

T1672



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**OBSTRÜKTİF SLEEP APNELİ (OSAS)  
HASTALARDA ANJİOTENSİN KONVERTİNG  
ENZİMİ (ACE) GEN POLİMORFİZMİ ve ACE  
SERUM AKTİVİTESİNİN BELİRLENMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

T1672 / 1-1

**Dr. Serap KET**

**Tez Danışmanı : Yrd.Doç.Dr. A.Candan ÖĞÜŞ**

*"Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Araştırma Fonunca 2004 04 103.10  
Proje No ile desteklenmiştir"*

*"Tezinden kaynakça gösterilerek yararlanılabilir"*

**Antalya, 2004**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca eğitimimde büyük emeği olan, bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Tülay Özdemir olmak üzere, tez çalışmalarım sırasında bilgisini, tecrübesini esirgmeden bana destek olan tez danışmanım Sayın Yrd Doç.Dr. Candan Ögüş'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimimde önemli katkıları bulunan ve bilimsel çalışmalarda destek ve tecrübelerinden faydalanma imkanı bulduğum değerli hocalarım Sayın Yrd. Doç. Dr. Aykut Çilli ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Özbudak'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin laboratuvar aşamasında büyük katkıları olan Biyokimya AD 'dan Sayın Prof. Dr. Saadet Gümüşlü ve Yeşim Göçmen'e; Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD'dan Sayın Doç.Dr. İbrahim Keser, Özlem Güzeloğlu ve Türker Bilgen'e 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 her konuda verdikleri desteklerinden dolayı teşekkür ederim .

Dr.Serap Ket

# İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	1 - 2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3 - 42
2.1 Normal Uyku	3
2.1.1. Uyku Tanımlamaları	3
2.1.2. Uykuda Oluşan Fizyolojik Değişiklikler	7
2.1.3. Uyku Hastalıklarının Sınıflandırılması	9
2.2 OSAS	12
2.2.1. Tanımlar	12
2.2.2. Epidemiyoloji	13
2.2.3. Uyku Apne Sendromu Tipleri	14
2.2.4. OSAS'ta Uyku Evresindeki Değişiklikler	15
2.2.5. Patofizyoloji	16
2.2.6 OSAS Risk Faktörleri	18
2.2.7 Klinik Semptomlar ve Eşlik Eden Yandaş Hastalıklar	20
2.2.8 Fizik Muayene	24
2.2.9 Tanı	25
2.2.10. Ayırıcı Tanı	30
2.2.11. OSAS Tedavisi	31
2.2.12. Prognoz	42
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	43 - 45
<b>4. BULGULAR</b>	46 - 50
<b>5. TARTIŞMA</b>	51 - 54
<b>SONUÇ</b>	55
<b>ÖZET</b>	56 - 57
<b>KAYNAKLAR</b>	58 - 66

## SİMGELER ve KISALTMALAR

OSAS	Obstrüktif sleep apne sendromu
AHI	Apne hipopne indeksi
ASDA	American Sleep Disorders Association
RDI	Solunum sıkıntı indeksi (Respiratory Disturbance Index)
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EEG	Elektroensefalogram
EKG	Elektrokardiyogram
EMG	Elektromyogram
EOG	Elektrookulogram
REM	Rapid Eye Movement,
NREM	Non Rapid Eye Movement
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PSG	Polisomnografi
SaO2	Arteriyal oksijen saturasyonu
UPPP	Uvulopalatofaringoplasti
ACE	Anjiotensin Konverting Enzim
ESS	Epworth Uykululuk Skalası
CPAP	Continue positive airway pressure
BIPAP	Bilavel positive airway pressure

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>		SAYFA NO
Şekil 2.1	NREM. Evre I EEG örneği	5
Şekil 2.2	NREM. Evre II EEG örneği	5
Şekil 2.3	Evre III. NREM EEG örneği	5
Şekil 2.4	Evre IV. NREM EEG örneği	6
Şekil 2.5	REM uykusu EEG örneği	6
Şekil 2.6	Apne çeşitleri	15
Şekil 2.7	Kasların faringeal yapılara etkileri	17
Şekil 2.8	OSAS düşünülen hastanın tanı ve tedavi algoritması	32

<u>Grafik</u>		SAYFA NO
Grafik 3.1	ACE Standart Grafiği	45

## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	SAYFA NO
Çizelge 2.1. ICSD Kısaltılmış Listesi	10
Çizelge 2.2. Gündüz Aşırı Uykululuğunu Değerlendirmede Kullanılan Testler	26
Çizelge 2.3. AHI 'ye Göre OSAS Hastalığının Derecesi	28
Çizelge 4.1 Olguların Demografik Ve Polisomnografik Özellikleri	46
Çizelge 4.2. Gen Polimorfizminin OSAS'lı Hastalar Ve Kontrol Grup İle İlişkisi	47
Çizelge 4.3 Gen Polimorfizminin OSAS Ağırlık Derecesiyle İlişkisi	47
Çizelge 4.4. ACE Aktivitesi Ortalaması İle Gen Polimorfizmi Arasındaki	48
Çizelge 4.5. ACE Aktivitesi İle OSAS Ağırlık Derecesi Arasındaki Korelasyon	49
Çizelge 4.6. ACE Plazma Aktivitesi ve Gen Polimorfizminin Polisomnografik ve Demografik Değişkenlerle İlişkisini Gösteren Korelasyon Analizi	50

## 1. GİRİŞ

Uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez olan özel bir faaliyettir. Uyku sırasında solunum bozuklukları oluşabilir, bunların en önemli grubu "uyku apne sendromu" olup, tüm olguların %90-95'ni obstrüktif uyku apne sendromu (obstructive sleep apnea syndrome = OSAS) oluşturmaktadır.

OSAS uyku boyunca üst solunum yolunun tekrarlayıcı tıkanmaları ile karakterize olan, kişilerin yaşam kalitesini ve başarısını önemli derecede etkileyen; motorlu araç kazalarında artış ve vasküler morbidite - mortaliteye neden olarak ölüme kadar gidebilen medikal problemlere yol açan bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %1-2 civarındadır. OSAS prevalansı 30-60 yaş grubunda erkeklerde % 4, kadınlarda %2 olarak bildirilmektedir. Bu rakamlar hastalığın en az astım ve diyabet hastalığı kadar yaygın olduğunu göstermektedir.

Yaklaşık 150 yıl önce, 1837'de Charles Dickens'in "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" adlı eserinde tanımladığı aşırı kilolu ve uykulu çocuktan esinlenen Sir Wiliam Osler, kilolu ve aşırı uykulu hastalarına "pickwickian" ismini takmıştır. 1965'te Gaustat et al (1) pickwickian sendromlu hastaların polisomnografik incelemelerinde uyku apnesini fark etmiştir. 1976 yılında Guilleminault et al (2) hastalığın objektif kriterlerini tanımlayarak OSAS'ı tıp literatürüne sokmuştur.

OSAS, günümüzde hekimlerin giderek daha çok ilgi alanına giren ve yeni tedavi stratejileri geliştirmeye çalıştıkları güncel hastalıklardan biridir.

OSAS'ın etyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar, alınacak önlemler ve tedavi konusunda yeni ufuklar açacaktır. OSAS'ın genetik ile ilişkisi hale incelenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Anjiotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizminin ve serum ACE aktivitesinin patogenezinde rol oynadığı araştırılan pulmoner ve nonpulmoner hastalıklar; sarkoidoz, iskemik kalp hastalıkları, renal hastalıklar ve OSAS'tır.

ACE, bronkokonstrüktör ve inflamatuvar medyatörler olan bradikinin ve substans P'nin inaktive edilmesinde rol oynayan bir enzim olup, yoğun bir şekilde akciğerlerde

üretir (3) Literatürde ACE gen polimorfizmi ve serum ACE aktivitesi yetersizliğinin OSAS'a eğilim yarattığı bilgiler yanında, ilişki saptanmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Özellikle OSAS ciddiyeti, Apne-Hipopne İndeksi (AHI) ve apne zamanı ile ilişkili olabileceğini belirten az sayıda çalışma mevcuttur ve bu konuda Türk popülasyonuna ait veri bulunmamaktadır.

Araştırmamızın amacı, Türk popülasyonunda ACE gen polimorfizminin OSAS ile ilişkisini ortaya çıkarmak ve bu polimorfizmin OSAS'a eğilim yaratıp yaratmadığı sorusuna cevap bulabilmektir. Aynı zamanda OSAS'lı olgularda serum ACE aktivitesine bakılarak genotipik özelliğin fenotipe yansımaları değerlendirilmeye çalışılacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Normal Uyku

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin uyanıklarla geri döndürülebilir biçimde kısmi ve periyodik olarak kaybolması, 24 saatlik sirkadyen endojen ritiminde kişinin çeşitli uyanıklarla uyanabildiği, gelip geçici bir bilinçsizlik sürecidir. Uyku, karmaşık bir fizyolojik ve davranışsal olaylardan ibarettir. Genelde, genç erişkinlerde yapılan çalışmalarda kadın ile erkek arasında normal uyku paterni açısından fark saptanmamıştır.

Total uyku süresi kişiye ve yaşa göre değişiklik gösterir. Yenidoğan bir bebek bir günde kısa aralıklarla toplam 16-20 saat uyuyabilirken, bu süre 5 yaşına kadar 12 saate, 5 yaşından sonra da 10-12 saate inmektedir. Erişkinde ise total uyku süresi ortalama 7,5 saattir ancak bu süre herkeste aynı olmayıp genetik faktörlere, alışkanlığa, yaşa, fiziki ve psikolojik duruma göre değişkenlik gösterir (4). Yaşlılarda uykuya dalma süresi genç erişkinlere göre daha geç, total uyku süresi daha kısa, uyanıklık periodlarının sayısı ise artmış durumdadır.

#### 2.1.1 Uyku Tanımlamaları

##### Normal Bir Erişkindeki Uyku Paterni

Uykunun REM (Rapid Eye Movement) ve NREM (Nonrapid Eye Movement) olmak üzere iki dönemi vardır. Normal erişkin bir insan uykuya NREM uykusuyla başlar. REM uykusu 80 dakika (dk) veya daha fazla süre geçmeden başlamaz. Gece boyunca da NREM uyku ile REM uyku sürekli bir siklus içindedirler. Bir siklus

yaklaşık 90dk sürmektedir. Uykunun %20'sini REM uykusu, %80'ini ise NREM uykusu oluşturur.

EEG bulgularına göre uykunun NREM dönemi kendi içinde 4 evreye ayrılır.

Evre 1 : Geçici evre

Evre 2 : İlk gerçek uyku evresi

Evre 3 : Delta evresi

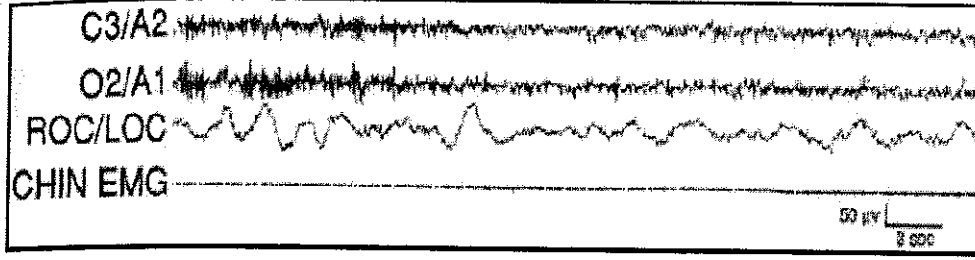
Evre 4 : Delta evresi

NREM'deki EEG paternleri senkronize, uyku içcikleri olarak isimlendirilen dalga formları, K kompleksleri ve yüksek voltajlı dalgalardan oluşmaktadır. NREM'de evre arttıkça uyku derinliği de artmakta olup Evre I ve Evre II hafif uyku, Evre III ve Evre IV derin uykudur. REM evresi, zıt olarak EEG aktivasyonu, kas atonisi ve epizodik, patlar tarzda hızlı göz hareketleriyle karakterize olup NREM uykusunun tersi olarak evrelere bölünmemiştir. REM dönemi, paralitik bir vücutta yüksek aktiviteli bir beyin olarak düşünülebilir. Kortikal aktivasyon söz konusu olup REM döneminde mental aktivite, rüya görmeyle birliktedir. Uykunun kortikal sedasyon safhası NREM dönemidir. İnaktif bir dönem olarak kabaca düşünülebilir.

### **Normal Bir Erişkindeki Uyku Evreleri (5)**

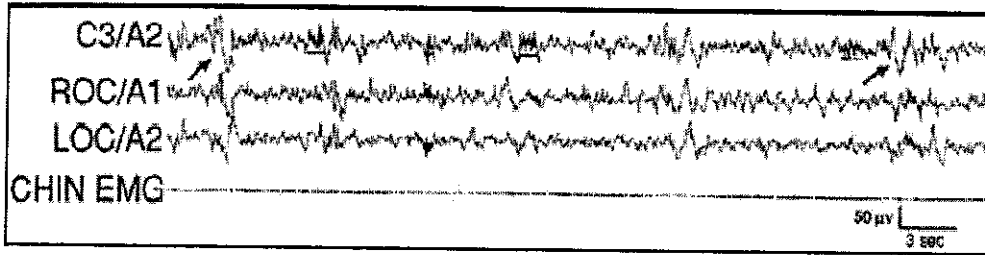
Uykunun evrelerini ayırt etmek için yararlanılan başlıca ölçüm metotları EMG, EOG, EEG'dir. Uyku evrelemede kullanılan birçok genel prensip EEG bulgularına göre saptanmıştır.

**1.Evre:** Bu dönemdeki uykuda düşük voltajlı, mikst frekanslı EEG ve yavaş göz hareketi mevcuttur. Uyanıklık ve istirahat durumunda görülen alfa ritminin yerini düşük amplitüdü teta dalgaları alır. Dış uyarılara cevap azalmıştır, bilinç vardır fakat gerçekle ilişkili değildir.



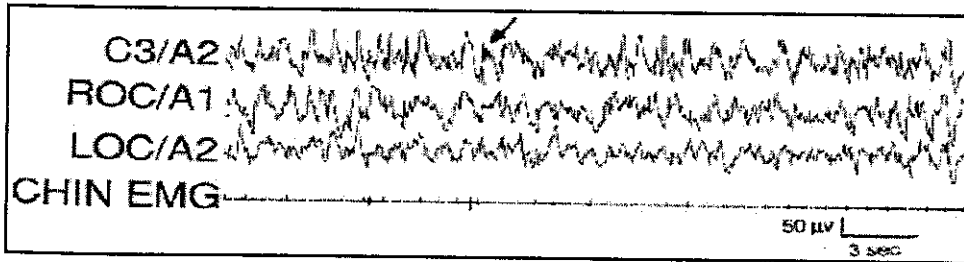
Şekil 2.1 NREM Evre I EEG örneği

**2.Evre:** Uyku içcikleri, verteks keskin dalgaları ve K kompleksi ile birlikte orta derecede düşük voltajlı zemin EEG'si vardır, kalp ve solunum hızları düzenli olmakla birlikte yavaştır.



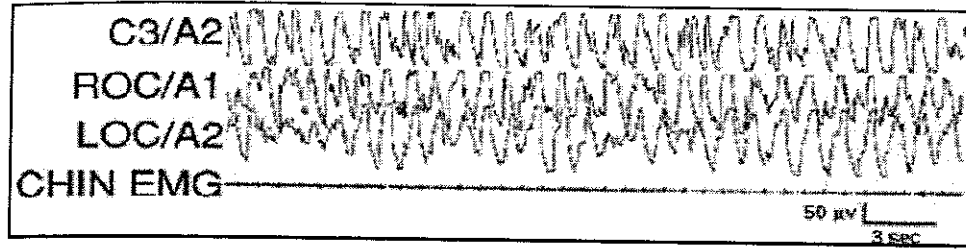
Şekil 2.2. NREM Evre II EEG örneği

**3.Evre:** Birbiri içine karışmış K kompleksleri ve uyku içcikleri ile yüksek amplitüdü teta ve delta frekansından oluşmuştur



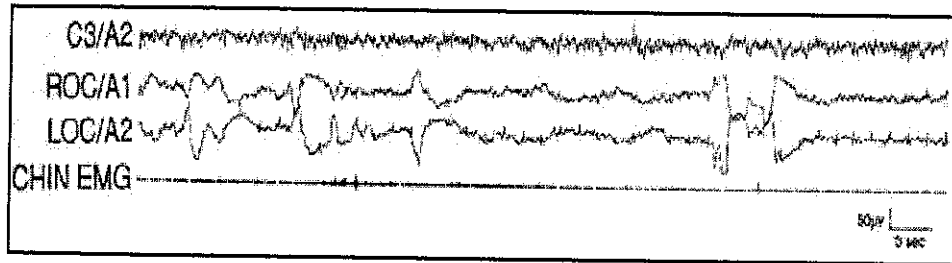
Şekil 2.3 NREM Evre III EEG örneği

**4.Evre:** 3. aşamaya benzer fakat yüksek voltajlı delta dalgaları EEG'nin ez az %50 sini oluşturur ve uyku içcikleri çok azdır veya hiç yoktur. Uykunun en derin olduğu evredir



Şekil 2.4 NREM Evre IV EEG örneği

**REM uykusu:** EEG paterni düşük voltajlı mixt frekanslı aktiviteden oluşmaktadır, orta derecede yüksek amplitüd, testere dişi olarak adlandırılan üçgen dalga formu REM uykusuna özgüdür.



Şekil 2.5 REM Uykusu EEG örneği

Evre 1 ve 2 hafif uyku evreleridir, kişi işitsel ve görsel uyarılarla kolaylıkla uyandırılabilir. Uykunun derin olduğu NREM Evre 3 ve 4, total uyku süresinin ilk yarısında görülür, ikinci yarıda ise NREM'in 2. evresi ile REM uykusu hakimdir. 30 yaşından sonra genellikle NREM uykusunun derin evreleri giderek azalır ve 60 yaş civarında kaybolur. REM uykusu, çocukluk döneminde beyin matürasyonunda önemlidir. Bu nedenle total uykunun prematüre infantlarda % 60-80 ini, neonatal

dönemde % 50'sini, 10 yaş altında ise % 30-35' ini oluşturur. Erişkinlerde ise ömür boyunca uyunan total uykunun % 20-25' ini oluşturur (5)

### **Uyku ile İlgili Merkezler ve Nörotransmitterler**

Medulla ve ponda yer alan soliter trakt nükleusunun stimülasyonu ile raphe nükleusu ve serotoninerjik sistem uyarılarak uyku meydana gelmektedir. REM uykusunu, mezensefalondaki serotoninerjik dorsal raphe nükleusu ve ponda lokus seruleus düzenler. REM uykusu kolinerjik sistemin aktivasyonu, adrenerjik sistemin inhibisyonu ile olmaktadır. Korteks ve hipotalamustaki GABA erjik nöronların aktivitesi NREM in oluşmasında önemlidir. Enkefalin, beta endorfin, alfa melanosit uyku ile ilgili diğer nörotransmitterler olup bu maddeler NREM uykusunu başlatmaktadırlar. Uyanıklıkta etkili olan maddeler; substans P, VIP, glutamattır. Uyku siklusunun temel değişimleri inhibitör ve exitatör nörotransmitterlerin karşılıklı etkileşimlerine bağlıdır (6)

### **2.1.2. Uykuda Meydana Gelen Fizyolojik Değişiklikler**

#### **Solunum sistemi değişiklikleri:**

Uykunun NREM döneminde hem solunumun hızı hem de dakika ventilasyonu azalır. Dilin posterior farinkse prolobe olmasını engelleyen genioglossus kas aktivitesi azalır

REM döneminde ise solunum hızlı ve irregülerdir, diafragma kas tonüsü normal olmasına rağmen, interkostal kaslarda ve üst solunum yolu kaslarının (laringeal, medial pterigoid ve tensör palatini) tonüs kaybı meydana gelerek uyku sırasında havayolu oklüzyonuna sebep olur. Obez yada KOAH'ı bulunan hastalarda bu durum önemli klinik problemlerin ortaya çıkmasına neden olur

### **Kardiovasküler sistem değişiklikleri:**

Genel olarak uyku esnasında kalp atım hızı azalır ve dolayısıyla kardiyak output düşer. Bunun sonucunda kan basıncı düşer.

REM döneminde kalp hızı ve kan basıncı artar. Pulmoner basınç artma eğilimindedir. Uykunun REM döneminde özellikle prematüre ventriküleri kontraksiyonlar artma eğilimindedir.

### **Serebral değişiklikler:**

Uyku esnasında serebral kan akımı artar ve REM döneminde pik yapar. Ancak bu değişiklikler tek düze değildir, önemli basınç artışları meydana gelir. Uykunun NREM döneminde beynin farklı bölgelerindeki kan akımının zaman zaman arttığı yada azaldığı gösterilmiştir. NREM döneminde basınç artışları meydana gelmez.

### **Gastrik aktivite değişikliği:**

Uyku esnasında gastrik sekresyon artar ve özellikle duodenal ülserli hastalarda REM döneminde pik yapar. Özofagus motilitesi azaldığından dolayı hastalarda gastroözofageal reflüye bağlı özofajit gelişebilir.

### **Endokrinolojik değişiklikler:**

Uyku esnasında endokrin fonksiyonlar değişiklikler gösterir. Büyüme hormonu seviyesi uykunun NREM (delta dönemi) döneminde pik yapar. Uyku esnasında prolaktin seviyeleri artar, TSH seviyesi ise azalır.

### 2.1.3. Uyku Hastalıklarının Sınıflandırılması

1997 yılında yaygın olarak kullanım gören International Classification of Sleep Disorders (ICSD) sınıflamasında 84 hastalık, 4 temel başlık altında listelenmiştir (7).

Bu sınıflamada OSAS, dissomniler ana grubu içinde intrinsik uyku hastalıkları içinde olup hem insomni hem de aşırı uykululuk yapan primer hastalıklar arasındadır.

Intrinsik uyku hastalıkları primer olarak vücudun endojen fizyolojik veya patolojik süreçlerinden kaynaklanan endojen bir anormalliğe işaret eder. Bununla beraber eksternal faktörlerin de bu süreci hızlandırarak veya ağırlaştırarak etkilediği net bir şekilde bilinmektedir.

**Çizelge 2.1.** International Classification of Sleep Disorders (ICSD) Kısaltılmış Listesi

International Classification of Sleep Disorders
<b>*Dissomniler</b>
<b>Intrinsik</b>
Psikofizyolojik İnsomni
İdiopatik insomni
Narkolepsi
İdiopatik hipersomni
Post-travmatik hipersomni
<i>Obstrüktif sleep apne sendromu</i>
Santral sleep apne sendromu
Santral alveolar hiperventilasyon sendromu
Periyodik bacak hareket hastalıkları
Huzursuz bacak sendromu
<b>Ekstrinsik</b>
Yükseklik insomnisi
Yetersiz uyku sendromu
Besin alerjisi insomnisi
Alkol ilişkili uyku hastalıkları
Hipnotiklere bağlı uyku hastalıkları
Stimülanlara bağlı uyku hastalıkları
Gece yeme (içme) sendromu
<b>Sirkadien Ritim Bzk.</b>
Vardiyalı Çalışmaya Bağlı Uyku Bozuklukları
<b>*Parasomniler</b>
<b>Arousal bozuklukları</b>
Uyurgezerlik
Uyku terörü
<b>Uyku-uyanıklık Geçiş Bzk.</b>
Uykuda sayıklama bozukluğu
Noktürnal ayak krampları
<b>Genellikle REM ile ilişkili Uyku Bzk</b>
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

## **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 ve kan oksijen saturasyonunda düşmeyle beraberdir (8, 9)

#### **Hipopne**

En az 10 sn. hava akımının %30–50 oranında kesilmesi ile birlikte kan oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişimi olarak kabul edilmektedir (8, 9).

#### **Arousal (uyanma)**

Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya tam uyanıklık haline geçiştir. Apne veya hipopne arousal ile sona ermekte ve bir sonraki obstrüksiyona kadar solunum normale dönmektedir (10).

#### **Apne İndeksi (AI)**

Uykuda görülen apne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sayıdır (11).

#### **Apne-Hipopne İndeksi (AHI)**

Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen sayıdır (11).

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

AHI ile aynı anlamda kullanılan bir terimdir. AHI veya RDI uyku apne tanısı ve hastalığın ağırlığının tayini için, tek başına olmamakla birlikte en sık kullanılan kriterdir (11).

### **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 (9,12).

### **Epidemiyoloji**

Erişkinlerde tanı konmamış OSAS oldukça sıktır. Yapılan yeni çalışmaların sonucu olarak görülme oranlarının artması, tanısı zor olan OSAS'luların, gelişen teknoloji ve bilgi sayesinde farkedilmesinden kaynaklanmaktadır (11, 13).

### **Prevalans**

Horlama toplumda oldukça sık bir şekilde karşılaşılan sosyal bir problemdir. 30-35 yaşları arasındaki bireylerde yapılan çalışmalarda, erkeklerin %20'sinin kadınların ise %5'inin uykularında horladığı gösterilmektedir. Bu yüzdeler 60 yaş üstündeki erkeklerde %60, kadınlarda %40'a kadar yükselebilmektedir. Ayrıca bu durum kilolu bireylerde 3 kat daha sık görülebilmektedir.

OSAS kadın ve erkeklerde, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen bir hastalıktır ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir (11).

Davies and Straddling (14) tarafından yapılan, batı toplumunda OSAS prevalansını araştıran 12 çalışmanın metaanalizinde, yetişkin erkeklerde OSAS prevalansının yaklaşık %1-5 olduğunu bildirilmektedir. Olasılık hesaplamaları ile çalışmalardan elde edilen tahmini prevalanslar, hafif OSAS için %3-28 ; orta şiddette OSAS için ise %1-14 olarak saptanmıştır (16,17,18,19)

Yapılan çalışmalarda OSAS prevalansının cinsiyetlere göre farklı bulunduğu bildirilmektedir. Tüm yaşlarda kadın-erkek oranı 2/3'tür. Bu farkın hormonlardan

kaynaklandığı düşüncesiyle erkeklere östrojen ve progesteron verilerek yapılan çalışmalarda AHI'lerinde bir iyileşme sağlanamamıştır (20).

Hamilelik, kadınlarda OSAS için risk oluşan bir dönemdir. Yapılan bir çalışmada hamile olmayan kadınlarda horlama oranı %4 bulunmasına karşın 2. ve 3. trimesterdeki kadınlarda bu oran %14 olarak saptanmıştır (21) Hamilelik sırasında horlama ve uyuklama prevalansının yüksek bulunması, hamilelikte diafragmanın yukarı yer değiştirmesi ve nazofaringeal ödeme bağlıdır

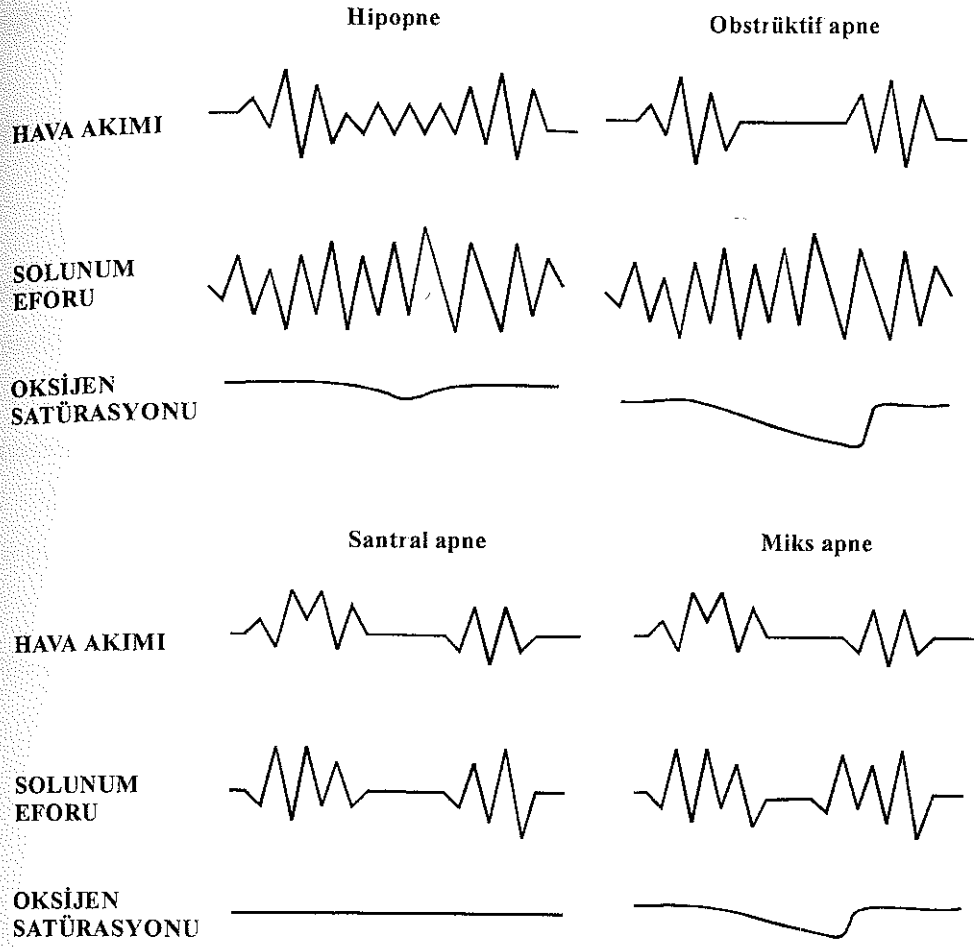
65 yaş civarında prevalansta bir plato meydana gelir (16). Bunun nedeni, bu yaştaki nüfusta, OSAS ve diğer kronik hastalıkların neden olduğu mortalite nedeniyle meydana gelen azalma olabilir (16). Yaşla beraber kilo artışı, santral obesite, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıkların ortaya çıkmasının da buna katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

### Uyku Apne Sendromu Tipleri

**1- Obstrüktif Sleep Apne:** Hava akımının kesilmesi üst solunum yollarındaki bir obstrüksiyona bağlıdır. İnspirasyon için çaba harcanır En yaygın tipidir.

**2- Santral Sleep Apne:** Solunum merkezi kontrolünü etkileyen travma, enfeksiyon, iskemik ya da neoplastik hadiselerde gelişen santral sinir sistemi hasarına bağlı gelişir. Poliomyelit, ensefalit, beyin sapı tümörleri buna neden olabilir Daha seyrek görülen tipidir. Hava akımı durduğu gibi solunum kaslarının inaktivitesine bağlı olarak inspirasyon eforu da sarfedilmez. Santral uyku apnesi, insanlar yaşlandıkça daha sık görülür. Santral uyku apneli kişiler obstrüktif uyku apneli kişilere nazaran sık uyanmaların daha az farkındadırlar. Konjestif kalp yetmezliği veya nörolojik hastalığı olan kişilerde daha sık ve daha şiddetli olabilir.

**3- Mikst Sleep Apne:** Her iki komponent de mevcuttur. Santral apne olarak başlar ancak süratle obstrüktif apne halini alır



Şekil 2.6 Apne çeşitleri

### OSAS'ta Uyku Evresindeki Değişiklikler

Supraglottik rezistans, burun ile glottis arasındaki rezistansdır. Supraglottik hava yolu direnci, OSAS'lı hastalarda uyanırken de yüksek olup, uykuda daha da artmakta ve hava yolunun tam olarak kapanmasına neden olmaktadır (22). Uykunun başlamasıyla, rezistans yüksek değerlere (5-10 cmH<sub>2</sub>O/litre/saniye) çıkmaya başlar (23).

REM uykusunda faringeal kasların aktivitelerinde düşüş görülür (24). Genioglossus ve tensor palatini gibi faringeal kasların EMG kayıtları ile uyanıklıktan

uykuya geçiş sırasında üst solunum yolu kaslarının aktivitelerindeki düşüş bu durumu doğrular (25).

### **Patofizyoloji**

1970'lerin sonlarına doğru, tüm dikkatler OSAS'ın patogenezi anlamaya yönelmiştir. OSAS'ın fizyopatolojisini açıklayabilmek için bazı prensiplerin bilinmesi gerekir. Bunlar Venturi ve Bernoulli prensipleridir.

**Venturi prensibi:** Hava akımı dar bir bölgeden geçerken hız kazanır

**Bernoulli prensibi:** Akmakta olan hava, dış kısımda negatif basınç oluşturur.

Bu prensiplere göre, hava ne kadar dar bir bölgeden geçiyorsa o kadar hızlı geçer ve bunun sonucunda çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur.

OSAS'lı hastaların hava yollarındaki obstrüksiyonun patogenezi iki hipotez öne sürülmüştür. İlk hipotez nöral hipotez, ikincisi ise anatomik hipotezdir.

#### **Nöral Hipotez**

Günümüzde OSAS'lı hastalarda primer olarak nöral anormalliğin varlığını gösteren bir kanıt yoktur. Ancak 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 yapı uykuyla değişmeyeceğinden dolayı, dilatatör faringeal kasların uykunun başlamasıyla aktivitelerinin düşmesi, nöromusküler teorinin temelini oluşturmaktadır.

#### **Anatomik Hipotez**

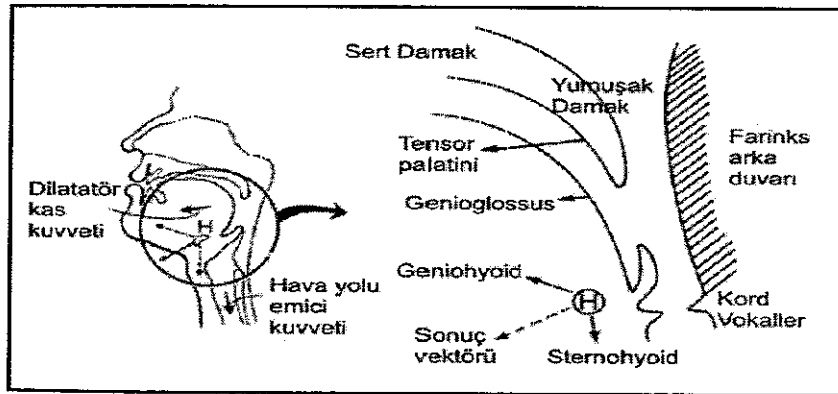
Anatomik hipotezi destekleyen durumlar; OSAS'lı hastaların obezite, büyük tonsiller ve fasyal kemik iskelet anomalilerine sahip olmasıdır (26) Kilo kaybı, tonsillektomi ve kemik anormalliklerinin düzeltilmesiyle sleep apnenin düzeldiği

görülmüş, bu anormalliklerin hastalığın başlamasında veya devam etmesinde önemli rol oynadığının kanıtı kabul edilmektedir

OSAS, üst solunum yollarının bir veya daha fazla bölgesindeki daralmalarla karakterizedir. Obstrüksiyon bölgeleri,

- 1- Velofaringeal (uvula ve tonsiller dahil yumuşak damak ile farinks arka duvarı arası mesafe),
- 2- Retroglossal (dil kökü ve posterior farinks duvarı arası mesafe)
- 3- Hipofaringeal (epiglottis tipi ile laringeal vestibül arası alan) lokalizasyonlu olabilir (27,28).

Solunum fonksiyonu, solunum yollarındaki kas aktivitesinin kordinasyonunu gerektirir. Özellikle inspiryum sırasında solunum yollarında negatif basınç geliştiğinden dolayı, solunum yollarının açıklığının idamesi için kasların belirli bir tonusta olması gerekir. Solunum sırasında üst solunum yollarındaki kasların aktivitesindeki yetersizlik apne ile sonuçlanacaktır.



Şekil 2.7 Kasların faringeal yapılara etkileri.

Hava yolunun nazofarinks-glottis ile sınırlandırılmış segmenti olan farinks basit bir tüp değildir. İçinden hava, sıvı ve katı maddelerin geçmesine izin veren solunum, sindirim ve ses oluşturucu fonksiyonları olan bir organdır. Farinks, burun ile larinksi birleştirerek havanın akciğerlere geçişini sağlar. Bu nedenle farinksin lümeninin açıklığı yaşamsal öneme sahiptir. Farinksin kollabe olabilme özelliği sayesinde fizyolojik kısa süreli kapanmalar dışında farinks açıklığı sağlanır (29, 30). Faringeal

kasların aktivitesinde bir patoloji varsa kollaps sonucu apne gelişir. Bu bölgedeki bir obstrüksiyon, inspirasyon için daha fazla negatif basınç oluşmasını gerektirir. Bu da obstrüktif apneye neden olur.

## Risk Faktörleri

OSAS'ın ortaya çıkmasında etkili olan risk faktörleri kilo, yaş, cinsiyet, tütün ve alkol kullanımı, sedatifler ve genetik yatkınlıktır.

Aşırı kilo OSAS açısından en sık görülen predispozan faktörlerden biridir. Bu hastaların yaklaşık olarak %70'i ideal kilosunun %15'inden daha fazladır. Kilo ne kadar çoksa OSAS'ın şiddeti de o kadar fazladır.

Erkekler kadınlara göre 8 kat daha fazla hastalığa yakalanırlar. Bu, testosteronun solunumu inhibe etmesine, progesteronun ise stimüle etmesine bağlı olabilir. Kadın cinsiyetinde risk, şişmanlık ve postmenapozal dönemde artmaktadır (31,32).

Hastalar genellikle 40 yaşın üstündedir. Yaş arttıkça OSAS şiddeti artmaz ancak insidansı artar.

Boyun yapısı apne oluşumunda etkilidir. Kısa boyunlu kişilerde uyurken hava yolu obstrüksiyonu daha kolay gelişir. Adenotonsiller hipertrofi, makroglossi, yumuşak damak genişliği, uvula büyüklüğü, dil kökü hipertrofisi, kraniofasial anomaliler, hava yolu obstrüksiyonu yaparak OSAS gelişimini kolaylaştırırlar.

Alkol ve trankilizanlar, antiepileptikler, antihistaminikler ve uyku ilaçları gibi çeşitli ilaçlar sedatif ilaçlar alınması solunumu deprese ederek OSAS'a neden olabilirler. Bunlar sıklıkla hipoksemi, hiperkapni ve solunum reflekslerini baskırlar ve bu durum OSAS'lı hastalarda tehlikeli sonuçlar doğurabilir.

Herhangi bir miyopati veya nöropati genioglossus kas fonksiyonunu etkileyerek OSAS'ı predispoze edebilirler.

Parkinson hastalığının, özellikle beraberinde otonomik anormallikler de varsa, OSAS'ın predispozan faktörleri arasında olduğu iyi bilinmektedir. Nedeni anormal üst



hava yolu ve göğüs kafesi kas aktivitesidir Parkinson'lu hastalar, rahatsız uyku ve gündüz aşırı uyku halinden şikayet ederler.

Hipotroidizm ile OSAS arasında bir ilişki olsa da tiroid fonksiyon testlerinin rutin olarak ölçülmesinin tanı ve tedaviye olan katkısı net değildir. Hipotroidinin OSAS'ı predispoze edici etkisinin mekanizması olarak makroglossi, üst hava yolu kaslarında miyopati ve anormal ventilatör kontrolü öne sürülmüştür. Winkelman et al (33), 103 OSAS hastasının sadece 3'ünde (%2.9), kontrol grubunda ise 135 kişinin 1'inde hipotroidi bulmuştur. 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. Yapılan araştırmalarda hipotroidili OSAS hastalarında tedaviyle kliniğin ötroid hale getirilmesi, apne ve hipopne sıklığını azalttığını göstermiştir (34). 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, OSAS'ın predispozan faktörleri arasındadır. Makroglossi ve üst hava yolundaki yumuşak doku miktarının artışı hava yolu çapını düşürerek OSAS gelişimine zemin hazırlar. Altta yatan asıl patolojinin düzeltilmesi gereklidir. Asıl patoloji düzeltilmeden sadece OSAS'a yönelik tedavinin yapılması semptom ve gündüz aşırı uyku halini bir miktar iyileştirebilir.

İnfeksiyöz mononükleoz, lösemi, lenfoma veya malignansiler faringeal lenfoid doku miktarını artırarak 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.

### 2.2.7. Klinik Semptomlar ve Eşlik Eden Yandaş Hastalıklar

OSAS semptomları horlama, uyku sırasında nefesin durması, gündüz aşırı uykululuk hali, hafıza bozukluğu, muhakeme ve konsantrasyon bozukluğu, seksüel disfonksiyon, nokturnal enürezis, çocuklarda okul, yetişkinlerde iş performansında düşme ve sabah baş ağrılarıdır.

OSAS horlama ile beraberdir. Horlamanın sebebi faringeal solunum yolunun daralması sonucunda yumuşak damağın yüksek frekanslı titreşimidir. Horlama evlilik hayatını olumsuz yönde etkileyen ciddi bir problemdir. OSAS hastalarının %46'sının yatak arkadaşlarıyla ayrı odada uydukları saptanmıştır (35).

Yatak arkadaşları, OSAS hastalarının %75 oranında apne atağı geçirdiğini söylemektedir (36). Apne epizodu genellikle horultu, boğulma hissi, kısa uyanmalarla son bulur. Uykuyu bölen boğulma hissi veya dispne hastaların %18-31'inde rapor edilmiştir (36). Uyku bölünmeleri apnenin sıklığına bağlı olarak ne kadar sık oluyorsa, hastanın uyku kalitesi o kadar bozulur. Bu durum bireyin uykudan dinlenmemiş, yorgun kalkmasına neden olur. Bunlara bağlı olarak hastada baş ağrısı, sinirlilik, kişilik değişikliği, huysuzluk, çabuk yorulma, genel isteksizlik hali ortaya çıkar. Bunun sonucunda hastalar aileleri ve sosyal hayatlarından yoğun tepkiler alabilirler. Arkadaş ve aile üyeleri hastalardan uzaklaşabilir ve bu durum hastalarda depresyona neden olabilir.

Gündüz yorgunluk ve aşırı uyku hali OSAS'lı hastaların en sık şikayet ettiği semptomlardır (37). Uykuluk hali, öğleden sonraları şekerleme, kestirme veya konuşurken, yemek yerken, araba kullanırken uyuya kalmak şeklinde olabilir. Son çalışmalar OSAS'lı kişilerin normal kişilere nazaran trafik kazası yapma olasılığının 2-5 kez daha fazla olduğunu göstermiştir. Masa et al (38) uykuya eğilimi olan sürücüler arasında, uykuda solunum bozukluğunun büyük sıklıkta görüldüğünü ve AHI 15'in üzerinde olanlarda kaza riskinin çok arttığını rapor etmişlerdir. Findley et al (39)'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'lı olan hastalarda kaza yapma oranı sıfıra inmiştir.

Hastalar yorgunlukla uykululuğu birbirinden ayırmada zorluk çekebilirler. Gerçekte OSAS'ı olan bazı hastalar daha önceleri gittikleri doktorlar tarafından kronik yorgunluk sendromu (40) tanısı almış olabilirler.

Hastalar beceri gerektiren, konsantrasyon, dikkat, hafıza veya karar verme gerektiren işlerde başarısız olabilirler. Bu durumlar iş hayatında önemli problemlere neden olabilir.

Noktüri nispeten sık rastlanılan bir semptomdur. Arousallara bağlı konfüzyon ve atrial natriüretik hormon sekresyonundaki artış noktüriye neden olan faktörler olarak bildirilmiştir (41). Hastaların %28'i gecede 4-7 kez tuvalete gittiğini bildirmektedirler. Nadiren erişkin hastalarda enürezis de olabilmektedir.

Hastaların üçte biri libido azalması, 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 (42,43). Genelde 1-2 saat sürer ve analjezi alımını gerektirir. Baş ağrısı kliniğinde yapılan bir çalışmada gece veya sabah baş ağrılarının asıl nedeninin OSAS olduğu saptanmıştır (44). Bu yüzden baş ağrısı olan hastaların uyku alışkanlıkları ve diğer semptomlar mutlaka araştırılmalıdır.

Astım hastası olup OSAS'ın eşlik ettiği kişilerde sabahın erken saatlerinde ataklar daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda, OSAS'ı olan hastalarda astımın şiddetinde artış ve atakların sıklıkla gece ortaya çıktığı tespit edilmiştir (45,46). Bu çalışmalarda OSAS'ın tedavi edilmesi sonrası, astım semptomlarında da iyileşmenin görüldüğü 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 düşünülmektedir.

KOAH OSAS'la eş zamanlı olarak bulunabilir. OSAS hastalarının yaklaşık %10'unda KOAH vardır (47). Ancak KOAH'lı hastalarda sıklıkla görülen noktürnal oksijen desatürasyonuna genellikle REM uykusunda hipoventilasyon ve apne neden olur. Noktürnal desatürasyonun diğer nedenleri arasında, ventilasyon perfüzyon bozuklukları vardır. Hiperkapnik KOAH hastalarının farinkslerinde, uyanırken de

darlıklar gözlenmiştir ve bu darlıkların kendisi de uykuda apne gelişmesine neden olmaktadır.

Apne sırasında sereberal perfüzyonda azalma meydana gelir. Horlayan hastalarda strok gelişme olasılığının %3.2 olduğu ve bu oranın tanıklı apnesi, aşırı uyku hali ve obesitesi olan hastalarda ise %8'e kadar yükseldiği rapor edilmiştir (48,49).

OSAS'lı hastalarda nokturnal oksijen desaturasyonu, apne, hipoksi ve hiperkapni gibi durumlar kardiyovasküler problemlerin ortaya çıkmasına neden olur. OSAS'lı hastalarda apneik epizot sırasında alveolar ventilasyon sifıra kadar düşer. Metabolizma için gerekli olan oksijen vücuttaki oksijen depolarından sağlanır. Oksijen depoları azalınca arterial oksihemoglobin desaturasyon oranı artar, hipoksi ve hipertansiyon ile birlikte süregelen değişiklikler sonuç olarak kardiopulmoner hastalıkların gelişimine sebep olur. Sonuç olarak pulmoner ve sistemik arteriyal kan basıncı artar, nokturnal kardiak aritmiler ortaya çıkabilir. Hipoksik dönemde en sık görülen aritmi tipi bradikardidir. Bradikardinin derecesi, vagal efferent aktivitenin artmasından dolayı oksijen desatürasyonu ile orantılı olarak artar. Mateika (50), OSAS hastalarında %58 oranında aritmi tespit etmiştir. Aritmisi olan hastalarda OSAS daha şiddetlidir. Flemons et al (51) AHI 10 veya daha fazla ve oksijen desatürasyonu %60 veya daha az olan hastaların aritmeye çok yatkın olduklarını rapor etmişlerdir. Prematüre ventriküler kontraksiyonlar, prematüre atrial kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi gibi diğer aritmiler de görülebilir. Kardiak aritmiler uykunun ileri dönemlerinde ve REM döneminde daha ağır seyredir. Hasta normal solunuma geçtiğinde taşikardi ortaya çıkar. Hasta uyandığında kardiak problemler genellikle düzelir. Bundan dolayı da tesbit edilemezler.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda OSAS sempatik aktivitede aşırı bir artışa neden olur ve kardiyak hastalıkların sürecini hızlandırır (54). OSAS ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda, CPAP tedavisi barorefleks reseptör duyarlılığını artırıp kalp hızı üzerindeki nöral kontrolü iyileştirerek kalp hızını normale çeker (53). 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.

Oksijen desatürasyonu ile pulmoner vazokontrüksiyon ve pulmoner hipertansiyon oluşur. Sistemik hipoksemi, katokolamin salınımını stimüle ederek miktarını artırır. Bu durum, uyku apneli kişilerde sistemik hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Tüm hipertansif hastaların %30'unda OSAS, OSAS hastalarının yaklaşık %40'ında hipertansiyon vardır. Son zamanlarda yapılmış 3 geniş klinik çalışmada, OSAS'ın hipertansiyon gelişmesi riskini 1.5-3 kat arttırdığını rapor edilmiştir (34,54). Hipertansiyonu olan OSAS hastalarında, OSAS'ın tedavi edilmesi sonrası gündüz kan basınçlarında da düşüş saptanmıştır ( 55).

OSAS aşağıdaki durumlardan bir yada birkaçı mevcut olduğunda hayatı tehdit edici olarak kabul edilmektedir.

- a. Apneyle birlikte bradikardi. (40 vuruş/dakika'nın altında)
- b. Asistoli.
- c. Ventriküler taşikardi.
- d. SaO<sub>2</sub> sıklıkla %50 altına düşüyorsa.
- e. Şiddetli hiperkapni (PCO<sub>2</sub> 50 mmHg'dan fazlaysa).
- f. Şiddetli hipersomnolans

Yukarıdaki semptomların hepsi aynı anda bir OSAS hastasında bulunmayabilir, bir çok hastalığın beraberliği halinde benzer klinik tabloyu oluşturabileceği unutulmamalıdır.

...larındaki post-apneik dalgalanmaları da ortadan kaldırır. Bütün bu etkiler bileşik olarak kardiyak afterload düşer ve kalp fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlanır.

Oksijen desatürasyonu ile pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner hipertansiyon oluşur. Sistemik hipoksemi, katokolamin salınımını stimüle ederek miktarını artırır. Bu durum, uyku apneli kişilerde sistemik hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur. Tüm hipertansif hastaların %30'unda OSAS, OSAS hastalarının yaklaşık %40'unda hipertansiyon vardır. Son zamanlarda yapılmış 3 geniş klinik çalışmada, OSAS'ın hipertansiyon gelişmesi riskini 1.5-3 kat artırdığını rapor edilmiştir (34,54). Hipertansiyonu olan OSAS hastalarında, OSAS'ın tedavi edilmesi sonrası gündüz kan basıncılarında da düşüş saptanmıştır (55).

OSAS aşağıdaki durumlardan bir yada birkaçı mevcut olduğunda hayatı tehdit edici olarak kabul edilmektedir.

- a. Apneyle birlikte bradikardi. (40 vuruş/dakika'nın altında).
- b. Aritmi.
- c. Ventriküler taşikardi.
- d. SaO<sub>2</sub> sıklıkla %50 altına düşüyorsa.
- e. Şiddetli hiperkapni (PCO<sub>2</sub> 50 mmHg'dan fazlaysa).
- f. Şiddetli hipersomnolans.

Yukarıdaki semptomların hepsi aynı anda bir OSAS hastasında bulunmayabilir, bir çok hastalığın beraberliği halinde benzer klinik tabloyu oluşturabileceği unutulmamalıdır.



### 2.2.8. Fizik Muayene

OSAS şüphesi olan hastalar komple bir fizik muayeneden geçirilmelidir. Özellikle dikkat edilecek hususlar hastanın vücut görünüşü ve üst solunum yollarının durumudur. Araştırmacılar, anamnez ve fizik muayenenin OSAS'ı ancak %50 oranında belirleyebildiği üzerinde fikir birliğine sahiptirler. Bu nedenle kesin tanı için uyku araştırmalarına ihtiyaç vardır.

Hoffstein and Szalai (36), 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 olduğu saptanmıştır.

Her hastanın boyunun, kilosunun ölçülmesi ve vücut kitle indeksinin (VKİ) hesaplanması gereklidir.

Boyun çevresi, ağırlıktan daha spesifik olarak parafaringeal adipoz doku miktarını yansıtır ve uykuda solunum bozukluğu hastalıklarında çok önemli bir risk faktörüdür.

OSAS hastalarının farinks muayenesinde %54 oranında anormallik saptanmıştır. Üst hava yolunun muayenesinde amaç, hava yolunu uykuda daraltabilecek yapısal ve anatomik bir anormalliğin saptanmasıdır. Hasta hem oturur pozisyonda ve hem de yatar pozisyonunda muayene edilmelidir. Hastanın yatırılması solunum yolunun uyku sırasındaki durumunu daha iyi yansıtır.

Retrognati ve diş kapanma kusurları araştırılmalıdır. Dil, uvula ve 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 sıktır ve bu hastalarda retropalatal alan obstrüksiyon bölgesi olabilir.

Ağız solunumu olsun ya da olmasın ağzın açılması üst hava yolu kollapsını daha da artırır. Çünkü ağzın açılması, mandibulanın aşağı hareketine neden olarak faringeal çapı azaltır, dilin arkaya doğru yer değiştirmesine ve posterior faringeal boşluğu daraltmasına neden olmaktadır (56,57).

Ağzın açılmasına ek olarak nazal solunumun oral solunuma dönüşmesiyle nazal reflekslerin kaybı da üst hava yolu kas tonusunda yetersizliğe neden olur (58,59).

### 2.2.9. Tanı

OSAS tanı ve tedavi yöntemleri açısından cerrahi ve dahili multidisipliner yaklaşımı gerektirir. Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde halen kullanılmakta olan testler arasında bugün en çok kullanılan yöntem subjektif bir yöntem olan Epworth Uykululuk Skalasıdır (ESS) (60,61,62).

Tanıya giderken şu sorulara alınan cevaplar önem kazanmaktadır:

1. Horluyormusunuz?
2. Her akşam ve her pozisyonda horlarmısınız?
3. Gece nefes kesilmesi veya boğulma hissi olmakta mı?
4. Sabahları zor mu kalkarsınız?
5. İş sırasında veya araç kullanırken uyuklarmısınız?

Anamnez alırken hastanın aldığı ilaçlar, alışkanlıkları, yüz ve boyun travmaları sorulmalı, mümkünse apne periodlarının sıklığı ve süresi öğrenilmelidir.



**Çizelge 2.2. Gündüz Aşırı Uykululuğunu Değerlendirmede Kullanılan Testler**

<b>Gündüz aşırı uyku halinin saptanmasında kullanılan testler</b>
<b>Subjektif Testler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Stanford uykululuk skalası</li><li>2. Epworth Uykuluk Skalası</li><li>3. Karolinska Uykululuk Skalası</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>

### **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.

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

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

### **Multiple Sleep Latency Testi (MSLT)**

Olgunun uykuya olan meylinin objektif olarak ölçümünü sağlar. Uykuya dalmak için geçen süreyi ölçer. MSLT iki saatlik aralarla 5 kez uygulanır (64). Her periyotta, 20 dk.'lık uyanıklık, 15 dk.'lık uyku 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 (65,66). Normal insanlarda bu süre 10-15 dakika iken OSAS 'lı olgularda bu süre 1-2 dakikadır.

### **Polisomnografi**

OSAS tanısında polisomnografi altın standarttır ayrıca hastalığın teşhisinde, şiddetinin değerlendirilmesinde ve tedavinin planlanmasında ve takibinde en önemli inceleme yöntemidir. Hekime tedavinin doğru planlanması için yardımcı olur.

Uyku çalışmasının minimum diagnostik değerlendirmesi uyku evrelerinin ve apnenin tespitini, arteriyal oksijen saturasyonunun gözlemlenmesini, apne ve oksijen desaturasyonu ile ilişkili kardiyak aritmilerin tespitini ve dökümentasyonunu içermelidir. Standart polisomnografide yapılması gereken ölçümler, EEG, EOG, EMG, EKG, oral ve nazal hava akımı, solunum hareketleri ve eforu, arteriyal oksijen saturasyonu, uyku pozisyonudur. Ayrıca trakeal ses mikrofona aracılığıyla dinlenir.

Test en iyi 6-8 saatlik normal gece uykusunda uygulanır. Gündüz kısa süreli uyku esnasında da testi uygulamak mümkündür ancak uykunun REM evresi atlanıldığı için bu kısa süreli testlerin tanı değeri daha düşüktür. Obstrüktif uyku apnesinin polisomnografi bulgularına göre klinik sınıflaması Çizelge 2.3'de verilmiştir.

**Çizelge 2.3.** AHI 'ye göre OSAS hastalığının derecesi

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

AHI'nin 5'den fazla olması ve beraberinde gündüz aşırı uyku hali OSAS tanısını koydurmaktadır (63). OSAS'ın şiddeti sadece AHI değerine göre belirlenmemelidir. Diğer polisomnografik özellikler (uyku bölünmesinin derecesi, oksijen desatürasyon derecesi ve kardiyak aritmilerin varlığı ) ve gündüz aşırı uyku hali durumunun da OSAS şiddetini belirlemede göz önünde bulundurulması gereklidir.

#### **Akustik Refleksiyon**

Üst solunum yoluna yollanan ses dalgalarının ölçülmesi esasına dayanan bir tetkiktir. Akustik yansıma metodu, burun probu ile OSAS'lı uyanık olgularda burun ve nazofarinks değerlendirilmek için kullanılmıştır. Obstrüksiyon yerini belirlemede akustik dalgalardan yararlanılmaktadır. Noninvaziv, dinamik incelemeye olanak tanıyan, supin pozisyonda uygulanamayan, oturur pozisyonda uygulanabilen bir tetkiktir. Radyasyon maruziyeti yoktur. Tetkik ağız açıkken yapıldığı için üst solunum yolu anatomisi hakkında bilgi vermez. Sadece uyanırken uygulanabilir. Primer olarak araştırma için kullanılır.

#### **Nazofaringoskopi**

Burundan glottise kadar havayolundaki değişiklikleri, kollaps yerini tesbit etmeye yarayan invaziv, kolay uygulanabilir endoskopik tetkiktir. Çevre yumuşak doku hakkında bilgi vermez.

### **Rhinosleep**

OSAS tanısını koymak ve nedenlerini analiz etmek, uykuda oluşan obstrüksiyonlar sırasında üst hava yolu seviyesini tanımlamak için geliştirilmiştir.

Yumuşak bir kateter ile ölçüm probu ve bilgisayardan oluşmaktadır. Yumuşak kateter burun deliğinden girilerek özofagusa ilerletilir. Kateter sürekli ses sinyali yaratan ölçüm probuna bağlıdır. Üst hava yolunda obstrüksiyon olduğunda, dokularda kollaps gelişince kateter komprese olur. Bir mikrofon probdan yansıyan sesleri sürekli analiz eder. Kateter komprese olduğunda ses yansıması değişiklikleri sayesinde obstrüksiyonun seviyesi ve süresi tesbit edilebilir (67).

### **Sefalometri**

Kemik ve yumuşak dokunun değerlendirilmesinde kullanılan, baş ve boyunun standardize edilmiş lateral radyografik görünümüdür (68).

Sefalometrik inceleme ile obstrüktif uyku apnesi etyolojisinde rol oynayan birçok kraniyofasiyal ve üst havayolundaki anormallikler değerlendirilebilir. Ucuz, uygulanması kolay, radyasyon maruziyeti düşük, yaygın kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ayakta veya oturur pozisyonda uygulanması, supin pozisyonda uygulanamaması, uykuda inceleme yapılamaması tetkikin dezavantajlarıdır. Kemik ve yumuşak dokuları iki boyutlu değerlendirebilmekte, volüm analizi yapılamamaktadır.

Sefalometri, tanı amaçlı kullanılması yanı sıra OSAS'lı olgularda operasyon öncesi değerlendirme ve ağız içi apareylerin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (69).

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Kesitsel inceleme yöntemi olup noninvaziv, supin pozisyonda uygulanabilir, radyasyon maruziyeti yüksek olan bir tetkidir. Üst solunum yolunun supin pozisyonda kesitsel olarak incelenmesine olanak tanır. Yumuşak doku rezolüsyonu manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre düşüktür. Radyasyon maruziyetinin fazla olması,

uykuda ve uyanıklıkta tetkikin tekrarlanması sınırlar (68).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

Kullanımı yaygın olmayan, pahalı, iyonizan radyasyon maruziyeti olmayan görüntüleme yöntemidir. İyonizan radyasyon içermediğinden tetkik tekrarlanmasına olanak tanır. Supin pozisyonda ve dinamik inceleme yapılabilir. MR bulguları ile klinik muayene bulguları genellikle koreledir (70).

### **2.2.10. Ayırıcı Tanı**

Uyku apnesinin ayırıcı tanısı gündüz uyku hali yapan diğer bozukluklarla yapılmalıdır. Bunların en sık karşılaşılanları hipotiroidi, uykusuzluk ve periyodik hareket sendromlarıdır.

Narkolepsi; kısa süreli ani uykuya dalma episodları ile karakterize bir hastalıktır. OSAS ile gündüz uyuklamaları nedeniyle karışabilir ancak kliniği daha farklıdır. Narkolepside uyku episodları genellikle 15 dakika civarında sürüp, katapleksi (vücut kaslarının tonüsünde ani düşme) episodları da görülebilir. Hastalığın başlangıcı sıklıkla 10-20 yaş arasındadır. Yine narkolepside uyku başlangıcında yada uykuya geçerken işitsel ya da görsel halüsinasyonlar olabilir. Teşhis polisomnografide, uykunun başlangıcında REM döneminin varlığıyla konur.

OSAS'ın periyodik ekstremite hareketleri sendromundan ayırımında musculus tibialis anterior elektromyografisi kullanılır.

Konjestif kalp yetersizliği, KOAH ve pulmoner fibrosis gibi hastalıklar da OSAS bulgularını taklit edebilir. Ancak iyi bir anamnez, fizik muayene ve kardiopulmoner testler ayırıcı tanıyı sağlar.

Nokturnal myoklonus çoğunlukla hastanın eşi tarafından farkedilir ve tibialis anterior kası içine yerleştirilen elektrodlarla gece EMG kayıtları yapılarak ortaya çıkarılır. Periyodik hareket sendromları artan yaşla daha sık görülür ve uyku apnesi ile karşılaştırıldığında daha çok rastlanır.

GER (gastroözofageal reflü), asit reflüsü nedeniyle uykuda boğulma hissi ve dispneye neden olabilir.

Ust solunum yolu rezistans sendromu, intratorasik basınçta belirgin artışa neden olacağından dolayı kısa süreli, sık tekrarlayan uyanmalar nedeniyle gün boyu uykululuk haline neden olabilir.

## 2.2.11. OSAS Tedavisi

### Genel Yaklaşım

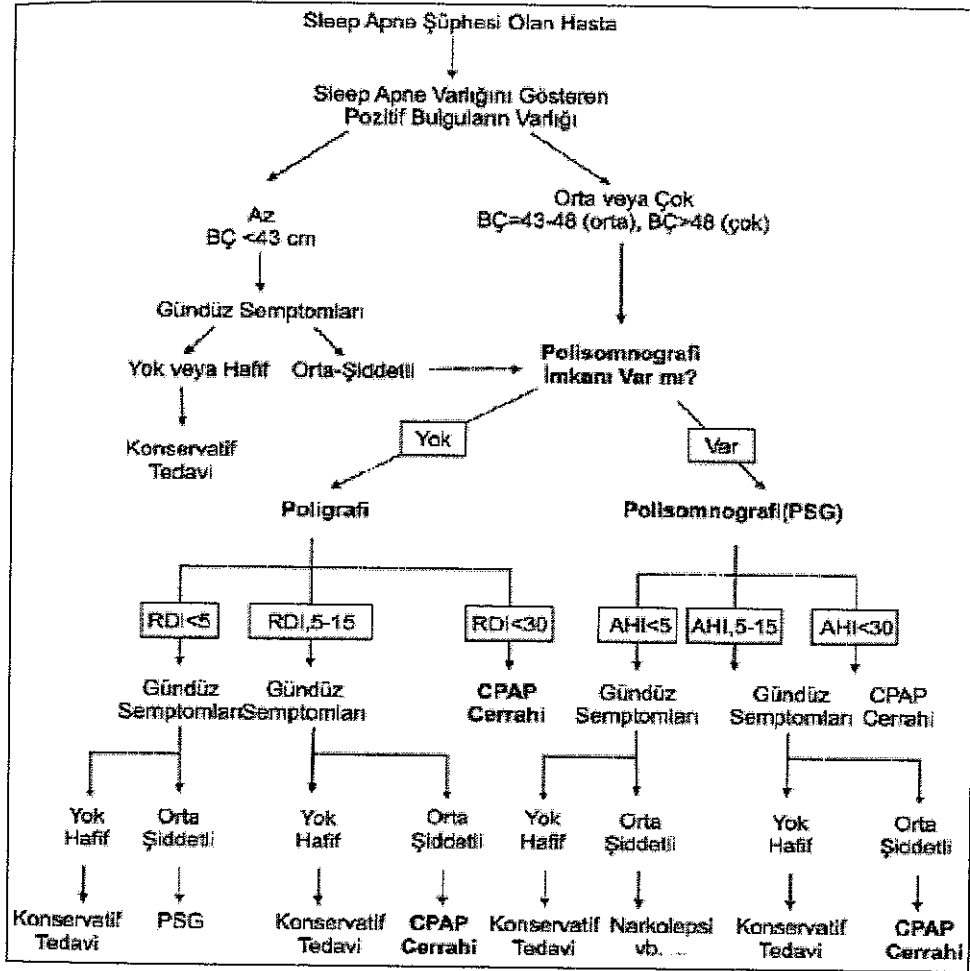
OSAS; motorlu araç kazalarında artış, gündüz aşırı uyku hali, hayat kalitesinin düşmesi, insülin direnci, ve vasküler morbidite-mortaliteye neden olan bir hastalıktır (71,72). OSAS tedavilerinin kabul edilmesi veya uyumu zor olabilmektedir. Tedavinin uzun dönem sonuçları kesin olarak bilinmemektedir.

Semptomatik, şiddetli OSAS hastasının tedavisi kısmen kolaydır. Asıl zor olanı semptomları belirgin olmayan şiddetli veya şiddeti az olan ama belirgin semptomları olan OSAS hastasının tedavisidir.

OSAS'ın şiddetini derecelendirmek için geleneksel olarak AHI kullanılmaktadır. American Academy of Sleep Medicine, sleep apneyi hafif ( $5 < AHI < 15$ ), orta ( $15 < AHI < 30$ ) ve şiddetli ( $AHI > 30$ ) olarak üçe ayırmıştır (8). Ancak sadece bir ölçüm sonucuna güvenerek tedavi endikasyonu koymak doğru değildir. AHI'yi 5-15 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 edilmeleri gereklidir. AHI'yi 15'in üzerinde olan hastaların mutlaka tedavisi gerekmektedir.

Başarılı tedavi için, eksiksiz hasta değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastanın en çok şikayetçi olduğu semptom önemlidir. Eğer hastanın başlıca semptomları arasında horlama, yorgunluk veya gündüz aşırı uyku hali ile vasküler risk sorunları da var ise CPAP tedavisi hasta için iyi bir seçenektir. Eğer hastada yorgunluk ve gündüz aşırı uyku

hali şikayetleri yok ise ve horlama önemli bir problem olarak görülüyorsa, CPAP'ı kabul etme ve uyum gösterme olasılığı zayıftır.



Şekil 2.8. OSAS düşünülen hastanın tanı ve tedavi karar algoritması

Hafif OSAS'lı (AHI 5-15), yorgunluk veya gündüz aşırı uykululuk hali şikayetlerinin minimal olduğu, asıl şikayeti horlama olan hastalarda ağız içi araç kullanımı veya izole palatal cerrahi kabul edilebilir bir çözümdür (73). Ancak hasta takipten çıkartılmamalıdır. Ağız içi araç kullanımının istenmeyen etkileri arasında diş hareketlerinde sınırlama ve ısırma sırasında rahatsızlık verme olduğu bilinmektedir. Ağız içi araç kullanımının uzun dönem sonuçları tam olarak ortaya konmuş değildir. UPPP, lazer yardımıyla uvulopalotoplasti (LAUP) ve somnoplasti (yumuşak damağa radyofrekans uygulanması) gibi teknikler de böyle hastalar için iyi birer seçenektir (74,75)

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 çıkarılması hata olur. Palatal cerrahi sonrası da uzun süre takip yapılmalıdır (76).

Nazal patolojinin varlığında, nazal patolojiyi düzelten cerrahiler de horlamayı oldukça iyi tedavi edebilir ve tedavinin plânlanması aşamasında nazal obstrüksiyon mutlaka değerlendirilmelidir. Gündüz burun tıkanıklığı, OSAS için bir risk faktörüdür. Nazal obstrüksiyonun tedavisiyle, ağız solunumundan normal nazal solunumuna geçilecek ve orofaringeal hava yolunu daraltıcı etkiler 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.), cerrahi tedavi seçenekler (septumplastisi, konkoplastisi, radyofrekans cerrahi, konka bülloza cerrahisi vb.) kullanılabilir (77,78,79).

Eğer hasta, belirgin gündüz aşırı uyku hali gibi semptomları olmayan ancak vasküler komorbiditesi olan bir hastaysa CPAP tedavisini kabul etmesi zordur (80). Aynı zorluk ağız içi araç kullanımı için de geçerlidir. OSAS tedavisinde kullanılan cerrahilerin, OSAS ile ilişkili vasküler komorbiditeyi düzelttiğini gösteren kesin verilerle desteklenmiş bir çalışma yoktur (81,82). CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalarda gece oksijen verilmesi belki kabul edilebilir, ancak yararı konusunda kanıtlar yetersizdir.



Yorgunluk ve uykululuk hali gibi semptomların CPAP tedavisine cevap verip vermediğinin belirlenmesi önemlidir. CPAP tedavisini kabul etmede kararsız olan hastalarda, gündüz semptomlarının düzelmesi hastayı ikna etmeye yardımcı olabilir. Gündüz semptomlarını düzelten tedaviler, yaşam kalitesini artırır ve hastaların tedaviyi kabul ve uyum sağlama şansını yükseltir. Ancak bazı hastalarda CPAP veya BİPAP tedavisine rağmen gündüz semptomları devam eder. Pack et al (83) CPAP'a ek olarak modafinilin oral kullanımı ile bu sorununun çözümlenebileceği bildirilmektedir. Amfetamin dışındaki gündüz performans artırıcılarının, gündüz semptomları belirgin hastalarda güvenle kullanılabilir (84). Günümüzde OSAS hastalarında tek başına bu stimulanların kullanımı önerilmemektedir (83). CPAP tedavisiyle horlama ve gündüz aşırı uyku hali, vasküler fonksiyon ve hayat kalitesi artırılmaktadır (85,86)

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

### **Yaşam Biçiminde Değişiklik ve Genel Önlemler**

Hastanın potansiyel olarak tedaviden yarar göreceği kararına varıldıktan sonra yapılacak ilk iş, hastanın yaşam tarzı ile ilgili uykuya negatif etkisi olabilecek durumları düzeltmektir.

Kilo verme, uykusuz kalmadan kaçınma, sigara, alkol ve sedatiflerden uzak durma sözü edilen faktörlerin düzeltilmesinde alınması gereken başlıca önlemler arasındadır.

**1. Kilo Verme:** Apne gelişimi ile kilo verme arasında doğrusal bir ilişki vardır. Anlamlı oranda zayıflamanın AHI'de de belirgin azalmaya neden olduğu görülmüştür. Morbid obezlerde fazla miktarda kilo kaybı belirgin şekilde apnelerde azalma ve kan gazlarında düzelmeye neden olur. Kilo verme ile apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği görülmektedir.

**2. Pozisyon Tedavisi:** Uyku sırasında yatma pozisyonu OSAS'ın ciddiyetini etkiler. Pek çok hastanın apneleri belirgin olarak dorsal dekubitus pozisyonunda lateral pozisyona oranla artar. Pozisyon tedavisi, hastaların uyurken yan yatmaları ve başlarını 30° - 60°de

tutmak için desteklemelerinden ibarettir REM uykusu apne süresi ve sıklığını etkilememekle beraber, farinksin stabilizasyonunu arttırarak ortalama apne sıklığını düşürebilmektedir. Pozisyon tedavisine daha çok hafif OSAS'ı olan ve şişman olmayan hastalar cevap vermektedir. Klasik PSG kayıtlarından, pozisyon tedavisine cevabın olup olmayacağı belirlenebilmektedir.

**3. Agreve Eden Faktörlerden Sakınma:** Agreve eden faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Alkol apnelerin sayı ve süresini artırır, desatürasyonları derinleştirir. Alkol, farens dilatatör kaslarının aktivitesini azaltır Böylece farens kollapsı kolaylaşır. Alkolün bu etkileri alımından sonra ilk saatlerde görülür. Apneik bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir.

### **Ağız İçi Araçlar**

Ağız içi aletler ya mandibulayı yeniden pozisyonlandırarak ya da dil korpusunu ve dil kökünü öne çekerek etki gösterirler. Ağız içi araç uygulamaları daha çok horlama için kullanılmaktadırlar ASDA (American Sleep Disorders Association)'ya göre endikasyonları:

1-Basit horlama

2-Zayıflama ve pozisyon değişikliği gibi önlemlere cevap alınamamış hafif ve orta dereceli OSAS

3-CPAP'ın reddedildiği veya tolere edilemediği cerrahinin de endike olmadığı orta- ciddi OSAS olguları

Bu cihazların OSAS tedavisindeki yerini araştıran randomize ve kontrollü çalışmalar yeterli değildir. 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 çalışmada, CPAP'ın ağız içi araçlara göre AHI ve gündüz semptomlarını çok daha iyi düzelttiği saptanmıştır. Kompliyans, literatürde %50-100 olarak bildirilmektedir (87,88).

## İlaçlar

- 1- **Protriptilin:** Nonsedatif trisiklik antidepresandır. REM uykusunun süresini kısaltarak REM'e bağlı apnelerin sayısını azaltır. Ayrıca faringeal kasların aktivitesini de azaltarak obstrüksiyonu önlemeye yardım eder. Nervus hipoglossusun aktivitesini artırarak farenksin dilatatör kas tonusunu arttırmış olur. Yatmadan 1 saat önce 5 mg dozuyla başlanır. 10-15 mg'a kadar çıkılabilir. Ağız kuruluğu, üriner retansiyon, kabızlık gibi yan etkileri vardır. Hafif ve orta şiddetteki OSAS'ta kullanılabilir.

Bir serotonin reseptör antagonisti olan Fluoksetin, protriptilinle aynı etkiye sahiptir ve yan etkileri çok daha önemsizdir.

- 2- **Medroksiprogesteron:** Bir progesteron derivesi olan bu hormon bir solunum stimülanıdır. Solunum dakika volümünü artırır, hipoksi ve hiperkapniye duyarlılığı güçlendirir. Obezite hipoventilasyon sendromunun eşlik ettiği durumlarda kullanılabilir. Ancak OSAS'ta terapötik etkisi yoktur ve libido azalması, impotans ve alopesi gibi yan etkileri vardır.

- 3- **Almitrine:** Karotisteki kemoreseptörlere uyarıcı etkisi vardır. Bu etki apneye bağlı hipoksi sırasındaki uyanışı sağlar. Apne ve hipoapnelerin süresini kısaltır ama uyku yapısına ve solunum bozukluğuna etkisi yoktur.

## CPAP Tedavisi

İlk kez 1981'de rapor edildiğinden beri nazal CPAP tedavisi, OSAS tedavisinde en etkili ve en sık kullanılan tedavi seçeneğidir (89). Üst solunum yollarında negatif basınç oluşmasını engellemek amacıyla burundan üst solunum yollarına pozitif basınçlı hava verilmesi esasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Faringeal hava yolu kollapsını önleyerek apne ve hipopneleri ortadan kaldırır. Son çalışmalarla birlikte literatürde CPAP kullanımında hasta kompliyansının ortalama %65-90 arasında olduğu bildirilmektedir (91). Kompliyans, belirgin gündüz aşırı uyku hali olan hasta grubunda daha yüksektir. CPAP'ın gündüz semptomlarını düzeltici etkisi, bu hastalarda tedaviye uyumu kolaylaştırmaktadır. Sağlık birimlerinde yoğun hasta eğitiminin uygulanması da uyumun artmasına yardım edebilmektedir.

Hastalar CPAP tedavisine başladıktan sonra çok daha kolay kilo verebildiğinden dolayı gündüz performansının artışı, uyku halinin ortadan kalkması ve hastanın tedaviye motive olması daha kolay olmaktadır.

### **CPAP Endikasyonları**

- 1 - Orta ve ileri OSAS. Bu hastalar: Semptomlardan bağımsız olarak, apne indeksi 30 dan fazla olanlar ve AHI 15 ve altı olup, gündüz aşırı uykululuğu olan hastalardır.
- 2- OSAS'a KOAH'ın eşlik ettiği Overlap sendromu
- 3 - VKİ >35 kg/m<sup>2</sup> olan ve gündüz aşırı uykululuğu olan tüm uykuda solunum bozukluğu hastaları
- 4 - Kardiyο-serebrovasküler hastalıkların eşlik ettiği tüm uykuda solunum bozukluğu hastaları
- 5 - %85' den fazla desatürasyonu olan ve cerrahi tedavi düşünülen hastalarda, post-operatif gelişebilecek ödemi azaltmak amacıyla preoperatif kullanılabilir

### **CPAP Titrasyonu**

Hastadaki tüm anormal solunum olaylarını ortadan kaldıran basınç düzeyinin belirlenmesi işlemine "titrasyon" adı verilir. Polisomnografi eşliğinde önce 2-4 cmH<sub>2</sub>O basıncıyla başlanır. Titrasyon sırasında, standart polisomnografik kayıta, uyku evreleri ile birlikte respiratuar hava akımı, torasik ve abdominal solunum eforu, vücut pozisyonu ve arterial oksijen satürasyonu değerlendirilir. İdeal CPAP titrasyonunda horlama da ortadan kaldırılmalıdır.

### **AUTOCPAP (Autotitrasyon'lu CPAP)**

Bu sistemde sabit bir basınç yoktur gece boyunca basınç değişir. Ototitrasyonlu aletler havayolu basıncı, hava akımı, horlama şiddetine bağlı olarak sabit olmayan pozitif basınç daha uygun olur düşüncesiyle geliştirilmiştir. AutoCPAP daha çok tedavinin ilk gecesinde polisomnografi eşliğinde titrasyon yaparken kullanılabilir. Bu aletle gerekmediği sürece düşük basınç uygulandığı için az sayıda olgudan oluşan birkaç çalışmada kompliansın arttığı gösterilmiştir. Olumlu etkilerinin tersine bazı otörler aletin, apne geliştikten sonra artan rezistansı algılayarak basıncı yükselttiğini dolayısıyla polisomnografik ve klinik etkisinin iyi olmadığı görüşündedirler. Teknolojik ilerlemeler aletin dezavantajlarını ortadan kaldırırsa CPAP titrasyonu gerekmeden tedavi başlanabilecektir.

### **CPAP'ın kısa ve uzun dönem etkileri**

CPAP'ın kısa dönem kullanımında yani tedavinin ilk aylarında hipersomnolans ortadan kalkar, nörokognitif düzelme izlenir. Uzun dönem etkileri içinde en göze çarpanı, kognitif fonksiyonlarda düzelmedir. Ayrıca hastalığa bağlı olarak görülen düşük testosteron ve somatomedin C düzeylerinin, 3 ay düzenli CPAP kullanımı ile normale geldiği gösterilmiştir. Genellikle hastalar, tedaviye başladıktan sonra cinsel aktivitelerinin arttığını bildirmektedirler.

Tedavinin uzun süre devam etmesiyle pulmoner arter basıncında düşme ve sağ kalp yüklenmesinde azalma, hematokrit değerinde düşme, ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda düzelme, noktüride azalma saptanır. Ayrıca yumuşak doku ödeminin ortadan kalkmasına bağlı olarak üst solunum yolunun çapında artma da olmaktadır.

### **CPAP Aletine Hasta Uyumu**

Bu konuda yapılan çalışmalarda, CPAP'a uyumun %60-80 oranında olduğu görülmektedir. Hastalığın şiddeti ne kadar fazla ise uyum da o kadar iyi olmaktadır. Özellikle gündüz aşırı uykululuğu olan hastalarda, bu uyku halinin ortadan kalkması, hasta için CPAP'ı vazgeçilmez hale getirmektedir. Pek çok çalışma, uyku strüktürünü düzeltme, yeterli oksijenasyon ve gündüz semptomlarını gidermek için tüm uyku süresi boyunca kullanımı önermektedir.

### **Monitörizasyon:**

Hastalar 1. 3. aydan sonra 6 aylık kontrollerle izlenmelidirler. Kısa dönemde ÜSY yumuşak doku ödeminin kaybolmasına bağlı olarak, daha sonraları ise kilo verme gibi ek tedbirlerle CPAP basıncı düşürülebilir. Bu arada eğer 3 ayda klinik semptomlar özellikle somnolans giderilemediyse tanı gözden geçirilmeli narkolepsi gibi diğer tanılar incelenmelidir. 3 ayda komplians düzelmediyse alternatif tedaviler düşünülebilir.

### **CPAP Tedavisinde Sorunlar**

CPAP tedavisinde en sık karşılaşılan yan etkiler rinore, nazal konjesyon ve kuruluk, maskenin rahatsızlık vermesi, hava kaçışına bağlı konjonktivit, 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.

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

## Cerrahi Tedavi

OSAS tedavisinde CPAP'ın başarılı olmasına rağmen tedaviyi kabul etmeyen veya tedaviye uyum sağlayamayan hastaların sayısı oldukça yüksektir. Bunun sonucu olarak da cerrahi tedavi birçok hastada tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir.

İdeal cerrahi tedavi, belirlenmiş olan obstrüksiyon bölgesine yönelik olmalı ve buradaki problemi en az morbidite ile uzun süre ortadan kaldırmalıdır. İlk kez Fujita (90) tarafından tıp literatürüne sokulan uvulopalatofaringoplasti (UPPP), orofaringeal obstrüksiyonu düzeltmeye yöneliktir ve OSAS tedavisi için en sık kullanılan cerrahi tekniktir. Günümüzde, OSAS'da üst hava yolu obstrüksiyon bölgesini ortadan kaldırmak için en sık kullanılan cerrahi teknikler arasında UPPP, genioglossus ve hyoid ilerletme ile maksillo-mandibular ilerletme vardır. Cerrahi tedavinin başarılı sayılması için RDI'nin % 50'si veya dakikada 10'nun altına düşmesi gerekir.

### UPPP Operasyonu

1964 yılında Japon İkemetsu tarafından tarif edilen, horlamaya yönelik olan ilk cerrahi tedavidir. 1981 yılında Fujita tarafından küçük modifikasyonlarla Amerika Birleşik Devletlerinde horlamanın tedavisi için tanıtılmıştır. Bu operasyonun amacı, farinksteki mesafeyi artırmak ve uyku sırasında solunum yolu kollapsı olasılığını azaltmaktır. Bu tekniğin 3 amacı vardır.

1. Orofaringeal girişin lateral çapını arttırmak için posterior plikanın lateralize edilmesi
2. Palato-nasopharygeal kasların sfinkter etkisinin ortadan kaldırılması
3. Yumuşak damağın, velofaringeal yetersizlik oluşmasını önlemek amacıyla kas tabakasına zarar vermeden kısaltmak

UPPP operasyonu hafif ve orta şiddetteki OSAS vakaları için önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda UPPP ile horlamanın %80 oranında ortadan kalktığı tesbit edilmiştir.



UPPP'nin en önemli komplikasyonu palatal fonksiyonların bozulmasıdır. UPPP sonrası erken ve geç dönemde kanama, velofarengal yetmezlik, konuşma bozukluğu ve nasofarengal stenoz gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu tedaviden sonra hastaların uzun süreli takibi gereklidir. Çünkü başlangıçta tedaviden fayda gören vakalarda olayın 2-3 yıl sonra sonra tekrar başladığı tesbit edilebilir. Başarıyı etkileyen en önemli faktör üst solunum yollarında kollabe olan bölgenin doğru saptanmasıdır. Eğer kollaps üst faringeal bölgeden başka bir yerde ise başarı oranı oldukça düşüktür (7).

### **Lazer Yardımlı Uvulopalatoplasti (LAUP)**

1986 tarihinde Kamami tarafından ilk olarak uygulanmaya başlanmıştır. LAUP'da komplikasyonlar daha az miktarda doku eksize edilmesi nedeniyle UPPP'ye oranla çok daha azdır. LAUP yapılan hastaların, kısa süreli takiplerde başarı oranı %70-97 kadardır. Uzun dönem takiplerinde UPPP'de olduğu gibi yaklaşık %40 oranında relaps saptanmıştır.

### **Radyofrekans Yardımlı Uvulopalatoplasti (Radiofrequency - Assisted**

#### **Uvulopalatoplasty =RAUP)**

Bu işlem düşük şiddette radyofrekans dalgalarıyla dokunun termo koagülasyonundan ibarettir. Radyofrekans enerjisi tatbik edildiği dokuda nekroz oluşturur. Bu lezyon fibrozis ve skar dokusu oluşumu ile iyileşir. Sonuçta radyofrekans enerjisi uygulandığı dokuda volüm azalmasına ve gerginliğe neden olur. Tedavi tek seans olabildiği gibi bazen birkaç seans da yapılabilir. En önemli avantajı UPPP ve LAUP'dan farklı olarak mukoza bütünlüğü bozulmadığı için postoperatif ağrı şikayetinin minimal olmasıdır. Ayrıca velofarengal yetmezlik gibi major komplikasyonlar da görülmez. En sık rastlanan minör komplikasyon mukozal erozyondur. Postoperatif dönemde birkaç gün içinde düzelir. UPPP ve LAUP'dan farklı olarak RAUP ilk uygulamadan yeterince fayda görmeyen hastalara birkaç kez daha tatbik edilebilir. Literatürde tedavi sonrası 18-24 aylık takiplerde horlamada % 41 oranında relaps gözlemlenmiştir. Ancak benzer oranlar UPPP ve LAUP için de geçerlidir.



### 2.2.12. Prognoz

Prognoz yaş, oksijen desatürasyonunun şiddeti, uyku bölünmesinin şiddeti ve hipertansiyonun olup olmamasından etkilenmektedir (92). Apnelerin sıklığı, süresi, bir başka deyişle oksijen desatürasyonun derecesi, arousal indeksinin yüksekliği hastanın klinik bulgularının kötüleşmesine, eşlik eden hastalıkların hızla gelişmesine neden olacaktır. Redline et al (93), 232 hastada 8 yıllık izleme sonucu AHI ortalamasının 2 l'den 6 l'e yükseldiğini saptayarak OSAS insidansının gittikçe arttığını ve tedavi edilmezse, OSAS'ın zamanla şiddetlendiğini göstermiştir. Tedavi edilmemiş OSAS hastalarında yapılan bir araştırmada, AHI 20'den büyük olanların, 20'den küçük olanlara göre anlamlı derecede yüksek mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir (94). Bu nedenle AHI>20 olan tüm hastalar mutlaka tedavi edilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Ünitesinde 2001 - 2004 tarihleri arasında OSAS tanısı alan, Türk ırkından olan ve akrabalığı olmayan (AHI > 5) 9 (%9.3) kadın, 88 erkek (%90.7) toplam 97 hasta alındı. Kontrol grubu olarak Tokgözoğlu ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada oluşturulan 145 sağlıklı, Türk ırkından olan bireyler alındı (101). Çalışma lokal etik kurul tarafından onaylandı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Olguların vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığı/boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı. Obesite, VKİ'nin 28 kg/m<sup>2</sup>'den, morbid obesite ise VKİ'nin 40 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olması olarak tanımlandı. Krikotiroid membran hizasından boyun çevresi ölçümü yapıldı. Epworth skorları, yaş, VKİ, boyun çevresi, AHI, ortalama apne süresi, % minimum Sa O<sub>2</sub> değerleri kaydedildi.

Uyku monitorizasyonu için 16 kanallı video kayıtlı dijital polisomnografi cihazı (EMBLA) kullanıldı. Polisomnografik işlemden, 4 kanal elektroensefalografi (EEG), 2 kanal elektrookülografi (EOG), submental elektromiyografi (EMG), nasal termistör, torasik ve abdominal hareket, oksijen satürasyonu, anterior-tibialis EMG, elektrokardiyografi (EKG) ve horlama sesi kaydedildi. Uyku evrelemesi Rechtschaffen ve Kales'in kriterlerine göre yapıldı (95). Hastalar OSAS ağırlık derecelerine göre hafif (AHI 5-15), orta (AHI 15-30), ağır (AHI >30) olarak sınıflandırıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgularda ACE gen polimorfizmi değerlendirildi. Serum ACE aktivitesini etkileyen diabetes mellitus, bronş astımı, KOAH, tiroit disfonksiyonu olan, ACE inhibitörü ve Anjiyotensin (AT) reseptör blokeri ile CPAP kullanımı öyküsü olanlar hariç tüm olgularda serum ACE aktivitesi çalışıldı.

### DNA Analizi:

DNA ekstraksiyonu, her hastadan etilen diamin tetra asetik asitli (K<sub>3</sub>EDTA) tüpe alınan periferik kandan (10 cc) salting-out yöntemi (96) ile gerçekleştirildi. ACE geni insertion (I), delesyon (D) polimorfizminin tespiti için, daha önce yayınlanmış olan (F) 5'- CIGGAGACCACICCCATCCTTCT-3' ve (R) 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3' primerleri (97) kullanılarak 96° C 1 dakika, 94° C 1 dak. 63° C 1 dak. 72° C 2 dak. 30 döngü ve 72° C 5 dak. koşullarında PCR amplifikasyonu yapıldı. PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde kontrol edilerek fragment büyüklüklerine göre I ve D alelleri belirlendi. D alelinin tercihli amplifikasyonu görüldüğünden, DD genotipli çıkan hastaların ID olup olmadıkları, insersiyon bölgesini tanıyan (F) 5'- TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3' ve (R) 5'- TCGCCAGCCCTCCCAATGCCCAATAA-3' primerleri (98) kullanılarak 96° C 5 dakika, 94° C 1 dak. 69° C 1 dak. 72° C 2 dak. 40 döngü ve 72° C 10 dak. koşullarında doğrulandı. PCR ürünleri %3'lük agaroz jelde kontrol edilerek fragment büyüklüklerine göre ve DNA markerine karşılık I ve D alelleri belirlendi

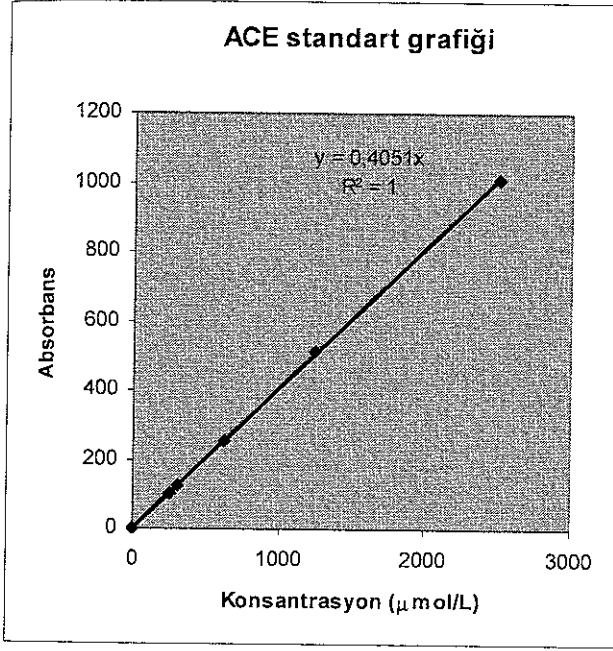
### Serum ACE aktivitesi:

Olgulardan antikoagülansız tüplere alınan 5 ml venöz kan örnekleri, 2-3 saat oda ısısında bekletildikten sonra santrifüj (Sheraeus ,10 dak 2500 rpm) edilerek serumları ayrıldı. Elde edilen serumlar -70° C de ACE aktivitesi ölçülünceye kadar saklandı.

Serum ACE aktivitesi, sentetik substratı olan N-hippüril-l-histidil-l-lösin'i hidroliz etme ve sonuçta hippürik asit ve bir dipeptid olan histidil-lösin oluşturma özelliğinin hidroklorik asit eklenerek durdurulması, oluşan hippürik asitin, siyanürük klorid ile kompleks meydana getirmesi ve bu kompleksin absorbansının spektrofotometrede 382 nm'de okunması esasına dayanılarak belirlenmektedir. Çalışmamızda ACE aktivitesi kolorimetrik ticari kit (Bühlmann, Bühlmann Laboratories AG, Switzerland) kullanılarak ölçüldü.

Numunelerin hippürik asit konsantrasyonu standart grafiğinden hesaplandı. Bulunan hippürik asit konsantrasyonu reaksiyon süresine (15 dakika) bölünerek ünite (U) cinsinden ACE aktivitesi elde edildi.

1U ACE aktivitesi, 37°C' de 1litre serumda ve 1 dakikada 1 mikromol hippürik asitin oluşması için gerekli olan enzim miktarı olarak tanımlandı.



**Grafik 3.1** ACE standart grafiği

### İstatistiksel Analiz

OSAS'lı hastalar ve kontrol grubun gen polimorfizmi ki-kare testi ile karşılaştırıldı. OSAS ağırlık derecesine göre ACE aktivitesi ortalaması Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. Gen alelleri ile ACE aktivitesi ortalaması ikili gruplar halinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. OSAS ağırlık derecesine göre gen alelleri arasındaki korelasyon ki-kare yöntemi ile değerlendirildi. I ve D gen alel frekansları ki-kare yöntemiyle hesaplandı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $51,27 \pm 9,97$  yıl (29-75) olan 97 OSAS'lı hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri ve bazı polisomnografik değişkenleri Çizelge 4.1'de görülmektedir. Olguların 88'i erkek (%90,7), 9'u kadındı (%9,3). Ortalama VKİ  $30,58 \pm 5,79$  kg/m<sup>2</sup> (19-54), ortalama boyun çevresi ise  $41,82 \pm 3,31$  cm (34-51) olarak bulundu. Olguların sadece 37,1'inin (n=36) VKİ'si 28 kg/m<sup>2</sup>'nin altındaydı yani normal kiloluydu ve % 47,4'ü (n=46) hafif, %20,6'sı (n=20) orta, %32'si (n=31) ağır uyku apnesine sahipti.

**Çizelge 4.1.** Olguların demografik ve polisomnografik özellikleri

<b>Parametre</b>	
Erkek %, (n)	90,7, (88)
Kadın %, (n)	9,3, (9)
Yaş (yıl)	$51,27 \pm 9,97$
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	$30,58 \pm 5,79$
VKİ 28 kg/m <sup>2</sup> ve üstü %, (n)	62,9, (61)
VKİ 28 kg/m <sup>2</sup> altı %, (n)	37,1, (36)
% Minimal Sa O <sub>2</sub>	$76,52 \pm 11,40$
Boyun çevresi (cm)	$41,82 \pm 3,31$
Epworth skoru	$11,34 \pm 4,7$
Ortalama apne süresi (sn)	$21,75 \pm 5,89$
AHI ortalaması	$24,24 \pm 18,33$

### Gen polimorfizmi:

OSAS'lı olguların ACE II, ID, DD genotip frekansları sırayla %19.6 , %53.6 , %26.8 olarak bulundu. Genotip frekans dağılımı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görüldü ( $p=0,012$ ). Bu farklılığın II gen polimorfizminden kaynaklandığı, Türk popülasyonunda özellikle II gen polimorfizminin OSAS'a eğilimi 2.8 kat arttırdığı saptandı (Çizelge 4.2) Odds ratio II genotipi için 2,8; ID genotipi için 0,84; DD genotipi için 0,9 olarak bulundu.

Çizelge 4.2. Gen polimorfizminin OSAS'lı hastalar ve kontrol grup ile ilişkisi

Değişken	n	Genotip frekansı		
		I/I	I/D	D/D
OSAS	97	%19.6*	%53.6	%26.8
Kontrol	145	%6.6*	%63.9	%29.5
Odds ratio		2,8	0,84	0,90

(\*:  $p<0,05$ )

OSAS ağırlık derecesi ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı ( $p=0,855$ )

Çizelge 4.3. Gen polimorfizminin OSAS ağırlık derecesiyle ilişkisi.

Değişken	n	Genotip frekansı		
		I/I n, %	I/D n, %	D/D n, %
Hafif OSAS	46	10, 21.7	22, 47.8	14, 30.4
Orta OSAS	20	3, 15	12, 60	5, 25
Ağır OSAS	31	6, 19.4	18, 58.1	7, 22.6

### ACE Aktivitesi:

OSAS'lı hastaların genotip frekansını kıyaslamada kullandığımız kontrol grubuna ait venöz kan örnekleri elde edilemediğinden, kontrol grubunda ACE serum aktivitesine bakılmadı. Serum ACE aktivitesini etkileyen diabetes mellitus, bronş astımı, KOAH, tiroit disfonksiyonu, ACE inhibitörü ve Anjiotensin (AT) reseptör blokeri ile CPAP kullanımı öyküsü 24 kişi hariç tüm olgularda serum ACE aktivitesi çalışıldı.

OSAS'lı olgularda ACE genotipi ile ACE aktivitesi ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $p=0,027$ ). II genotipine sahip hasta grubunda ortalama ACE aktivitesi, DD genotipine sahip hastalara göre anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p=0,019$ ). II - ID ile ID - DD genotipleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0,113$ ), ( $p=0,199$ ) (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. ACE aktivitesi ortalaması ile gen polimorfizmi arasındaki korelasyon

Değişken	ACE aktivitesi ortalaması IU/L
I/I genotipi	$33.53 \pm 2.4 *$
I/D genotipi	$38.25 \pm 1.73$
D/D genotipi	$41.55 \pm 2.27 *$

\*: ( $p=0,019$ )

Çalışma grubunda OSAS ağırlık derecesine göre ACE aktivitesi karşılaştırıldığında ACE aktivitesinin ağır OSAS'lı hastalarda hafif olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi ( $p=0,017$ ) (Çizelge 4.5).

**Çizelge 4.5.** ACE aktivitesi ile OSAS ağırlık derecesi arasındaki korelasyon

Değişken, (n)	ACE aktivitesi IU/L
Hafif OSAS, (42)	40,44 ± 10,72 *
Orta OSAS, (12)	38,39 ± 9,92
Ağır OSAS, (19)	33,31 ± 9,34 *

(\*: p<0,05)

#### **Genotip ve fenotip arasındaki ilişkiler:**

OSAS'lı hastaların II, ID, DD genotipleri , minimal Sa O<sub>2</sub>, boyun çevresi, Epworth skoru, ortalama apne süresi, AHI parametreleri ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p>0,005)

ACE gen polimorfizmi ve ACE aktivitesi demografik ve polisomnografik değişkenlerle karşılaştırıldığında, ACE aktivitesinin yüksek olduğu olgularda minimum % SaO<sub>2</sub>'nin yüksek, AHI'nin ise düşük olduğu bulundu (p=0,005, p=0,012) (Çizelge 4.6). ACE serum aktivitesi VKİ 28 kg/m<sup>2</sup>'nin altındaki olgularda üstünde olanlara göre anlamlı farklı bulunmadı ACE serum aktivitesi ortalaması, morbid obes (VKİ> 40 kg/m<sup>2</sup>) olan olgularda 26,16 ± 5,45 IU/L, VKİ 40 kg/m<sup>2</sup>'nin altındaki olgularda 38,83 ± 1,24 IU/L bulundu, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.025).



**Çizelge 4.6.** ACE plazma aktivitesi ve gen polimorfizminin polisomnografik ve demografik değişkenlerle ilişkisini gösteren korelasyon analizi

<b>Değişken</b>	<b>Gen polimorfizmleri (p)</b>	<b>ACE aktivitesi (p)</b>
Yaş	0,906	0,487
VKI	0,931	0,318
Boyun çevresi	0,849	0,223
AHI	0,925	<b>0,012</b>
SaO <sub>2</sub> minimum	0,975	<b>0,005</b>
Epworth ölçümü	0,689	0,261
Ort.apne süresi	0,812	0,747

## 5. TARTIŞMA

Uyku bozuklukları arasında genetik yatkınlık olduğu düşünölen hastalıklar; narkolepsi, sirkadyen ritm bozuklukları, huzursuz bacak sendromu ve OSAS'tır (99). OSAS'ın etyolojisini netleştirmeye yönelik çalışmalar özellikle tedavi konusunda yeni ufukların açılması yönünden önemlidir. OSAS ile ilgili genetik faktörlerin rolünü tanımlamaya yönelik araştırmalar literatürde oldukça sınırlıdır. Farklı genlerin bu hastalığa neden olabileceği, bazı genlerin boğaz kaslarının hipertrofini, bazılarının ise solunum ve uykunun kontrol mekanizmasını etkileyerek OSAS için risk oluşturabildikleri bildirilmektedir (99).

ACE, inaktive durumdaki bir dekapeptit olan AT-1' den potent vazopressör bir ajan olan AT-2 oluşmasını sağlayan önemli bir enzimdir. ACE, başlıca akciğerlerde yapılır ve enzim özellikle pulmoner damarların endotel hücrelerinin luminal kısmında lokalizedir. ACE gen polimorfizminin risk oluşturduğu bildirilen pulmoner ve nonpulmoner hastalıklar; iskemik kalp hastalıkları ve diyabetik nefropati gibi dejeneratif vasküler hastalıklar ile sarkoidoz ve renal hastalıklardır (100,101)

ACE gen polimorfizmi ile OSAS gelişme riskini araştıran Xiao et al (102), Çin popölasyonunda yaptıkları çalışmada ACE geninin II, ID, DD genotip frekanslarını sırasıyla %44, %56 , %0 olarak bulunduğunu, II genotipinin OSAS için risk faktörü oluşturduğunu bildirmektedir. Buna karşın Barcelo et al (103), İspanyol popölasyonunda yaptıkları çalışmada, ACE gen polimorfizminin OSAS'lı hastalar ile kontrol grup arasında farklı saptanmadığını belirtmektedir. Bu iki farklı sonuç, ACE gen polimorfizminde etnik kökenin önemini göstermektedir. Bu noktadan hareketle, Türk popölasyonunda ACE gen polimorfizminin OSAS etyolojisinde rolünü araştırmak amacıyla planladığımız çalışmamızda, OSAS'lı hastalarda ACE gen polimorfizmi dağılımının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olduğu, Türk popölasyonunda özellikle II gen polimorfizminin OSAS'a eğilimi 2.8 kat arttırdığı saptandı (Çizelge.4.2)

Barley et al (102) tarafından, Avrupalılar, Hintliler, Nijeryalılar ve Polinezyalılardan oluşan 4 farklı etnik grubun sağlıklı bireylerinde ACE gen polimorfizmi araştırıldığı; Avrupalılar ve Hintliler'de D alelinin, Nijeryalılar ve Polinezyalılarda I alel frekansının daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu durum, etnik orjinin farklı olmasıyla açıklanmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız Türk popülasyonunu temsil eden kontrol grubunda ise D alel frekansı yüksektir (%62) (101).

Farklı genler ACE aktivitesini farklı şekilde etkileyebilmektedir. Rigat et al (101), PCR yöntemi ile ACE genotiplerini II, ID, DD olarak belirlemiştir. Literatürde ACE serum aktivitesinin düşüklüğüne II polimorfizminin, yüksekliğine ise DD polimorfizminin yol açtığı belirtilmektedir (101). Bir çok araştırmacı homozigot gen delesyonu ile (DD genotipi) yüksek ACE aktivitesi arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ACE aktivitesinin en yüksek değerlerinin DD genotipinde olduğu, II genotipine sahip olanlarda serum ACE aktivitesinin DD'ye göre anlamlı düşük olduğu saptandı (Çizelge 4.5).

Pulmoner hastalıklarda vasküler endotelial hasara bağlı olarak ACE enzim aktivitesi değişebilmektedir (100) ACE aktivitesinin arttığı hastalıklar arasında; tedavi edilmemiş sarkoidoz (%60), aktif tüberküloz (%5), pulmoner talk granülomatozu, silikozis, primer bilier siroz, hipertiroidi vardır. ACE aktivitesinin azaldığı pulmoner hastalıklar arasında astım, kronik bronşit, amfizem, akciğer kanseri, ARDS sayılabilir. Romer et al (100), ACE aktivitesinin azaldığı akciğer kanserli olguların prognozunun, değişmeyen olgulara göre daha kötü olduğunu bildirmektedir. Molteni et al (104), deney hayvanlarında kronik alveoler hipoksiye bağlı olarak serum ve akciğer ACE aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir. OSAS'lı hastalarda ACE düzeyleri ile ilgili olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda ACE aktivitesinin OSAS'lılarda baskılandığı belirtilmekte iken bazılarında da artış saptandığı bildirilmektedir (102). Barcelo et al (103), OSAS'lı hastalarda sağlıklılara göre ACE aktivitesinde artış saptamış olup, AHI ile ACE aktivitesi arasında anlamlı fark bulamama nedeni olarak hasta sayılarının az olmasını göstermişlerdir. Çalışmamızda ACE aktivitesinin, ağır OSAS'lılarda hafif olanlara göre belirgin olarak azaldığı saptandı ( $p=0,040$ ) (Çizelge 4.4). Ayrıca II genotipine sahip hasta grubunda ortalama ACE aktivitesi, DD genotipine sahip hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,019$ ).

OSAS için risk yaratan faktörlerin başında obezite, boyun çevresi, erkek cinsiyeti ve yaş gelmektedir. Obezite, hastalığın gelişiminde ve şiddetinin artmasında önemli bir nedendir.

Xiao et al, ACE geninin II, ID, DD genotipleri ile boyun çevresi ve VKİ arasında anlamlı fark saptanmadığını; II genotipinde ID'ye göre, istatistiksel anlamlı düzeyde minimum SaO<sub>2</sub>'nin daha düşük, AHI 'nin daha yüksek, ortalama apne zamanının daha uzun olduğu bildirilmektedir (102) Çalışmamızda ise, bu 3 genotip ile boyun çevresi, VKİ, minimum SaO<sub>2</sub>, AHI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Sağlıklı bir insanda uykunun NREM ve REM döneminde ventilasyon %10-15 oranında azalır. Desatürasyonun oluşum mekanizması net değildir ancak hipovekilasyon ve ventilasyon/perfüzyon dengesizliğinin neden olabileceği düşünülmektedir. OSAS'lı olgularda tekrarlayan apne nöbetleri ve hipopneler sonucu desatürasyon meydana gelmektedir. Bazı çalışmalar OSAS'lı hastalarda, ACE gen polimorfizmi ile ortalama apne süresi arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Örneğin, Xiao et al, II genotipinde ortalama apne zamanının diğer genotiplere göre anlamlı yüksek bulunduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda ise, her 3 genotip ile ortalama apne zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Obezite, VKİ'nin 28 kg/m<sup>2</sup>'den, morbid obezite ise VKİ'nin 40 kg/m<sup>2</sup>'den yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında VKİ'nde 1 standart sapma kadar artmanın OSAS prevalansını 3 kat arttırdığı saptanmıştır (105). Literatürde OSAS hastalarının %60-90'nın obes olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, olgularımızın %62.9'u obes, %9.3'ü morbid obez. Obes ve morbid obeslerde ACE serum aktivitesinin değerlendirilmesinde ve morbid obes olgularda ACE serum aktivitesinin anlamlı düzeyde düşük olduğu görüldü (p=0.025). Ancak bu iki grubun genotipleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Boyun çevresi, parafaringeal adipoz doku miktarını yansıtır ve OSAS için çok önemli bir risk faktörüdür. Kushida et al (106) boyun çevresinin 40 cm'den fazla olmasını OSAS için %61 sensitif ve %93'de spesifik bulmuştur. Katz et al (107) krikotroid membranın üst kenarından ölçülen ortalama boyun çevresini OSAS'lı hastalarda 43.7 ± 4.5, OSAS'lı olmayan hastalarda ise 39.6 ± 4.5 olarak bulmuşlardır.

( $p = .0001$ ). Çalışmamızda boyun çevresi  $41.82 \pm 3.31$  olarak saptanmış olup, OSAS hastalığı açısından risk oluşturma ölçüsü literatürle uyumludur.

Erkek cinsiyeti de OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Toplum tabanlı çalışmalarda OSAS'ta erkek, kadın oranının 2-3:1 olduğu, klinik çalışmalarda bu oranın 10-90:1'e kadar yükseldiği bildirilmektedir (20). Çalışmamızda da K/E oranı yaklaşık 10:1'dir. Literatürde serum ACE aktivitesinin cinsiyet ile değişmediği bildirilmektedir. Bunun aksini bildiren Lieberman et al (100), kadınlarda ACE aktivitesinin azaldığını, gebelik boyunca trimesterler arasında aktivite farkı olmadığını belirtmektedir. Çalışmamızda kadın ve erkek olgular arasında serum ACE aktivitesi ve genotip yönünden istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmadı ( $p=0.256$ ).

OSAS sıklığı ve semptomları yaşla artmaktadır. Mirici ve ark (108), OSAS prevalansı -anket- çalışmasında horlama, apne, hipersomnolans prevalansının 50 yaş ve üstü olgularda anlamlı yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda 50 yaş ve üstü olgular daha fazla olup %60.8 'lik orana sahiptir. Literatürde ACE serum aktivitesinin gençlerde daha yüksek, prematüre bebeklerde term olanlara göre, yeni doğan-15 yaş arası çocuklarda 15 yaş üstü kişilere göre yüksek bulunduğu bildirilmektedir (100). Ancak çalışmamızda ACE genotipi ile ACE serum aktivitesinin 50 yaşın altındaki kişilerde, üstündekilere göre anlamlı farklı olmadığı saptandı. ACE genotipinin de yaşa göre anlamlı farklı olmadığı görüldü ( $p=0,895$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda; Türk popülasyonunda OSAS'lı hastalardaki ACE gen polimorfizmi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklı bulundu. ACE II gen polimorfizminin OSAS'a 2,8 kat daha fazla risk yarattığı saptandı. Ayrıca ACE gen polimorfizmi OSAS ağırlık derecesi ile ilişkisiz, serum ACE aktivitesi ile ilişkili bulundu. II polimorfizmine sahip olgularda serum ACE değeri anlamlı düşüktü. ACE II genotipine sahip olguların büyük kısmının (%56) hafif OSAS'lı olması, ve ağır OSAS'lı olgularda da serum ACE aktivitesinin anlamlı düşük bulunması, ACE aktivitesi düşüklüğünün hem neden hem de sonuç olabileceğini düşündürmektedir.

## SONUÇ

OSAS'lı hastalarda ACE gen polimorfizmi dağılımının kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olduğu saptandı ACE geninin II polimorfizmine sahip olanlarda OSAS riskinin 2.8 kat artmış olduğu belirlendi.

OSAS ağırlık derecesi ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı.

OSAS ağırlık derecesi ile serum ACE aktivitesi arasındaki ilişki kıyaslandığında, ağır OSAS'lı hastalarda ACE aktivitesinin hafif OSAS'lılara göre belirgin olarak azaldığı dikkati çekti.

Her bir ACE gen polimorfizmi ile serum ACE aktivitesi ortalaması karşılaştırıldığında, II genotipine sahip hasta grubunda ortalama ACE aktivitesinin, DD genotipine sahip hastalara göre anlamlı düşük olduğu saptandı.

OSAS'lı hastaların II, ID, DD genotipleri ile minimum oksijen satürasyonu, boyun çevresi, Epworth skoru, ortalama apne süresi, AHI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.

Çalışmamızda minimum SaO<sub>2</sub>'si düşük olan hastalarda serum ACE aktivitesinin de düşük, AHI 'si düşük olan hasta grubunda ACE aktivitesinin yüksek olduğu saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda; Türk popülasyonunda OSAS'lı hastalarda gen polimorfizmi dağılımı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklı bulundu. Özellikle II gen polimorfizminin OSAS'a 2,8 kat daha fazla risk yarattığı tespit edildi. Ayrıca ACE gen polimorfizminin OSAS ağırlık derecesi ile ilişkisiz, serum ACE aktivitesi ile ilişkili olduğu görüldü. II polimorfizmine sahip olgularda serum ACE değeri anlamlı düşüktü. II polimorfizmine sahip hastalardan büyük kısmının (%56) hafif OSAS'lı olması, ek olarak ağır OSAS'lı olgularda da serum ACE aktivitesinin düşük bulunması, ACE aktivitesi düşüklüğünün hem neden hem de sonuç olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

OSAS uyku boyunca üst solunum yolunun tekrarlayıcı tıkanmaları ile karakterize olan, kişilerin yaşam kalitesini ve başarısını önemli derecede etkileyen, ölüme kadar gidebilen medikal problemlere yol açan bir hastalıktır. Toplumda görülme sıklığı %1-2 civarındadır.

OSAS'ın etyolojisini anlamaya yönelik çalışmalar, alınacak önlemler ve tedavi konusunda yeni ufuklar açacaktır. OSAS'ın genetik ile ilişkisi hala açık değildir. Bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

ACE, bronkokonstrüktör ve inflamatuvar medyatörler olan bradikinin ve substans P'nin inaktive edilmesinde rol oynayan bir enzim olup yoğun bir şekilde akciğerlerde üretilir. Anjiotensin konverting enzim (ACE) gen polimorfizminin ve serum ACE aktivitesinin patogenezinde rol oynadığı araştırılan pulmoner ve nonpulmoner hastalıklar; sarkoidoz, iskemik kalp hastalıkları, renal hastalıklar ve OSAS'tır. Literatürde ACE gen polimorfizmi ve serum ACE aktivitesi yetersizliğinin OSAS'a eğilim yarattığı bilgiler yanında, ilişki saptanmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur. Araştırmamızın amacı, Türk popülasyonunda ACE gen polimorfizminin OSAS ile ilişkisini ortaya çıkarmak ve bu polimorfizmin OSAS'a eğilim yaratıp yaratmadığı sorusuna cevap bulabilmektir. Aynı zamanda OSAS'lı olgularda serum ACE aktivitesine bakılarak genotipik özelliğin fenotipe yansımaları değerlendirilmeye çalışılacaktır.

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Ünitesinde 2001 - 2004 tarihleri arasında OSAS tanısı alan (AHI > 5) 9 kadın, 88 erkek toplam 97 hasta alındı. Hastaların Epworth skorları, yaş, VKI, boyun çevresi, apne-hipopne indeksi, ortalama apne süresi, minimum SaO<sub>2</sub> kaydedildi.

OSAS'lı hastaların II, ID, DD genotip frekansları sırayla %19.6, %53.6, %26.8 olarak bulundu. OSAS ağırlık derecesi ile ACE gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı.

OSAS ağırlık derecesi ile ACE aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuş olup, gruplar kendi aralarında kıyaslandığında, ağır OSAS'lı hastalarda ACE aktivitesinin hafif OSAS'lılara göre belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir

II genotipine sahip hasta grubunda ortalama ACE aktivitesi, DD genotipine sahip hastalara göre düşük saptandı.

OSAS'lı hastaların II, ID, DD genotipleri, minimal Sa O<sub>2</sub>, boyun çevresi, epworth ölçümü, ortalama apne süresi, AHI parametreleri ile ayı ayı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

Sonuç olarak çalışmamızda; Türk popülasyonunda OSAS'lı hastalarda gen polimorfizmi dağılımı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklı bulundu. II gen polimorfizminin OSAS'a 2,8 kat daha fazla risk yarattığı tespit edildi. ACE gen polimorfizminin OSAS ağırlık derecesi ile ilişkisiz, serum ACE aktivitesi ile ilişkili olduğu görüldü.



## KAYNAKLAR

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Poligraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory manifestations of the Pickwick Syndrome. *Brain Res.* 1965;2:167-186.
2. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-84
3. Rohatgi PK. Serum angiotensin converting enzyme in pulmonary disease. *Lung* 1982;160(6):287-301
4. Karacan I, Moore CA. Genetics and human sleep. *Psychiatr Ann.* 1979;9:11-23.
5. 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
6. Abdulkadiroğlu Z, Bayramoğlu F, İlhan N. Uyku ve Uyku Bozuklukları. *Genel Tıp Derg.* 1997;7(3):161-6.
7. American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders, revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997
8. 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.
9. Butkov N. Atlas of Clinical Polysomnography. Vol II. Ashland, Ore: Synapse Media Inc; 1996;184-189.
10. West P, Kryger MH. Sleep and respiration: terminology and methodology. *Clin Chest Med.* 1985 Dec;6(4):691-712.
11. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 1999 Apr;32(2):303-31.

12. 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.
13. 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.
14. Davies RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. Thorax 1996;51:S65-S70.
15. 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
16. Bixler E, Vgontzas A, Ten Have I, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:144-148
17. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have I, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-613.
18. 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.
19. 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.
20. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:279-289.
21. Loubé DI, Poceta JS, Morales MC, Peacock MD, Mitler MM. Self reported snoring in pregnancy: association with fetal outcome. Chest 1996;109:885-889.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, et al. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984;85:435-436
27. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest.* 1992;101:541-549.
28. 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.
29. Nishino T, Hiraga K. Coordination of swallowing and respiration in unconscious subjects. *J Appl Physiol.* 1991;70:988-993.
30. Shelton RL Jr, Bosma JF, Sheets BV. Tongue, hyoid and larynx displacement in swallow and phonation. *J Appl Physiol.*
31. Wilhoit SC, Suratt PM. Obstructive sleep apnea in premenopausal women: a comparison with men and with post-menopausal women. *Chest.* 1987;91:654-658
32. Leech JA, Onal E, Dulberg C, et al. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1988;94:983-988
33. Winkelman JW, Goldman H, Piscatelli N, et al. Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea? *Sleep.* 1996;19:790-793.
34. 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.
35. Feinsilver SH, Hertz G. Respiration during sleep in pregnancy. *Clin Chest Med.* 1992;13:637-644.
36. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep.* 1993;16:118-122.
37. 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
38. 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
39. Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. *Chest* 1996;110:1489-1492.

40. 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.
41. 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.
42. American Sleep Disorders Association. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual* Rochester, Minn: American Sleep Disorders Association; 1997:52-58
43. 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.
44. Paiva T, Farinha A, Martins A, et al. Chronic headaches and sleep disorders. *Arch Intern Med*. 1977;157:1701-1705.
45. Chan CS, Woolcock AJ, Sullivan CE. Nocturnal asthma: role of snoring and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1502-4.
46. Gulleminault 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
47. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza I, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-6
48. 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.
49. 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
50. Hoffstein V, Matieka S. Cardiac arrhythmias, snoring and sleep apnea *Chest* 1994;106:466-71.
51. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-21
52. 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

53. 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.
54. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000;320:479-82.
55. 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.
56. Guilleminault C, Quo SD. Sleep-disordered breathing: a view at the beginning of the new millenium. *Dent Clin N Am* 2001;45:643-56.
57. Strohl KP, O'Cain CF, Slutsky AS. Alae nasi activation and nasal resistance in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1982;52:1432-7.
58. 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.
59. 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.
60. Johns MW. A new method for measuring sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.
61. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea: the Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993;103:30-36.
62. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15:376-381.
63. Young T, Peppard PE., and Gottlieb D. J. Epidemology of Obstructive Sleep Apnea a Population Healt Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 1297-1239.
64. Guilleminault C, Stoohs R. Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1995;4(S1):117-24.
65. 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.
66. 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.

67. Miyazaki S, Tanuka T, Itasaka Y, and Ishikawa K, Sleep Breathing Disorders a trial Study Of Rhinosleep for the Diagnosis of Sleep Apnea *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001; 55: 249-250.
68. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998; 46 (2): 193-201.
69. Schwab RJ. Upper airway İmaging. *Clin Chest Med*. 1998; 19 (1): 33-34.
70. Jager L, Günter E, Gauger J and Reiser M. Fluoroscopic MR of The Pharynx Patients with Obstructive Sleep Apnea. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19: 1205 -1214
71. 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.
72. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middleaged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002;165:677-82.
73. Henderson II JH, Strollo Jr. PJ. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:377-86.
74. 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.
75. 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
76. McGuirt Jr. WF, Johnson JT, Sanders MH. Previous tonsillectomy as prognostic indicator for success of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1995;105:1253-5
77. Berger WE. Treatment update: allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2001;22:191-8.
78. Zozula R, Rosen R. Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:391-8.
79. 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

80. 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.
81. 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.
82. Bridgman SA, Dunn KM. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000;CD001004.
83. 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.
84. 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.
85. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001;56:508-12.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. Qureshi A, Ballard RD. Obstructive sleep apnea. *J Allergy Clin Immunol*. 2003 Oct;112(4):643-51; quiz 652.
90. 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.
91. 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.

92. 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
93. 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.
94. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990;336:261-264.
95. Rechtschaffen ve Kales'in kriterleri referansı(4). 4. Rechtschaffen A Kales A. A manual of standardization terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: BIS/BRI, UCLA 1968.
96. Miller SA, Dykes DD, Polesky MF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988; 16: 1215.
97. Jeng JR, Harn HJ, Yueh KC, Jeng CY, Shieh SM. Plasminogen activator inhibitor-1 and angiotensin I converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *AJH*. 1998; 11:235-239
98. Shanmugam V, Sell KW, Saha BK. Mistyping ACE heterozygotes. *PCR Meth. Appls*. 1993. 3:120-121
99. Taheri S, Mignot E. The genetics of sleep disorders. *Lancet Neurol*. 2002 Aug; 1(4): 242-50
100. Rohatgi PK. Serum angiotensin converting enzyme in pulmonary disease. *Lung* 1982;160(6):287-301
101. Tokgözoğlu L, Alikashişoğlu M, Atalar E. ACE gene polymorphism and the risk and extent of ischemic heart disease among Turkish patients. *Coronary Artery Disease* 1997;8:137-41
102. Xiao Y, Huang X, Qiu C, Zhu X, Liu Y. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in Chinese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 1999 Aug;112(8):701-4.
103. Barcelo A, Elorza MA, Barbe F, Santos C, Mayorals LR, Agusti AG. Angiotensin converting enzyme in patients with sleep apnoea syndrome: plasma activity and gene polymorphisms. *Eur Respir J*. 2001 Apr;17(4):728-32.
104. Ashutosh K, Keighley JF. Diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme activity in lung diseases. *Thorax*. 1976 Oct;31(5):552-7.



105. 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.
106. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1997;127:581-587
107. 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.
108. Mirici A, Bingöl K, Kaynar H. OSAS semptom prevalansını araştıran bir anket çalışması *Solunum* 2002;4: 7-10.