumes and intrapulmonary gas mixing in patients with obesity, heart failure, and emphysema. *J Clin Invest*. 1960;39:787-791.
322. Kryger MH. Restrictive lung diseases. In: Kryger MH, Roth T,

- Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1994:769-775.
323. Furuta H, Kaneda R, Kosaka K, Arai H, Sano J, Koshino Y. Epworth Sleepiness Scale and sleep studies in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1999 Apr;53(2):301-2.
  324. Westbrook PR. Clinical and laboratory evaluations of excessive daytime sleepiness. *Respir Care Clin N Am*. 1999 Sep;5(3):349-61.
  325. Johns MW. A new method for measuring sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-545.
  326. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103:30-36.
  327. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376-381.
  328. Haponik EF, Bleecker ER, Allen RP, Smith PL, Kaplan J. Abnormal inspiratory flow-volume curves in patients with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Nov;124(5):571-4.
  329. Krieger J, Weitzenblum E, Vandevenne A, Stierle JL, Kurtz D. Flow-volume curve abnormalities and obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1985 Feb;87(2):163-7.
  330. Mitler MM, Gujavarty KS, Browman CP. Maintenance of wakefulness test: a polysomnographic technique for evaluating treatment efficacy in patients with excessive somnolence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982;53:658-661.
  331. Doghramji K, Mitler MM, Sangal B, et al. A normative study of the maintenance of wakefulness test (MWT). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;103:554-562.
  332. Buckle PM, Pouliot Z, Millar T, et al. Polysomnography in acutely ill intensive care unit patients. *Chest*. 1992;102:288-291
  333. Noda A, Okada T, Yasuma F, et al. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52:79-85.
  334. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep

- apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990;336:261-264.
335. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest*. 1999;115:863-866.
336. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-6.
337. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:677-82.
338. Strollo Jr. PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104.
339. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP *Thorax* 2001;56:508-12.
340. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
341. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999;353:2100-5.
342. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea [update]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002;CD001106
343. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest* 2002;121:430-5.
344. Strollo Jr. PJ, Sanders MH, Costantino JP, Walsh SK, Stiller RA, Atwood Jr. CW. Split-night studies for the diagnosis and treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep* 1996;19:S255-9.



345. McArdle N, Grove A, Devereux G, Mackay -Brown L, Mackay T, Douglas NJ. Split-night versus full-night studies for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000;15:670-5.
346. Sanders MH, Constantino JP, Strollo PJ, Studnicki K, Atwood CW. The impact of split-night polysomnography for diagnosis and positive pressure therapy titration on treatment acceptance and adherence in sleep apnea/hypopnea. *Sleep* 2000;23:17-24.
347. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998;12:185-92.
348. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-14.
349. Douglas NJ. Why am I sleepy? Sorting the somnolent. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1310-3.
350. Strollo Jr. PJ, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998;19:55-68.
351. Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. 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;134:1015-23.
352. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1096-100.
353. Martins De Araujo MT, Vieira SB, Vasquez EC, Fleury B. Heated humidification or face mask to prevent upper airway dryness during continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000;117:142-7.
354. Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea

- patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 1999;116:403-8.
355. Henderson II JH, Strollo Jr. PJ. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:377-86.
356. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996;109:1269-75.
357. Petit FX, Pepin JL, Bettega G, Sadek H, Raphael B, Levy P. Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:274-8.
358. Rose EC, Staats R, Virchow Jr. C, Jonas IE. Occlusal and skeletal effects of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122:871-7.
359. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric reduction of the palate: an extended follow-up study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:410-4.
360. Troell RJ, Powell NB, Riley RW, Li KK, Guilleminault C. Comparison of postoperative pain between laser-assisted uvulopalatoplasty, uvulopalatopharyngoplasty, and radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:402-9.
361. McGuirt Jr. WF, Johnson JT, Sanders MH. Previous tonsillectomy as prognostic indicator for success of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1995;105:1253-5.
362. Berger WE. Treatment update: allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:191-8.
363. Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:391-8.
364. Powell NB, Zonato AI, Weaver EM, et al. Radiofrequency treatment of turbinate hypertrophy in subjects using continuous positive airway

- pressure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical pilot trial. *Laryngoscope* 2001;111:1783-90.
365. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990;97:27-32.
  366. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988;94:9-14.
  367. Bridgman SA, Dunn KM. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;CD001004.
  368. Neubauer JA. Invited review: physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 2001;90:1593-9.
  369. Prabhakar NR. Sleep apneas: an oxidative stress? [comment]. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:859-60.
  370. Sica AL, Greenberg HE, Ruggiero DA, Scharf SM. Chronic-intermittent hypoxia: a model of sympathetic activation in the rat. *Respir Physiol* 2000;121:173-84.
  371. Landsberg R, Friedman M, Ascher-Landsberg J. Treatment of hypoxemia in obstructive sleep apnea. *Am J Rhinol* 2001;15:311-3. [Erratum appears in *Am J Rhinol* 2002;16:67.
  372. Douglas NJ. Why am I sleepy? Sorting the somnolent. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1310-3.
  373. Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1675-81.
  374. Arnulf I, Homeyer P, Garma L, Whitelaw WA, Derenne JP. Modafinil in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a pilot study in 6 patients. *Respiration* 1997;64:159-61.
  375. Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:918-23.

376. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Oct;112(4):643-51; quiz 652.
377. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887-95.
378. Rakotonanahary D, Pelletier-Fleury N, Gagnadoux F, Fleury B. Predictive factors for the need for additional humidification during nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2001;119:460-5.
379. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:569-70.
380. Engleman HM, McDonald JP, Graham D, Lello GE, Kingshott RN, Coleman EL, et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:855-9.
381. Riley RW, Guilleminault C, Powell NB, Derman S. Mandibular osteotomy and hyoid bone advancement for obstructive sleep apnea: a case report. *Sleep* 1984;7:79-82.
382. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and the hyoid: a revised surgical procedure. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:717-21.
383. Powell NB, Guilleminault C, Riley RW. Mandibular advancement and obstructive sleep apnea syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983;19:607-10.
384. Bear SE, Priest JH. Sleep apnea syndrome: correction with surgical advancement of the mandible. *J Oral Surg* 1980;38:543-9.
385. Kuo PC, West RA, Bloomquist DS, et al. The effect of mandibular osteotomy in three patients with hypersomnia and sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;48:385-92.

386. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;108:117- 25.
387. Li KK, Riley RW, Powell NB, Gervacio L, Troell RJ, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea surgery: patients' perspective and polysomnographic results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123:572- 5.
388. Waite PD, Wooten V. Maxillomandibular advancement surgery in 23 patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Oral Maxillofac Surg* 1989;47:1256- 61.
389. Powell NB, Riley RW, Troell RJ, et al. Radiofrequency volumetric reduction of the tongue. *Chest* 1997;111: 1348- 55.
390. Powell NB, Riley RW, Troell RJ, et al. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep-disordered breathing. *Chest* 1998;113: 1163- 74.
391. Li KK, Powell NB, Riley RW, et al. Radiofrequency volumetric reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:569- 73.
392. Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Radiofrequency tongue base reduction in sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120: 656- 64.
393. Li KK, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Temperature controlled radiofrequency tongue base reduction for sleep-disordered breathing: long-term outcomes. *Laryngoscope* 2002;127:230-4.
394. Rama AN, Tekwani SH, Kushida CA. Sites of obstruction in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002 Oct;122(4):1139-47.
395. Berry KB, Kouchi KG, Bower JL, et al. Effect of upper airway anesthesia on obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1857-1861
396. Shepard JW, Thawley SE. Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1350-1355.

397. Metes A, Hoffstein V, Mateika S, et al. Site of airway obstruction in patients with obstructive sleep apnea before and after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1991;101:1102-1108.
398. Chaban R, Cole P, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1988; 98:641-647.
399. Rollheim J, Osnes T, Miljeteig H. The sites of obstruction in OSA, identified by continuous measurements of airway pressure and flow during sleep: ambulatory vs in-hospital recordings. *Clin Otolaryngol* 1999; 24:502-506.
400. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 61:1403-1409.
401. Boudewyns AN, Van de Heyning PH, De Backer WA. Site of upper airway obstruction in obstructive sleep apnoea and influence of sleep stage. *Eur Respir J* 1997; 10:2566-2572.
402. Turhan M, Dinç O, Köksal HE. OSAS(Obstrüktif Sleep Apne Sendromu)'lı Hastalarda Rhinosleep Sonuçlarının Polisomnografi, Müller Manevrası ve MRI ile Karşılaştırılması. 27. Ulusal Türk Otorinolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, Ekim, 2003.
403. Ikeda K, Ogura M, Oshima T, et al. Quantitative assessment of the pharyngeal airway by dynamic magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:183-189.
404. NIH Consensus Development Panel. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med.* 1991;115:956-961.
405. Yale CE. Gastric surgery for morbid obesity. Complications and long-term weight control. *Arch Surg.* 1989;124:941-946.
406. Mason EE, Maher JW, Scott DH, et al. Ten years of vertical banded gastroplasty for severe obesity. *Probl Gen Surg.* 1992;9:280-289.
407. Halverson JD. Metabolic risk of obesity surgery and long-term follow up. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:602S-605S.

408. Amaral JF, Thompson WR, Caldwell MD, et al. Prospective hematologic evaluation of gastric exclusion surgery for morbid obesity. *Ann Surg.* 1985;201:186-193.
409. Halverson JD. Micronutrient deficiencies after gastric bypass for morbid obesity. *Am Surg.* 1986;52:594-598.
410. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg.* 1977;186:501-509.
411. Ramsey-Stewart G. Vertical banded gastroplasty for morbid obesity: weight loss at short and long-term follow up. *Aust N Z J Surg.* 1995;65:4-7.
412. Wolfel R, Gunther K, Rumenapf G, et al. Weight reduction after gastric bypass and horizontal gastroplasty for morbid obesity. *Eur J Surg.* 1994;160:219-225.
413. Benotti PN, Hollingsworth J, Mascioli EA, et al. Gastric restrictive operations for morbid obesity. *Am J Surg.* 1989;157:150-155.
414. MacDonald KG, Pories WJ. Roux gastric bypass or vertical banded gastroplasty. *Probl Gen Surg.* 1992;9:321-331.
415. MacLean LD, Rhode B, Forse RA. Late results of vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Surgery.* 1990;107:20-27.
416. Yale CE, Weiler SJ. Weight control after vertical banded gastroplasty for morbid obesity. *Am J Surg.* 1991;162:13-18.
417. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med.* 1985;103:850-855.
418. Charuzi I, Lavie P, Jochanan P, et al. Bariatric surgery in morbidly obese sleep-apnea patients: short- and long-term follow-up. *Am J Clin Nutr.* 1992;55:594S-596S.
419. Rajala R, Partinent M, Sane T, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *J Intern Med.* 1991;230:125-129.
420. Pillar G, Peled R, Lavie P. Recurrence of sleep apnea without concomitant weight increase 7.5 years after weight reduction

- surgery. Chest. 1994;106:1702-1704.
421. Kasey K. Li. Surgical management of obstructive sleep apnea. Clin Chest Med 24 (2003) 365- 370.
422. Faber CE, Grymer L, Hilberg O, Norregaard O. Flextube relectometry and pressure-recordings for level diagnosis in obstructive sleep apnoea. Rhinology, 2002;40:203-210.
423. Faber CE, Hilberg A, Grymer L. Flextube reflectometry for level diagnosis in patients with obstructive sleep apnoea and snoring. Rhinology 2002;40:122-128.
424. Faber CE, Grymer L, Norregaard O , Hilberg O. Flextube relectometry for localization of upper airway narrowing- a preliminary study in models and awake subjects. Respiratory medicine 2001;95:631-638.
425. Hessel NS, Laman M, van Ammers VC, van Duijn H, de Vries N. Feasibility study of Flextube reflectometry for localisation of upper airway obstruction in obstructive sleep apnea. Rhinology. 2003 Jun;41(2):87-90.