



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROM'LU HASTALARDA CPAP  
TEDAVİSİNİN GÜNDÜZ UYKU HALİ VE SERUM SUBSTANS P  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA-2017**



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

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROM'LU HASTALARDA CPAP  
TEDAVİSİNİN GÜNDÜZ UYKU HALİ VE SERUM SUBSTANS P  
DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Özge AYDIN GÜÇLÜ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ

BURSA-2017

## İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	47
Bulgular.....	51
Tartışma ve Sonuç.....	59
Kaynaklar.....	65
Teşekkür.....	74
Özgeçmiş.....	75

## ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonları, intermittan hipoksi ve arousallar ile seyreden bir hastalıktır. Tekrarlayan uyanma, dinlendirici olmayan uyku, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü sık görülen yakınmalardır.

Çalışmamızın amacı OUAS hastalarında devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisinin gündüz uyku hali ve serum Substans P (SP) düzeyleri üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali semptomları olan, hipertansiyon dışında ciddi medikal rahatsızlığı olmayan 90 hasta çalışmamıza dahil edildi.

OUAS tanısını kesinleştirmek için tüm olgulara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarı'nda tekniker gözetimiyle polisomnografi (PSG) yapıldı. Hastalara PSG yapılmadan önce Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS), Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği (PSQI) ve Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği (FOSQ) anketleri uygulandı.  $AHI \geq 5$  olan olgular çalışma grubu ( $n=19$ ), basit horlama saptanan olgular ( $AHI < 5$ ) kontrol grubu ( $n=71$ ) olarak alındı. Çalışmaya katılan hastaların 71'i (%78,9) erkek, 19'u (%21,1) kadın idi. Yaş ortalamaları 45 [20-62] idi.

Polisomnografi sonrası alınan kan örneklerinde daha önceki çalışmalarda olduğu gibi OUAS grubunun SP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu ve SP düzeyinin  $AHI$  ile negatif korele olduğunu saptadık. Ancak olgular ESS skorlarına göre  $ESS < 10$  ve  $ESS \geq 10$  olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında serum SP başlangıç düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Başlangıç SP değerleri ile ESS arasında korelasyon saptanmadı.

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi başlanan olgular 3 ay tedavi aldıktan sonra kullanım süreleri, serum SP değerleri, gündüz aşırı uyku hali, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi açısından yapılan anketler ile değerlendirildi. Üç aylık

tedavi sonrası olguların 3. ay ve başlangıç SP değerleri karşılaştırıldı. SP düzeylerinin tedavi sonrası anlamlı derecede azalışı tespit edildi. Üç yüz saat ve üzeri kullanım süresi olan tedavi uyumu iyi olarak değerlendirilen olgular ele alındığında bu olguların da 3. ay kontrol SP düzeylerinin başlangıç değerlerine göre belirgin olarak azaldığı saptandı. Kullanım süresine göre yapılan analiz sonuçlarına göre 3. ay ve başlangıç SP değişim yüzdesi ile kullanım süresi arasında korelasyon bulunmadığı tespit edildi.

**Anahtar Kelimerler:** Obstruktif uyku apne sendromu, substans P, CPAP.



## SUMMARY

### **The Effect of CPAP Treatment on Excessive Daytime Sleepiness and Serum Substance P Levels in OSAS Patients**

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a commonly seen disorder characterized by repeated episodes of upper airway obstruction during sleep leading to intermittent hypoxemia or arousal.

The aim of our study was the investigation of the effect of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment on daytime sleepiness and serum Substance P (SP) levels in OSAS patients.

Our study was carried out with 90 patients who were followed at Uludag University Faculty of Medicine Department of Pulmonary Disease. Patients who has symptoms as snoring, witnessed apnea, symptoms of excessive daytime sleepiness and without severe medical condition other than hypertension included the study.

To confirm the diagnosis of OSAS, polysomnography (PSG) was performed under the supervision of a sleep technician in Uludag University Faculty of Medicine Department of Pulmonary Disease Sleep Laboratory. The Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburg Sleep Quality Scale (PSQI) and Sleep Functional Results Scale (FOSQ) were administered before the PSG was performed. Subjects with  $AHI \geq 5$  were considered to have OSAS. Subjects with  $AHI < 5$  were included in the control group. Blood samples were drawn after the sleep study. 71 patients (78.9%) were male and 19 patients (21.1%) were female. Median age of population was 45 [20-62].

Serum substance P levels of the OSAS group were significantly lower than those of the control group. SP levels were negatively correlated with AHI as in previous stuies. However, when the cases were evaluated as  $ESS < 10$  and  $ESS \geq 10$  according to ESS scores, no significant difference was found

between the groups in terms of serum SP baseline levels. There was no correlation between initial SP values and ESS.

After 3 months of treatment, patients was assessed by questionnaires from the point of view of cases, daytime sleepiness, quality of life and sleep quality and serum SP levels. After 3 months of treatment, 3rd month and initial SP values were compared. SP levels significantly decreased after treatment. When the cases with three hundred hours and over the period of use were taken into account, these cases were also found to be significantly decreased compared to the baseline values of the 3rd month control SP levels. The results of the analysis according to the duration of use showed that there was no correlation between the SP change percentage and duration of use.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea syndrome, substance P, CPAP

# GİRİŞ

## I. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve tanımlar

Uyku, bilincin dış uyaranların bir kısmını veya tamamını algılamadığı, tepki gücünün zayıfladığı ve vücudumuzdaki pek çok organın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığı dinlenme durumudur. Uyku ile ilgili en eski açıklama beynin gün boyunca yorulduğu ve uykululuk halinin arttığı, beynin etkinliğini azaltıp dinlenmeye geçtiğidir. Yaşam tarzı veya uyku bozuklukları nedeniyle uyku yoksunluğu olduğunda kısa ve uzun dönemde pek çok istenmeyen sonuca neden olmaktadır. Kısa dönemde dikkat ve konsantrasyon eksikliği, üretkenlik ve yaşam kalitesi azalması, ev, iş ve trafik kazaları artışı görülebilmektedir. Uyku yoksunluğunun uzun dönem sonuçları ise araba kazaları, koroner arter hastalığı, yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus, obezite, inme ve depresyon nedeniyle morbidite ve mortalitenin artmasıdır (1).

Uyku bozuklukları çok sık karşılaşılan, her yaştan, sosyal düzeyden ve etnik gruptan insanı etkileyebilecek rahatsızlıklardır. Amerika Birleşik Devletlerinde 70 milyondan fazla kişinin kronik uyku bozukluklarından rahatsız olduğu bilinmektedir. Halkın ve sağlık çalışanlarının uyku bozuklukları konusunda yeterli bilgileri olmaması nedeniyle tanı koyma ve tedaviye başlamada belirgin gecikmeler olmaktadır. Yetişkin nüfusun 1/3-1/2 kadarında uykuya başlama veya sürdürme güçlüğü ile karakterize insomni (uykusuzluk) yakınması bulunmaktadır (2).

Uyku sırasında ortaya çıkan solunum sorunları ile karakterize uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ise, seksenden fazla uyku bozukluğu arasında en sık görülen ve obezitenin tüm dünyada küresel bir sorun haline gelmesi ile birlikte giderek artan rahatsızlıklardır. Uykuda yineleyen tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), en sık karşılaşılan uyku ile ilişkili solunum bozukluğudur (3).



Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması [International Classification of Sleep Disorders (ICSD)], ilk kez 1990 yılında tanısall ve epidemiyolojik nedenlerle oluşturuldu. Böylece uyku bozukluklarının adlandırılması, morbidite ve mortalite bilgilerinin kaydedilmesi ve daha sonra taranabilmesi sağlandı. Tüm dünyada ortak bir bilimsel dil kullanmak, standart tanı ve tedavi yaklaşımları için uygun zemin oluşturmak ve hastalık kodlama sistemleri oluşturmak amaçlandı. Klinik pratikte ve araştırma amaçlı oldukça kabul gören bu sınıflama, Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması [International Classification of Diseases (ICD-9-CM)]'ndakine benzer aksiyel bir kodlama sistemi kullanmaktaydı. Ardından 1997 yılında sınıflamada minör revizyon yapıldı (4).

2001 yılında AASM, klinisyenlerin ICSD kullanımı ile ilgili bir araştırma yaptığında, doktorların tanı ve faturalama amaçlı ICSD'yi kullandıkları, fakat klinik pratikte 1979 yılında Uyku Bozuklukları Merkezleri Derneği [Association of Sleep Disorders Centers (ASDC)]'nin yayımladığı uyku bozuklukları sınıflamasını tercih ettikleri ortaya çıktı (5). Bu sonuç üzerine uyku hastalıklarının tanı ve tedavisindeki gelişmelere uygun, rasyonel ve bilimsel geçerliliği olan, kanıta dayalı tanımlar içeren, uluslararası ICD-10 sistemine uygun hastalık kodları bulunan yeni bir sınıflama oluşturma gereksinimi doğdu.

Uzun süren uğraşlar neticesinde sınıflamada belirgin revizyona gidilerek 2005 yılında ICSD-2 oluşturuldu. Bilinen tüm uyku ve arousal bozukluklarını tanımlamak, bunu tanımlanmış bilimsel ve klinik kanıtlara dayandırmak, uyku bozukluklarını bir bütün içinde ve bilimsel geçerlilikte sunmak amaçlandı. Buna göre, daha önce "dissomniler; parasomniler; mental, nörolojik veya diğer medikal bozukluklarla birlikte olan uyku bozuklukları ve önerilen uyku bozuklukları" şeklinde dört bölüme ayrılan uyku bozuklukları sekiz kategoriye ayrıldı (6).

Son olarak, uzun bir aradan sonra 2014 yılında 3. revizyon yapılarak ve izole semptomlar her bölümün sonuna eklenerek yedi kategori içeren ICSD-3 yayımlandı (Tablo 1) (7).

**Tablo-1:** 2014 yılında yayımlanan ICSD-3

<b>UYKU BOZUKLUKLARI ULUSLARARASI SINIFLAMASI (ICSD-3)</b>
İnsomni
Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
Hipersomnolans santral bozuklukları
Sirkadiyen ritm uyku- uyanıklık bozuklukları
Parasomniler
Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
Diğer uyku bozukluğu

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

ICSD-3'te uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının obstrüktif uyku apne bozuklukları, santral uyku apne sendromları, uyku ile ilişkili hypoventilasyon bozuklukları ve uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu olarak dört kategoriye ayrıldığı, horlama ve katatreniyi içeren izole semptomlar bölümünün eklendiğini görülmektedir (Tablo 2).

**Tablo-2:** ICSD-3'e göre uyku ile ilişkili solunum bozuklukları sınıflaması

<b>UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI</b>
<b>Obstrüktif uyku apne bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Erişkin obstrüktif uyku apnesi</li><li>- Pediyatrik obstrüktif uyku apnesi</li></ul>
<b>Santral uyku apne sendromları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne</li><li>- Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte olmayan medikal bozukluğa bağlı santral apne</li><li>- Yüksek irtifa peryodik solunumuna bağlı santral uyku apne</li><li>- İlaç veya maddeye bağlı santral uyku apne</li><li>- Primer santral uyku apne</li><li>- İnfantın primer santral uyku apnesi</li><li>- Prematürenin primer santral uyku apnesi</li></ul>

- Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne (kompleks uyku apne)
<b>Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Obezite hipoventilasyon sendromu</li><li>- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu</li><li>- Hipotalamik disfonksiyona bağlı geç başlangıçlı santral hipoventilasyon</li><li>- İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon</li><li>- İlaç veya maddeye bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon</li><li>- Medikal bozukluğa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon</li></ul>
<b>Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Uyku ile ilişkili hipoksemi</li></ul>
<b>İzole semptomlar ve normal varyantlar</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Horlama</li><li>- Katatreni</li></ul>

#### **Uyku yapısı ve uyku ile ilgili tanımlar:**

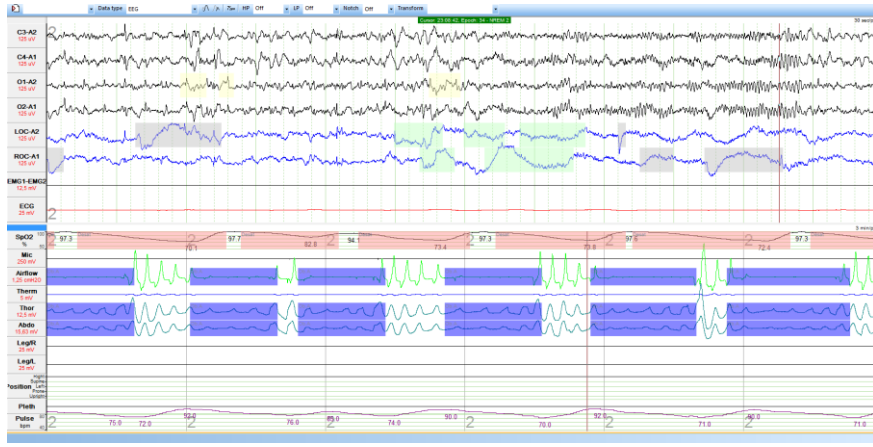
Uyku sırasında aynı anda toplanan çoklu fizyolojik sinyallerin kaydedilmesi, analizi ve yorumlanması işlemi olan polisomnografi (PSG) ile uyku ve uyku bozuklukları hakkında pek çok bilgi elde edilebilir. PSG sırasında elektroensefalografi (EEG) ile beyin dalgalarının, elektrookülografi (EOG) ile göz hareketlerinin ve elektromiyografi (EMG) ile kas tonusunun kaydı yapılarak uyku evreleri ayırt edilebilir. Tüm memeli hayvanlarda ve kuşlarda uyku, hızlı göz hareketleri [rapid eye movement (REM)]'nin olduğu ve hızlı göz hareketlerinin bulunmadığı [non-rapid eye movement (NREM)] iki farklı bölümden oluşmaktadır. Yetişkin bir insanda NREM ve REM uykuları, gece boyunca 90-110 dakika süren, 4-6 siklus halinde tekrarlamaktadır. Uyanıklıktan sonra NREM uykusuna, ardından da REM uykusuna geçilmektedir (8-10). Uyku süresinin %75-80'ini oluşturan NREM uykusu, 1968 yılında yayımlanan Rechtschaffen ve Kales skorlama el kitabına göre dört evreye ayrılmaktadır. Bunlardan NREM 1 ve 2 (Evre N1 ve N2) yüzeysel uyku olarak tanımlanırken, NREM 3 ve 4 (Evre N3 ve N4) yavaş dalga uykusunu oluşturmaktadır (11). Oysa 2007 yılında Amerikan Uyku Tıbbı

Akademisi [American Academy of Sleep Medicine (AASM)] tarafından hazırlanan (10), ardından revize edilerek 2. versiyonu yayımlanan (12) ve uyku ile ilgilenen hekimler tarafından büyük kabul gören uyku ve ilişkili olayların skorlama kitapçığında NREM uykusu, dördüncü evre kaldırılarak üç evreye (Evre N1, N2, N3) ayrılmıştır. Derin uyku olarak da bilinen N3 evresi çocuklarda büyüme sürecine katkıda bulunurken, erişkinlerde hücre yenilenmesini, organizmanın onarımını ve bedensel dinlenmeyi sağlamaktadır. Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturan REM (Evre R) uykusu ise hızlı göz hareketlerinin olduğu, rüyaların %80'inin görüldüğü ve uykunun ikinci yarısında yoğunluğu daha fazla olan evredir. Hafıza ve öğrenme sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

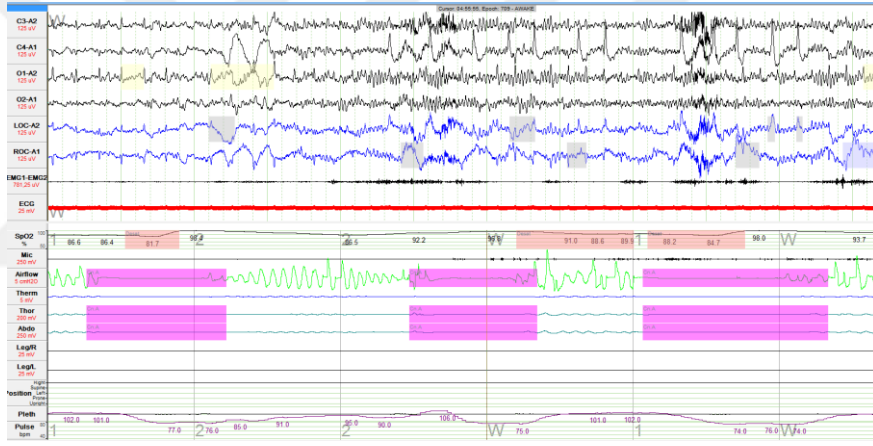
Uyku süresi, yatakta kalınan zaman boyunca uyanıklıkların tümü çıkarıldıktan sonra kalan net uyuma süresidir. Yaşamın üçte biri uykuda geçirilir. Yetişkinlerin %80'inin uyku süresi ortalama 6-10 saattir. Uyku ile ilgili diğer bir kavram olan uyku etkinliği, uyku süresinin yatakta kalınan süreye oranıdır. Uyku latansı, uyumak için yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir ve normalde 10 ile 30 dakika arasında olmalıdır. REM latansı ise, uykuya daldıktan sonra ilk REM dönemi ortaya çıkana kadar geçen süre olup yaklaşık 90 dakikadır. Yaşla birlikte total uyku süresinin, uyku etkinliğinin, yavaş dalga uykusu ve REM uykusu oranlarının, ayrıca REM latansının azaldığı bilinmektedir. Buna karşın; uyku latansı, yüzeysel uyku oranı ve uyku başladıktan sonra oluşan uyanıklıklar belirgin artmaktadır. Yaşlılarda sabah erken ve yorgun uyanmalar görülür ve fragmente bir uyku vardır. Diğer bir deyişle, yaş ilerledikçe uyku kalitesi azalmaktadır.

PSG, uyku ve uyku bozuklukları ile ilgili pek çok veriye ulaşmamıza yardımcı olur. Bunların en önemlilerinden biri, kişinin uyku sırasında üst solunum yollarında tam tıkanmayı gösteren apnedir. Apne, en az 10 saniye süre ile termal sensör tepe sinyalinde bazale göre %90 veya daha fazla azalma olmasıdır. Obstrüktif, santral, mikst olarak üçe ayrılır. Obstrüktif apne, uyku sırasında solunum çabasının sürmesine karşın ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Santral apne, uyku sırasında hem solunum çabasının, hem de hava akımının bulunmamasıdır. Mikst apne ise başlangıçta santral

tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına karşın sürmesi durumudur (Şekil 1-3) (13).



Şekil-1: Obstrüktif apne



Şekil-2: Santral apne



Şekil-3: Mikst apne

Hipopne, en az 10 saniye süreyle nazal basınç amplitüdünde bazale göre %30 veya daha fazla azalma ile birlikte solunumsal olayın öncesine göre oksijen satürasyonunda  $> \%3$  düşme olması veya arousal ile sonlanmasıdır (Şekil 4).



**Şekil-4:** Hipopne

Arousal ise uyku sırasında, daha yüzeysel uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçiş halidir. Arousal, apne ve hipopneyi sonlandırır. Diğer bir kavram olan solunum çabası ilişkili arousal [respiratory effort-related arousal (RERA)], en az 10 saniye süren solunum çabasında artış veya nazal akım sinyalinde düzleşme olması, bu durumun apne ve hipopne kriterlerine uymaması ve arousal ile sonlanmasıdır (12).

Apne-hipopne indeksi (AHI), uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi sonucu elde edilen değerdir. Solunum bozukluğu indeksi [respiratory disturbance index (RDI), uyku saati başına düşen toplam apne, hipopne ve RERA sayılarının uyku süresine bölünmesi ile ortaya çıkan sayıdır. Bu değerler, uykuda solunum bozuklukları tanı ve sınıflamasında kullanılmaktadır.

## II. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

### II.A. Tanım:

Uyku sırasında tekrarlayan tam ( apne ) veya parsiyel ( hipopne ) üst solu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterli bir sendromdur (13).

### II.B. Tanı Kriterleri:

**Tablo-3:** ICSD-3'e göre tanı kriterleri:

<b>A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.</b>	
<b>A.</b>	Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması 1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni 2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması 3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması 4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
<b>B.</b>	Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA (respiratory effort related arousal- solunum eforu ile ilişkili arousal) saptanması
<b>C.</b>	Semptomlara bakılmaksızın PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA (respiratory effort related arousal- solunum eforu ile ilişkili arousal) saptanması tanı için yeterlidir.

OCSTde sıklıkla EEG olmadığından total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca apne-hipopne

indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event indeks- REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASMnin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz.

### **II.C. Epidemiyoloji:**

Obstrüktif uyku apne sendromu için sıklık (prevalans) bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak  $AHI > 5$  alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 bildirilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuarda uyku solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (14). Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OUAS prevalansı erkeklerde %3.1- %7.5 aralığında, kadınlarda %2.1- %4.5 aralığında bulunmuştur (15).

OUAS insidansı ile ilgili bilgiler daha çok  $AHI$ 'deki değişimi bildirmektedir. Wisconsin kohortundaki 282 kişinin 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde  $AHI$  ortalaması 2.6'dan 5.2'ye çıkmıştır (16). Artış cinsiyetle ilişkisiz, yaş, habitüel horlama ve obezite ile ilişkili bulunmuştur. Clevelanddaki benzer bir kohort çalışmasında Başlangıçta  $AHI$  si 5'in altında olan 232 kişinin 5 yıllık izleminde ortalama  $AHI$  2.0'den 6.2'ye çıkmıştır.  $AHI$  yükselmesi aşırı kiloluluk, santral obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile ilişkili bulunmuştur (17). Aynı çalışmada  $AHI$  ilk izlemde 5'in altındayken ikinci izlemde 15 veya üstüne çıkma insidansı %7.5/5 yıl olarak hesaplanmıştır (17). Uyku ve Kalp Sağlığı Araştırması (The Sleep Heart Health Study) içinde solunum bozukluğu 5 yılda ortalama  $\pm$ SD olarak erkeklerde  $3.4 \pm 12.4$  kadınlarda  $2.2 \pm 9.0$  artmıştır (18). İlk polisomnografide  $AHI$  5'in altında olanlar içinde ikinci polisomnografide  $AHI$  15'in üstüne çıkma insidansı erkeklerde %11.1/5 yıl, kadınlarda %4.9/5 yıl; ilk polisomnografide  $AHI$  15'in üstünde olanlar içinde ikinci polisomnografide  $AHI$  5'in altına inme insidansı erkeklerde %7/5 yıl, kadınlarda %8/5 yıl bulunmuştur (18). Her iki cinsiyette de kilo artışı ile solunum bozukluğu indeksi artışı, kilo azalmasıyla görülen solunum bozukluğu indeksi azalmasından fazla olmuştur (18).



Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yükselen erkek/kadın OUAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1- 3/1 düzeylerine inmektedir (19). Cinsiyete bağlı farklılık kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az sıklıkla başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az sıklıkla düşünmelerinden kaynaklanabilir. Menopoz öncesi kadınlarda OUAS sıklığının erkeklerden az olması seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır (19). Ancak seks hormonları (östrojen ve progesteron) verilen OUAS hastası erkek ve postmenapozal kadınlarda AHI'de azalma izlenmemiştir. Cinsiyete bağlı OUAS prevalansı farklılığını açıklamak için mesleksi ve çevresel etkenler, üst havayolu yapısı, yağ dağılımı farklılıkları ileri sürülmüş, ancak bunlarla ilgili kesin kanıt bulunmamıştır (20).

Gebelik döneminde horlama artışı bildirilmiş ancak polisomnografi çalışmalarında OUAS artışı saptanmamıştır. Horlayan gebelerde horlaması olmayan gebelere göre artmış üst havayolu direnci bulunmuştur. Horlama artışı özellikle 3. trimesterde belirginleşmekte, doğum sonrası normale dönmektedir. Gebelikteki horlama artışı kilo artışı, yaygın farinks ödemi ve uyku yoksunluğu sonucu farinks dilatör etkinliğinde azalmaya bağlanmıştır. Gebelerde sık horlama bildiri ile pre-eklampsi, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve yenidoğanda gelişme geriliği riski arasında ilişki izlenmiştir (21).

### **III.D. Fizyopatoloji:**

Tanımlandığı ilk yıllarda anatomik sorunların sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülen uyku apne sendromunun artık santral ve periferik olmak üzere karmaşık bir süreç sonrası oluştuğu düşünülmektedir.

Retropalatal ve retroglotal alanlar daralmaya çok daha fazla eğilimlidirler. Ancak üst solunum yolunun hemen her düzeyinde daralma olabilmektedir.

Dinlenme anında solunuma karşı oluşturulan direncin yarıdan fazlası üst solunum yolu kaynaklıdır, burada var olan sorunlar bu direnci kat kat artırır (22).

Üst hava yolunu nazofarenks, retroplatal alan ve retroglosal olarak ele alındığında en üst bölümde yer alan nasofarenksin çevresi kafa tabanı kemikleri ve nazal septum ile desteklenmektedir ve üst hava yolu direncinin ağırlıklı kısmı bu alandadır. Erken yaşlarda adenoidlerin büyümesi bu alanın daralmasına neden olmaktadır. Adenoidin büyümesi sabit bir daralma yapmakta bu uyku ve uyanıklıkta değişmemektedir (23, 24).

Retropalatal bölge sert damak ile yumuşak damağın alt sınırı arasındadır. Arka duvar dışında sert desteği yoktur. Sırt üstü yatışta, uyku sırasındaki hipotonide en çok daralan alandır.

Retroglosal alan yumuşak damağın alt sınırından epiglotun tabanına kadar uzanan alandır. Bu alanın ön duvarında dil yer alır, hiçbir kemikle eklemi olmayan hyoid kemik ve mandibula sert doku olarak bu alanı indirek olarak destekler. Hyoid kemiğın, mandibula ile eklemi olmaması ve mandibula ile retroglosal alan arasındaki yumuşak doku yoğunluğu bu alanın uykuda daralabilirliğini arttırmaktadır (23).

Üst solunum yolunu çevreleyen kas ve kas gruplarının arasındaki ahenk solunumun devamı için üst hava yolunun açık kalmasını, yutmayı ve konuşmayı sağlar. Ahenkin bozulması bu işlevlerin yürümesini engellemektedir (23).

Görüntüleme teknikleri ile uyku apnelilerin diğer olgulardan farkları gösterilmiştir. OUAS'lı olguların üst hava yolları normal olgulardan dardır. Üst hava yolunu çevreleyen dokularda yağ oranı OUAS'lılarda fazladır. Yağın fazlalığı bir yandan alanı daraltırken diğer yandan dilatör kasların etkisini zayıflatır. Beden kitle indeksleri aynı olan olguların OUAS tamli olanlarında yağ oranının üst hava yolu çevresinde fazla olduğu radyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu olgularda ense cilt altı yağ dokusu da kalındır. Geniş katımlı çalışmalarda boyun çevresi ile OUAS arasında ilişki gösterilmiştir (25, 26).

Üst hava yolu açıklığını etkileyen anomaliler ve anatomik farklılıkların (mikro-retrognati, iri dile neden olan hastalıklar...) OUAS için zemin hazırlamakla birlikte periferik etkenlerin öne çıkmasına neden olmuştur. Bu sorunların olmadığı OUAS olgularının varlığı periferik etkenler olmadan da

apne gelişebileceğini göstermiş, OSA fizyopatolojisinde santral etkenlerin de varlığı araştırılmıştır (22).

OUAS'lı olgularda dil ve yumuşak damak hacimlerinin daha büyük olduğu gösterilmiştir. OUAS olmayan ancak basit horlama tanısı almış olgularda da benzeri değişiklikler gösterilmiştir. Üst hava yolunun çapının ötesinde uzunluğu da önemli bir etkidir. Üst hava yolunun retropalatal ve retroglosal bölgesinin uzun olması kapanabilirlik eğilimini arttırmaktadır. Üst havayolu kesitinin şeklinin önemli olduğu gösterilmiştir. OSA'lı olguda ön-arka mesafe değişmezken lateral mesafe daralmıştır.

Üst hava yolu mukozasında ödem artışı, hem alanı daraltmakta hem de kasılma yeteneği olmayan doku miktarının artışına yol açmaktadır. Yatışla alt ekstremitedeki statik sıvı yukarı göçer, sigara ve horlamanın da etkisiyle üst hava yolunda ödeme meydana gelmektedir. Bu sebeple yatar pozisyon, sigara ve horlamanın yarattığı travma apneye zemin hazırlamaktadır.

Uykuda pozisyon ve hipotoniye bağlı solunum hacimleri azalır. Üst hava yolu direnci artar. Normal olguda bu ekspiryum sonu hacmi artırır hava yolu daralma eğilimi azalır. Uyku apnelide ise daralmayı arttırıcı etki olur.

İnspiryum ile toraksın hava ile dolmaya başlaması, toraksın aşağıdan yukarıya etki yaparak servikal kasları kasıp üst hava yolunu açık tutmasını sağlar. Kaudal traksiyon denilen bu mekanizma solunumun devamını sağlarken bu süreçteki aksama üst hava yolunu kapayıcı etki yapar. Solunum kaslarına gelen uyarıdaki azalma kaudal traksiyonu azaltan en önde gelen etkidir.

Artmış yüzey geriliminin alveolleri kapatabileceği, bunu azaltan surfaktanın solunumdaki önemi temel bilgidir. Uyku apne olgularında üst hava yolu mukozasının yüzeyel geriliminin arttığı ve hava yolunun kapanma eğilimde olduğu gösterilmiştir. Buraya yüzey gerilimini azaltacak sıvılar verildiğinde kapanma eğilimi azalmaktadır (22, 25).

Statik olarak var olan durumların soluk alırken, özellikle yatar durumda soluk alırken solunuma etkileri farklıdır. Soluk alırken üst hava yolu çapı çok değişmez. Dilatör kaslar ile inspirasyonun yarattığı negatif basınç arasında denge vardır. Ekspiryumun ilk başlarında dilatör kaslar gevşer ancak bu

gevşeme artan intraluminal basınç nedeni ile daralmaya neden olmaz. Ekspiryum sonunda dilatör kaslar gevşerken intraluminal basınç düşmeye başlar, hava yolu daralır. Ekspiryum sonu apne için en uygun zaman dilimidir.

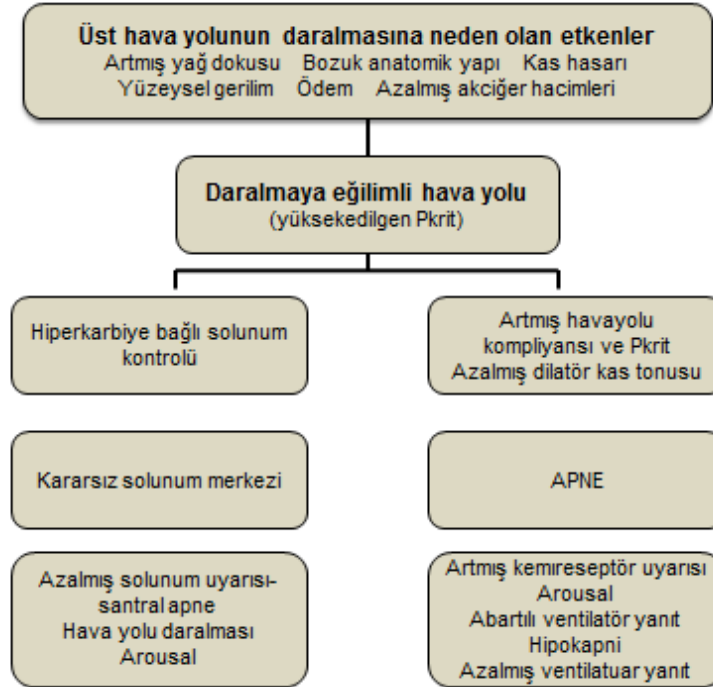
Aktarılan anatomik durum ve nöral uyarılar üst havayolunun açıklığını belirlemektedir. Üst hava yolunun kas tonüsü, hava yolundaki kemik kırıldak yapılar, hava yolu yapısının duvar yapısı ve pozitif havayolu basıncı hava yolunu açık tutmaya çalışır. Yumuşak dokunun yer çekimine yenik düşmesi, yüzeysel adhezif güçler ve negatif basınç hava yolunu daraltmaya çalışan kuvvetlerdir. Üst solunum yolu kaslarındaki NREM uykuda azalan dilatör kas aktivitesi REM de özellikle solunum olaylarının sık ve uzun olduğu fazik REM de dahada derinleşir.

Üst hava yolunu çevreleyen kasları innerve eden sinirler ve kullandıkları mediyatörler çok çeşitlidir. Serotonin, noradrenalin, tiroid salgılayıcı hormon ve gama aminobutirik asit en sık adı geçen mediyatörlerdir. Bu mediyatörlerin salgılanmaları uykuda değişkendir. Üst hava yolundaki bir çok kas arasında üzerinde en çok araştırılan kas genioglossusdur. Genioglossus kasta solunum sırasında üç farklı nöromuskuler aktivite gösterilmiştir. İlki hava yolunda negatif basınç olduğunda laringeal mekanoreseptörlerin uyarıldığı ve bunun genioglossus kasını aktive ettiği durumudur. Bu kas soluk alma başladığında üst hava yolunu açık tutmaya başlar. İkinci aktivite, medulladaki nöronlarca kontrol edilen, genioglossus aktive olduğunda diyafragmadaki nöromuskuler uyarının artması ile sonlanan aktivitedir. Kasılan diyafragma toraks içi basıncı dolayısıyla intraluminal basıncı daha da negatifleştirir. Solunumla ilgili tüm kaslar ve solunum merkezi arasında bu iki yönlü çalışan döngüler arasındaki bir bozulmanın apneye yol açtığı düşünülmektedir. Genioglossusun yer aldığı 3. mekanizma serotoninergik ve noradrenergik arousal yanıtlarıdır. Artan negatif intraluminal basınç, meduller solunum merkezi uyarıları ve serotonin raphe hücreleri uyarıları ile genioglossus kasılması arousalla üst solunum yolu açılmasını sağlar (22, 29).

Solunumun kontrolü periferik ve santral reseptörlerce sağlanır. Oksijen değişimleri oksijenin hiperbolik satürasyon eğrisi nedeni ile ancak çok derin

olduğunda dikkate alınırken, karbondioksitin ventilasyonla olan lineer ilişkisi en ufak PaCO<sub>2</sub> değişimlerine yanıt oluşmasına neden olur. Artan karbondioksit pH yı değiştirir bu da solunum merkezini tetikler, tanımlanan süreç belirli bir gecikme ile olur (28).

Üst hava yolunu daraltıcı ve genişletici yöne olan eğilim uykuda solunumsal olayın olmayacağını belirler. Solunumsal olay (apne, hipopne) ortaya çıktığında solunum eforu artar, oksijen azalır, karbondioksit artar bu arousala neden olur ve sorun çözülür. Uyku mimarisi bozulsa da arousal bir kurtarıcıdır. Solunumun bozulmasının mekanik ve kimyasal sonuçları arousala yol açar ve arousal solunumu abartılı olarak (hiperventilasyon) düzeltir. Hasta uykuya döner, uykuya döndüğünde yineleyen solunum olayları ve arousallar yüzünden yeni solunum olaylarına duyarlıdır (29). Solunum kararlılığı bozulmuş, kas hasarı oluşmaya başlamış, kemoreseptör duyarlılığı azalmış, akciğer volümleri etkilenmiştir (22). Bu hipoventilasyonu kolaylaştırır ve solunum olayı tekrar başlar. Apne-arousal-apne döngüsü ciddi sonuçlara yol açacak süreci başlatır.



**Şekil-5:** Üst hava yolu daralmasında etkili ögeler ve sonuçları (22)

### III.E. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri erkek cins ve obezitedir. OUAS'a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 4'te sıralanmıştır. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (30, 31). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı düşünülmektedir (32).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir (30, 33). Obezite, OUAS'a eğilimi artırmaktadır. OUAS riski BKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (34). Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (34). BKİ ve boyun çevresi değerlerinin hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OUAS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (35). Diğer risk faktörleri içinde erkek cinsiyet, sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı sayılabilir. Bloom ve arkadaşlarının (36), Arizona'nın Tucson kentinde yaptıkları çalışmada, 2187 kişilik erişkin toplumda horlamanın önemli bağımsız risk faktörünün erkek cins ve özellikle 40-64 yaş arası erkekler olduğu, obezitenin, sigara içmenin, akşamları düzenli alkol kullanmanın ve uyku ilacı ya da sedatif kullanmanın risk olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sigaranın bırakılmasının horlama riskini ileri derecede azalttığı gösterilmiştir. Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Redline ve arkadaşları (37), Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç zencilerde OUAS riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdaki daha yüksek olduğu bildirilmektedir (38). Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen

birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (39).

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromüsküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (30).

Yaşla birlikte erkek ve kadınlarda üst havayollarının kesitsel çapının azaldığı ve erkeklerde sırt üstü yatıldığında hava yollarının kapanabilirliğinin arttığı bildirilmiştir (40). Ferguson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS'li hastaların şişman olanlarda üst solunum yolu kesitsel çapının azaldığı, şişman olmayanlarda kraniyofasiyal anormalliğin olduğu, ara grupta ise hem kraniyofasiyal anormallik hem de üst solunum yolu kesitsel yüzeyin azaldığı bildirilmiştir (40).

Anatomik anormallikler, adenotonsiller büyüme, fasiyal dimorfizm, ya da mandibuler anormallikler örneğin Robin sendromu ve Treacher Collins sendromu gibi çocukluk çağında görülen klinik durumlardır. Mikroganatti özellikle OUAS ile birlikte. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posteriyor farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik anatomik bozukluklar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür, bu akromegaliyi de içerir.

**Tablo-4:** OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri:

Obezite	Sigara, alkol, sedatif kullanımı
Yaş	Eşlik eden hastalıklar
Erkek cins	Genetik faktörler
İrk	Anatomik anormallikler

### **III.F. Klinik Bulgular , Semptomlar**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur. OUAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile uyku

bozukluğuna bağlı ve sistemik semptomlar olmak üzere iki başlık altında değerlendirilebilir (Tablo 5).

**Tablo-5: OUAS Semptom ve Sonuçları**

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuğlar
Horlama	Kardiyak aritmiler
Tanıklı apne	Sistemik hipertansiyon
Gündüz aşırı uyku hali	Miyokard infarktüsü
Yetersiz uyku	Serebrovasküler olay
Bilişsel bozukluklar	Pulmoner hipertansiyon
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Polisitemi
İmpotans	Ani ölüm

#### **III.F.a. Horlama:**

Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir (41).

#### **III.F.b. Tanıklı apne:**

Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir (42).

#### **III.F.c. Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH):**

Gündüz aşırı uykulu olma hali (hipersomnolans), uyuma süresinden bağımsız olarak dinlenmemiş uyanma ve günlük işlevlerini bozan gün içi aşırı uykululuk sıklıklarının habitüel (>2/hafta) veya sık olması ile tanımlanmıştır (43). Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousal'lar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (43). Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza



zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur (44). GAUH toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir (45). Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir. Gündüz Aşırı Uyku Hali solunumsal uyku hastalıklarında sıklıkla görülmekle birlikte, insomni, narkolepsi, yetersiz uyku, idiopatik hipersomni, vardiya çalışması nedeniyle hipnotik ve sedatif kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi durumlarda da görülür (46). Gündüz Aşırı Uyku Hali subjektif bir test olan Epworth uykululuk ölçeği veya objektif testler olan MWT ve MSLT ile kolaylıkla tespit edilir (44). OUAS'lı olgularda GAUH sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptomdur (47).

Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama + tanıklı apne + GAUH) OUAS için belirleyicidir.

#### **III.F.d. Kardiyopulmoner semptomlar:**

Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OUAS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrının genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabileceği bildirilmiştir (45). OUAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OUAS'lı hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir (48-50).

#### **III.F.e. Nöropsikiyatrik semptomlar:**

OUAS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal ya da diffüz baş ağrısından yakınır (45). Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması,

unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete ya da depresyona yol açabilir. OUAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler (51, 52).

### **III.F.f. İnsomni:**

Uykuda solunum bozukluklarındaki insomni şikayetinin primer insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve arousal nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder. Özellikle santral uyku apneli hastalar ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu şikâyet yaygındır.

### **III.F.g. Uykuda Gözlenen Anormal Hareket ve Davranışlar:**

Uyku sırasında gelişebilecek anormal hareket ve davranış bozuklukları eş ya da oda arkadaşı tarafından hekime iletilir (53). Hasta gece aniden kalkar, çığlık atar ve uyandırıldığında hatırlamaz. Bu durum uyku teröründe gözlenir. Uykuda gelişen apnelerde ise benzer şekilde boğulma hissi ile ya da gürültülü ses çıkararak panik halde uyanabilir. Bu durumun hekim tarafından uyku teröründeki anormal davranıştan ayırt edilmesi gerekir (54). Hasta uyku sırasında rüya görürken rüya içeriği ile ilintili çeşitli hareketler yapar. Bu durum yatakta eşi ya da arkadaşına saldırıya bile dönüşebilir. Normalde REM uykusunda kas atonisi olması gerekirken anormal hareketlerin var olduğu bu duruma REM uykusu davranış bozukluğu denir. Ayırıcı tanıda polisomnografik tetkik yeterlidir (54). Gastro-özofagial reflü'ye bağlı olarak gece boyunca göğüs ağrısı, öksürük ve göğüs sıkışması hasta tarafından tariflenebilir. Bu durum özellikle intratorasik basıncın daha da negatifleştiği apne sonrasında sık izlenir. Hasta göğüs sıkışması ile birlikte nefes darlığı da tarifliyorsa kardiak iskemi akla gelmelidir (54).

### **III.G. Fizik Muayene Bulguları**

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda fizik muayenenin amacı hem hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörlerin tespiti hem de tedavi önerilerini belirlerken en doğruya ulaşma çabasıdır. Bu nedenle OUAS'lı olgular muayene edilirken ister uyku çalışmasından önce ister sonra psikiyatri, kulak burun boğaz, göğüs hastalıkları, nöroloji, diş hekimliği gibi farklı uzmanlık dalları tarafından "uyku hekimi" olarak değerlendirilmelidir.

### **III.G.a. Burun**

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda burun muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal yolla PAP cihazı kullanmayı tercih eden olgularda cihaz uyumunu engelleyecek olası sorunların tespiti amacıyla yapılır.

Hava akımını engelleyen lezyonların tespiti için burun nostrilden, koanaya kadar değerlendirilmelidir. İnternal-external nasal valv sorunları, septum eğrilikleri, konka sorunları veya polip gibi kitlesel lezyonlar ve rinosinüzit gibi mukozal hastalıkların varlığı değerlendirilmelidir. OUAS'lı olgularda burun muayenesinde, hem dış yapı hem de endoskoplarla kavite incelenmelidir.

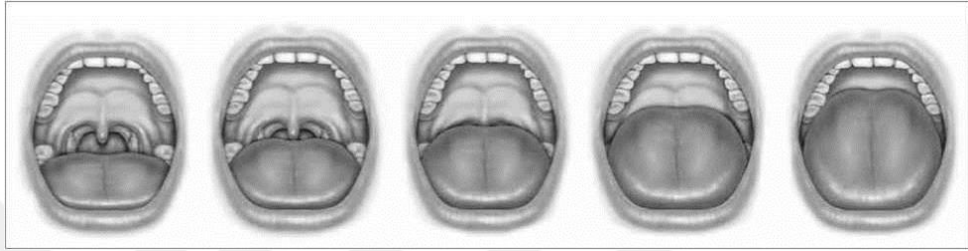
Yapılan bazı çalışmalarda nazal kavite sorunlarının ortadan kaldırılmasının OUAS'lı olgularda hastalığın PSG verilerini anlamlı yönde değiştirmede gösterse de var olan nazal sorunların ortadan kaldırılmasıyla nazal PAP cihazlarına hasta uyumunun arttığı veya olguların yaşam kalitelerinin yükseldiği bilinmektedir (55, 56). Muayene esnasında sadece gün içi burun tıkanıklığı sorgulanmayıp özellikle uyku esnasında oluşan nokturnal nazal konjesyon varlığı da araştırılmalıdır.

### **III.G.b. Oral Kavite-Farenks**

Oral kavite dudakta vermilyon sınırından başlayıp arka sınırını sert damak ve yumuşak damak bileşkesinin oluşturduğu bölgedir. Bu bölge muayene edilirken; dilin ağız içindeki konumu, boyutu, maksilla ve mandibulanın genişliği, bireyin kullanmış olduğu protezler ve oklüzyon durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Protez kullanan olgularda protezler çıkartılarak muayene yapılmalıdır.

Fizik muayene esnasında dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilmelidir. Dilin yumuşak damakla ilişkisi hem dilin boyutu hem de olası velofaringeal cerrahilere karar vermek açısından yararlıdır. Bu değerlendirme için mallanpati klasifikasyonu veya M. Friedman tarafından önerilen Mallanpati klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir (57, 58) (Şekil 6).

FDP'de hastadan dilini ağız içinde istirahat halinde tutarken ağızını açması istenir. Bu durumda hastanın dili ile yumuşak damak-tonsilla palatina ilişkisi I den IV'e kadar numaralandırılır (Şekil 6). FDP I'de tonsilla palatinanın tamamı ve tüm yumuşak damak görülürken FDP IV'de ise yumuşak damak görülemez, sadece sert damak görülür. Yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda hastalığın şiddeti arttıkça FDP skorlarının da arttığı tespit edilmiştir (59).



**Şekil-6:** Friedman dil pozisyonu (FDP)

Farenks nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak 3 bölüme değerlendirilen koanadan trakeaya kadar uzanan hayati fizyolojik görevleri olan tübüler bir yapıdır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Dolayısıyla farenks muayenesi hem lümen genişliği açısından hem de mukozal ve çevresel organlar açısından değerlendirilmelidir. OUAS'lı olgularda farenks muayenesi esnasında hem hastalığa neden olan faktörlerin tespiti hem de olası tedavi planı açısından değerlendirilme yapılmaktadır. OUAS'ın polisomnografik olarak ağırlığı arttıkça farenksde çok seviyeli sorunların oluştuğu bilinmektedir (59, 60).

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda farenks muayenesi statik veya dinamik olarak yapılabilir. Statik değerlendirme rinoskopi posterior veya indirekt laringoskopi olarak adlandırılan ağız yoluyla nazofarenksi veya hipofarenksi ayna yardımıyla görmeyi sağlayan araçlarla yapılabilir. Bu muayeneler anatomik planda yapılmadığından sadece yer işgal eden lezyonların varlığının tespiti için kullanılabilir.

Farenksi anatomik planda fonksiyonel olarak değerlendirebilmek için koanadan larenkse kadar endoskopik muayene yapılmalıdır. Bu muayeneler uyanık veya stimüle edilmiş uyku esnasında yapılabilir (60). Endoskopik muayene esnasında nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks solunum yolu mukozası, lümen genişliği ve farenks fonksiyonları açısından değerlendirilir. Waldeyer halkası (palatin tonsil, lingual tonsil, adenoid vejetasyon...), yumuşak damak (uvula-ön pilika-arka pilika), dil, epiglot ve vokal kordlar izlenir. Bu organların boyutu ve farengeal lümenle ilişkisi tespit edilir.

Palatin tonsiller hem ağız muayenesi esnasında hem de farenksin endoskopik muayenesi esnasında değerlendirilmelidir. Böylece, hem lümene doğru büyüyen tonsiller hem de ön-arka pilika arasındaki tonsil boyutu konusunda daha çok bilgi sahibi olunur. Palatin tonsil boyutu OUAS'lı olguların farengeal cerrahi sonuçlarını öngörmeye etkilidir. Tonsil boyutu büyük olan olgularda farengeal cerrahinin daha etkili olduğu bilinmektedir (61). Bu nedenle tonsil boyutu +1 ile +4 arası derecelendirilir.

Farengeal lümeninde obstrüksiyona neden olan herhangi bir patoloji yoksa uykuda ortaya çıkan üst solunum yolu kollapsını tahmin edebilmek amacıyla Müller ya da modifiye Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılır. Müller manevrası gibi manevraların uyku esnasında ortaya çıkan kollaps veya obstrüksiyonlarla her zaman uyumlu olmadığı bu nedenle kullanımının çok da yararlı olmadığı yönünde bazı görüşler bulunmaktadır (62, 63). Müller manevrası özellikle cerrahi planlanan olgularda hedef bölgenin belirlenmesi, başarısızlık ihtimalini azaltma veya komplikasyonlardan kaçınma amacıyla kullanılabilir. Müller manevrası hangi cerrahi tekniğin uygulanacağından ziyade üst solunum yollarının hangi seviyesinin tedavi edilmesi gerektiğinin kararında yararlı olabilir (60). Endoskopik değerlendirme esnasında kollapsibilite değerlendirmesi farenks lümeninin en küçük çapa ulaştığı inspirasyon sonundaki lümen boyutu ile manevra esnasında ortaya çıkan lümen genişliği karşılaştırılarak yapılır. Endoskopik olarak obstrüksiyonun olduğu düzey, orofaringeal (Tip 1), orofaringeal + hipofaringeal (Tip 2) veya izole hipofaringeal (Tip 3) olarak Fujita'nın önerdiği şekilde sınıflandırılabilir.

Obstrüksiyon bölgeleri belirlenirken aynı zamanda obstrüksiyonun biçimine de yani ön-arka yönlü veya dairesel olup olmadığına dikkat edilir.

Farenksin endoskop yardımıyla değerlendirildiği diğer bir yöntem de uyku endoskopisi olarak adlandırılan propofol/midozalam ile uykuları stimüle edilen olguların sedasyon altında muayenesidir. Böylelikle uykuya yakın bir ortam elde edilerek solunum yollarında ortaya çıkan obstrüksiyon bölgelerinin yeri ve şiddeti görülebilir. İlk defa Croft ve Pringle tarafından tariflenmiş olan uyku endoskopisi doğal uykudan farklı olarak, sedasyon altında yapılıyor olması nedeniyle "uyku hekimi" bakışıyla eleştiriye açık bazı yönleri bulunmaktadır (64). Değerlendirme esnasında orofarenks, dil kökü, epiglot ve lateral farengeal duvarlar, lümendeki obstrüksiyon açısından hem lokalizasyon hem de biçim olarak değerlendirilir (65). Uyku endoskopisi üst solunum yollarında uyanık yapılan muayene ile karşılaştırıldığında çok daha farklı bilgiler sağlamaktadır ancak bu farklılığın tedavi kararı üzerine etkisi tartışmalıdır (64, 65). Bu nedenle indüklenmiş uyku endoskopisi her OUAS'lı olguda kullanılmamalıdır. Özellikle daha önce operasyon öyküsü olan ve başarısız olunan olguların değerlendirilmesinde veya uyanık yapılan endoskopik değerlendirmelerde belirgin sorun tespit edilememiş ve tedavi olarak PAP kullanmak istemeyen düşük risk grubunda yer alan OUAS'lı olgularda yararlı bir yöntemdir.

Farenksin muayenesi esnasında dikkat edilmesi gereken bir nokta da mukozanın durumudur. Mukozada inflamasyon varlığı, varsa buna neden olan bireysel veya çevresel faktörlerin ne olduğu araştırılmalıdır. Özellikle larengofarengeal reflü, rinosinuzit, sigara-alkol kullanımı öyküsü ve inhale edilen kimyasallar sorgulanmalıdır.

### **III.I. Radyolojik Değerlendirme**

Üst solunum yolunun görüntülenmesi, OUAS patofizyolojisini anlamamızı kolaylaştırarak, çeşitli tedavi yöntemlerine karar vermemizi sağlamaktadır (66). Ancak çocuk yaş grubunda, endoskopik muayene yapılamayan olgulardaki "adenoid vejetasyon" varlığını araştırdığımız lateral sefalometrik grafileri hariç tutacak olursak, radyoloji OUAS'lı olgularda rutinde gerekli değildir. Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda radyoloji,

hastalığın nedenlerinden ziyade ağız içi araç veya iskelet cerrahisi gibi bazı tedavi yaklaşımlarının kararı ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Üst solunum yollarını görüntülemeye kullanılan radyolojik araçlar sefalometri, sineradyografi, floroskopi, videofloroskopi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleridir (66). Sefalometri, iskelet yapı konusunda standart ölçümlere izin verdiği için günümüzde en çok tercih edilen radyolojik tanı aracıdır. Bu görüntüler kullanılarak yapılan sefalometrik analizde film üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları göz önüne alınarak çeşitli mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılması mümkün olur.

Böylelikle, OUAS etyolojisinde önemli yeri olan birçok kraniofasial anomali sefalometri ile kolaylıkla tanınabilir. Sefalometri ile olgularda posterior hava yolu için PAS mesafesi, üst çene için sella-nasion-premaksilla (SNA açısı), alt çene için sella-nasion mentum (SNB) ve hyoid pozisyonu en çok araştırılan noktalardır (Şekil 7). Böylelikle mandibula maksilla gelişim yetersizlikleri ve hyoid pozisyonu belirlenerek üst solunum yolu hakkında daha detaylı bilgi elde edilmiş olur. PAS mesafesinin 10 mm'nin altında olması veya hyoidin mandibula düzleminden 20 mm'den daha uzakta yer alması tek başına velo-faringeal cerrahi için başarısızlık göstergeleri olarak kabul edilmektedir (61, 66).



**Şekil-7:** Sefalometrik analiz

### **III.J. Tanı Yöntemleri**

#### **III.J.a. Polisomnografi:**

Uyku bozukluklarının tanısı için “altın standart” yöntem olan polisomnografi (PSG); uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir (68).

#### **PSG’e sık kullanılan bazı terimler ve bazı temel bilgiler:**

**Toplam kayıt süresi (Total recording time=TRT):** Hastanın tüm elektrodları bağlanıp yattıktan sonra kayıda başlandığı andan kaydın sonlandırıldığı ana kadar geçen süredir. Dakika ile ifade edilir. Genellikle kayıtlarda, başlangıç zamanı “light off ” ve bitiş zamanı “light on” şeklinde belirtilir.

**Yatakta geçen süre (Time in bed):** Hastanın yatağa yattığı andan yataktan kalktığı ana kadar geçen süredir. TRT ile yaklaşık olarak aynı olması tercih edilir. Dakika ile ifade edilir.

**Toplam uyku süresi (Total sleep time=TST):** Hastanın gece boyunca ara ara uyandığı zamanlar da çıkarılmak üzere uykuda geçirdiği toplam süredir. Yani evre I, II, III ve REM’in toplamıdır. Dakika ile ifade edilir.

**Uyku yeterliliği (Sleep efficiency=SE):** TSTnin, TRT nin % kaçını oluşturduğu hesaplanır:  $TST/TRT \times 100$ . “%” olarak ifade edilir. Normalde %85 ve üzeridir.

**Uyku latansı (Sleep latency=SL):** Kayıda başlandığı andan yani “light off” anından ilk uyku evresinin izlendiği (Genellikle Evre I dir) epoğa kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir. Genellikle 15. dakikada uykuya dalınır.

**REM latansı (REM latency=RL):** Uykuya daldıktan ilk REM evresinin saptandığı epoğa kadar geçen süredir. Dakika olarak ifade edilir. Normalde ilk REM 90-120. dakikada izlenir (68-70).



## **Uyku Evrelerinin Değerlendirilmesi**

### **Uyku evreleri:**

Uyanıklık ( Evre W )

Non-REM 1 ( Evre N1 )

Non-REM 2 ( Evre N2 )

Non-REM 3 ( Evre N3 )

REM ( Evre R ) olarak değerlendirilir.

Polisomnografide her bir epok 20-30 saniye olarak skorlanır.

### **Solunum Olaylarının Değerlendirilmesi**

Apne ve hipopne tanımları için en son kabul gören değerlendirme AASM'nin 2014 yılında yayınladığı International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition'a göre yapılmaktadır (7).

Apne yetişkinde en az 10 saniye süreyle solunumun durmasıdır. Apne tespit edilmesinde oronazal termal sensör kullanımı AASM tarafından önerilmektedir. Apneleri tespit etmede alternatif apne sensörleri:

- 1- Nazal basınç transdüseri
- 2- RIPsum
- 3- RIPflow
- 4- PVDFsum

Solunum olayını apne olarak skorlayabilmek için 2 kriteri karşılaması gereklidir (7).

1- Tepe sinyal amplitidünde olay öncesi bazal seviyesine göre %90 veya daha fazla düşme olması, bu düşmenin oronazal termal sensör veya PAP cihazı akımında veya alternatif apne sensörleri ile tespit edilmiş olması.

2- Sensör sinyalindeki %90 veya daha fazla düşmenin 10 saniye veya daha fazla devam etmesi.

Bu skortlama için satürasyonda değişiklik olması kriteri aranmamaktadır.

Apne; obstrüktif, santral, mikst olarak üçe ayrılır. Obstrüktif apne, uyku sırasında solunum çabasının sürmesine karşın ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Santral apne, uyku sırasında hem solunum çabasının, hem de hava akımının bulunmamasıdır. Mikst apne ise başlangıçta santral

tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına karşın sürmesi durumudur (7).

Apne-hipopne indeksi uykuda obstrüktif olayların sıklığını belirten bir indekstir, uyku sırasında saat başı görülen apne + hipopne sayısıdır. Polisomnografide  $AHI >15$  veya  $AHI >5$  ve gündüz aşırı uykuluk hali, uykudan boğulma hissi ile uyanma, tanıklı apne, yüksek sesle horlama varlığında OUAS tanısı konur.  $AHI \geq 5$  ve  $<15$  ise hafif OUAS,  $15 < AHI < 30$  orta OUAS,  $AHI \geq 30$  ise ağır OUAS olarak sınıflandırılmaktadır (7).

Hipopne tespiti için AASM tarafından önerilen sensör nazal basınç trsandsüseridir.

Alternatif hipopne sensörleri:

- 1- Oronazal termal sensör
- 2- RIPsum
- 3- RIPflow
- 4- Dual torakoabdominal RIP kemerleri
- 5- PVDFsum

Solunum olayı hipopne olarak skorlanabilmesi için 3 kriter de karşılanmalıdır (7).

1- Tepe sinyal amplitidünde olay öncesi bazal seviyesine göre %30 veya daha fazla düşme olması, bu düşmenin oronazal termal sensör veya PAP cihazı akımında veya alternatif hipopnepne sensörleri ile tespit edilmiş olması.

2- Sinyal amplitidündeki %30 veya daha fazla düşmenin 10 saniye veya daha fazla devam etmesi.

3- Olay öncesi bazal değerden %3 veya daha fazla oksijen desatürasyonu veya olayın arousal ile ilişkili olması.

Cheyne-Stokes solunumu skorlaması önerilmektedir. Solunum olayını Cheyne-Stokes solunumu olarak skorlayabilmek için aşağıdaki iki kriteri de karşılamalıdır.

1- Solunum amplitidünde kreşendo dekreşendo değişiklikleri ile ayrılmış 3 veya daha fazla ardışık santral apne ve/veya santral hipopne epizodunun olması ve siklusların 40 saniye veya daha uzun sürmesi.

2- İki saat veya daha uzun süreli kayıtlarda kreşendo/dekreşendo ile birlikte saatte 5 veya daha fazla santral apne ve/veya santral hipopne olması.

### **III.J.b. Polisomnografi Dışı Tanı Yöntemleri**

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. Bir çok hastalıkta olduğu gibi OUAS için de klinik ve laboratuvar bulgular ile bunlara dayalı anketler yol gösterici olabilir.

1- **Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS):** Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (71).

2- **Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği:** Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (72).

3- **Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği (FOSQ):** Gündüz aşırı uyku halinin günlük yaşamsal aktivitelere fiziksel, sosyal ve mental etkisini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. FOSQ'nun Türkçe versiyonunda seksüel aktiviteler ile ilgili sorular hariç tutularak düzenlenmiş olup 26 sorudan oluşmaktadır. Her soru zorluk yok, hafif, orta, aşırı şeklinde değerlendirilerek 0-4 puan arasında puanlanır. Toplamda düşük puan hesaplanması fonksiyonel yetersizliği göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (73).

4- **Berlin Anketi:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori

pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir (74).

5- **STOP ve STOP-BANG Anketleri:** Preoperatif değerlendirmede OUAS araştırılması için sıklıkla anestezi uzmanları tarafından kullanılan bir ankettir. Çok basit 4 soruyu içerir. OUAS'ın üç major semptomu ile beraber hipertansiyon varlığı sorgulanır STOP-BANG anketi ise STOP anketine 4 soru daha eklenerek elde edilen ve yine preoperatif değerlendirmede kullanılması önerilen bir ankettir. STOP-BANG anketinde toplam 8 sorudan 3'ünün yanıtı evet ise yüksek riskli kabul edilir (75).

### **III.J.c. Titrasyon**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda tedavinin amacı, uyku süresince, hava yolunu açık tutarak, semptomları azaltmak, gelişecek komplikasyonları önlemek, hastanın yaşam kalitesini artırmak ve kaza yapma riskini azaltmaktır.

OUAS da tedavi seçeneklerinden en önemli yöntem Non-İnvaziv Mekanik Ventilasyon (NIMV) dur. Obstrüktif uyku apne sendromunda bu tedavi altın standart olup, etkinliği kanıtlanmış ve bu konuda uzlaşa sağlanmış tedavi yöntemidir. NIMV'un, OUAS sonucunda oluşabilecek birçok komplikasyonu önlediği bilinmektedir. Non İnvaziv Mekanik Ventilasyon Seçenekleri CPAP, Oto- CPAP (APAP), BPAP (S, ST, ASV, AVAPS) dir.

Pozitif havayolu basıncı veren cihazlarla tedavi, obstrüktif uyku apnenin de dahil olduğu uykuya bağlı solunum hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde pozitifhavayolu basınç veren cihazlar altı çeşittir;

1. Devamlı pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (CPAP),
2. Solunumun iki aşamasında pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (BPAP),
3. Otomatik pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (APAP),
4. Adaptif servo ventilasyon (ASV),
5. Solunumun iki aşamasında otomatik pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (ABPAP) (8-10).

6. AVAPS - Ortalama Volüm Garantili Basınç Desteği veren cihazlar

Hastaya OSA tanısı önerilen yöntemlerle konulduktan sonra, gece laboratuarda teknisyen kontrolünde polisomnografi altında hava yollarını açık tutacak en uygun basıncı saptama işi yapılır. Bu basınç devamlı sabit olarak her gece uygulanmak amacıyla saptanır (74).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin, Pratik Standartları saptayan Komitesinin CPAP ve BPAP titrasyonu konusunda geliştirdiği ve fikir birliği oluşturduğu kılavuz şu maddeleri içermektedir;

1. OUAS tanısı mutlaka kabul edilebilir yöntemle yapılmalıdır,
2. CPAP, orta ve ağır OUAS tedavisinde etkili bir cihazdır,
3. Titrasyonda en uygun basıncı saptamak için, işlemin tüm gece teknisyen eşliğinde uyku laboratuvarında yapılması gerekir; buna karşın ihtiyaç olduğunda tanımlanmış kurallara uymak koşuluyla yarı gece CPAP titrasyonu da önerilir,
4. CPAP kullanımını, hastanın tedaviye uyumunu garantilemek amacıyla objektif olarak izlemek gerekir,
5. CPAP kullanımında izlemin ilk birkaç ay yapılması gerekir, eğer gerekliyse ek tedavi desteği verilir,
6. Uzun dönem izlemde hastanın yılda bir görülmesi planlanır. Ancak hastanın maske, cihaz ve kullanıma ilişkin problemleri oluştuğunda tekrar görülebilir,
7. Hastaya sistematik kullanım eğitimi ve nemlendirici verilmesinin kullanma uyumunu artıracakı bildirilmiştir,
8. PAP tedavisi OUAS hastalarda gündüz aşırı uykululuğu ve benzeri gibi bazı fonksiyonel sonuçları düzeltir,
9. CPAP ve BPAP tedavisi emniyetli, yan etki ve klinik kötü durumlara çok seyrek neden olur ve bunlar kullanım kesildiğinde geri döner,
10. BPAP tedavisi yüksek basınç ihtiyacı olan ve sabit basınç nedeniyle nedeniyle soluk verme sürecinde zorluk hisseden hastalara önerilir. BPAP aynı zamanda hiperkapninin eşlik ettiği hipoventilasyon sendromları ve restriktif akciğer hastalıklarının tedavisinde yararlıdır (74).

## **Manuel (Elle) CPAP Titrasyonu**

CPAP Tedavisi; obstruktif uyku apne sendromunda görülen; horlama , apne, hipopne , solunum eforuna bağlı arousal ve oksijen desaturasyonunu ortadan kaldırmayı amaçlar. CPAP tedavisi oksijen desaturasyonunu ortadan kaldırarak; tekrarlayan hipoksiye bağlı gelişen oksidatif strese engel olur.

CPAP titrasyonu polisomnografi (PSG) eşliğinde yapılmalıdır. Hastanın solunumsal problemlerini ortadan kaldırırken uykuyu ve uyku kalitesini nasıl etkilediği önemli olup, bunun değerlendirilmesi için PSG gereklidir.

CPAP titrasyonu, gece boyunca, tüm uyku evreleri ve vücut pozisyonlarında, apne, hipopne ve solunum eforuna bağlı arousal [respiratuvar effort related arousal (RERA)] ları ortadan kaldıran, yeterli oksihemoglobin satürasyonu sağlayan, arousalları yok edip uyku devamlılığını sürdüren ve yapısını düzelten, en düşük CPAP basıncım saptamayöntemidir (76).

CPAP titrasyonu sürecinde AHI yerine respiratuvar disturbance indeks (RDI) kullanılması önerilmekte olup, uyku bütünlüğü ve kalitesini bozan tüm solunumsal olayları tanımlamaktadır. RDI; uyku süresince görülen apne+hipopne+RERA ların toplam uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir endekstir (77).

PAP titrasyonu için aday olan tüm hastalar (OUAS tanısı kesin ya da Yarı Gece (Split Night) Protokolü olasılığı olan hastalar) uygun eğitimi almalı, görsel olarak cihaz tanıtılmalı, uygun maske seçimi yapılmalı, standart titrasyondan önce NIMV cihazı ile alıştırma yapılmalıdır (77).

Çeşitli PAP titrasyonu yöntemleri vardır. Bu yöntemlerin polisomnografi eşliğinde yapılması uygundur. Bunlar;

1. PSG eşliğinde tüm gece elle (manuel) titrasyon,
2. PSG altında yarı gece PAP titrasyonu
3. PSG altında otomatik titrasyon
4. Evde Titrasyon

Titrasyon gecesinden önce, hasta OUAS tanısı için bir gece polisomnografi yapılmalı, tanı konulduktan sonra hastanın PAP titrasyonuna

karar verilmelidir. Manuel (elle) yapılacak titrasyon için hastaya önce kullanılacak maske ve PAP cihazı tanıtılır. Hastaya ayrıca denetilir uyumu saptandıktan sonra PAP titrasyonu için yatışa karar verilir. İkinci gece hasta uyku laboratuvarına standart PSG kaydına ek olarak CPAP cihazına bağlanarak tedavi basıncı saptanımı sağlanır. Tam gece PAP titrasyonu için çocuklarda (12 yaş altı) başlangıç basıncı 4 cmH<sub>2</sub>O seçilir. Maksimum CPAP basıncı 15 cmH<sub>2</sub>O ayarlanır, basınç her 5 dakikada bir 1 cmH<sub>2</sub>O yükseltilir. Titrasyon sırasında 1 apne ya da 1 hipopne, 3 RERA varlığında ya da bir dakika süre ile gürültülü ve kesin horlama olduğunda her 5 dakikada bir basınç, 1 cm H<sub>2</sub>O artırılır. Bu işlem solunumsal olaylar kayboluncaya kadar yinelenir (77).

**CPAP Eksploasyonu:** Hastanın solunumsal olayları ortadan kalkmasına karşın, üst solunum yolu direnç (UARS) artışına bağlı tekrarlayan arousallar ve insomnia oluşur. Bu residual direnci kırmak için basınç 2-5 cmH<sub>2</sub>O artırılabilir. Tüm solunumsal olaylar elimine olduktan sonraki 30 dakika içinde solunumsal olay olmazsa, REM' e kadar aynı basınçla gidilir (77).

REM de sırtüstü solunumsal olay kontrol edilir, hastanın 15 dakika sırtüstü pozisyonda yatması sağlanır. Solunumsal olay olursa basınç 1 cmH<sub>2</sub>O yükseltilir. Yine basınç artırma gereksinimi için 10 dakika izlenir, gerekiyorsa o zaman da basınç artırılır. Eğer hasta solunumsal olayların elimine edilmesine karşın, basınç intoleransından söz ediyorsa titrasyon daha alçak basınçla yeniden denir. Geri titrasyon gerekli değildir, ancak bir yöntem olarak akılda kalabilir. Burada yüksek basınca çıkıp, hastanın solunumsal yakınmalarının kaybolduğu basınç, basınç azaltma yöntemiyle saptanmaya çalışılır. Solunumsal olayların görülmeye başlandığı basınç titrasyon basıncıdır. Erişkinde maksimum CPAP basıncı 20 cmH<sub>2</sub>O'dur (77).

Erişkin için CPAP titrasyonunda, diğer tüm işlemler çocuk gruptaki gibi yapılır. Eğer bireyin beden kitle indeksi büyükse başlangıçta daha yüksek bir CPAP basınç değeri ile titrasyona başlanabilir. Normal bireyde titrasyona 4 cmH<sub>2</sub>O başlangıç basıncıyla başlanır. Her beş dakikada bir hastada halen 2 adet obstruktif apne, 3 adet obstruktif hipopne, 5 adet RERA varlığı

sözkonusu ise ya da üç dakika gürültülü ve kesin horlamavarlığı durumunda CPAP basıncı 1 cmH<sub>2</sub>O artırılır (77).

BPAP uygulaması için asgari gereklilikler vardır. Bunlar; CPAPa bağlı gelişen yüksek basınç intoleransı ,buna bağlı olarak hastanın konforunun yetersiz olması ve OUAS a eşlik eden nokturnal solunum hastalığı, restriktif akciğer hastalığı, KOAH, Obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS) dur. CPAP basıncının 15 cmH<sub>2</sub>O olmasına karşın halen obstrüktif solunumsal olayların varlığı nedeniyle de BPAP titrasyonuna geçilir (77).

BPAP (IPAP ve EPAP) tüm solunumsal olaylar elimine edilene kadar ya da maksimum IPAP basıncına erişene kadar arttırılır. İşlem sırasında apne ve hipopne olmaksızın, oksijen saturasyonunda (SaO<sub>2</sub>) düşme ve normalleşme olmasına karşın basınç değişikliği yapılmaz (77).

BPAP başlangıç basınçları; İnspiratuvar PAP(IPAP) basıncı 8 cmH<sub>2</sub>O ve Ekspiratuvar PAP(EPAP) 4 cmH<sub>2</sub>O dir. Hem çocuk, hem de erişkin hastada aynı değerler uygulanır. Maksimum BPAP basıncı çocukta 20 cmH<sub>2</sub>O, erişkinde ise 30 cmH<sub>2</sub>O olarak belirlenir. Beden Kitle İndeksi (BKİ) yüksek olan ve tekrar titrasyon yapılacak hastalarda daha yüksek basınç değerleri ile başlanabilir. IPAP-EPAP basınçları arası fark minimum 4 cmH<sub>2</sub>O, maksimum fark ise 10 cmH<sub>2</sub>O dur. BPAP titrasyonu 12 yaş altı hastalar için; her 5 dakikada bir 1 cm H<sub>2</sub>O yükseltilir. Amaç obstrüktif solunumsal olayı elimine etmektir. Bir apne ya da 1 hipopne, 3 RERA varlığında ya da bir dakika süre ile gürültülü ve kesin horlama olduğunda, her 5 dakikada basınç, 1 cmH<sub>2</sub>O artırılır (77).

BPAP titrasyonu, 12 yaşdan büyük çocuklar ve erişkin için; her 5 dakikada bir 1 cmH<sub>2</sub>O yükseltilir. Amaç obstrüktif solunumsal olayları elimine etmektir. İki apne ya da 2 hipopne, 5 RERA varlığında ya da üç dakika süre ile gürültülü ve kesin horlama olduğunda, her 5 dakikada basınç, 1 cmH<sub>2</sub>O artırılır.

**BPAP Eksplorasyonu:** Hastanın solunumsal olayları ortadan kalkmasına karşın, üst solunum yolu direnç artışına bağlı tekrarlayan arousallar ve İnsomnia oluşur.Bu residuel direnci kırmak için 2-5 cmH<sub>2</sub>O artırılabilir (77).



Eğer hasta uykudan uyanır ve basıncın yüksekliğinden yakınır, basınç tekrar IPAP basıncından ayarlanarak, hastanın uykuya gidebildiği en uygun basınca kadar çıkılır. Santral apne varsa IPAP basıncı düşürülür, BPAP basıncı BPAP ST(spontaneous timed) ye geçilir (77).

CPAP ve BPAP titrasyonu yapıldıktan sonra başarı değerlendirmesi yapılmalıdır. Optimal titrasyonda, seçilmiş basınçta RDI< 5 olması gerekir. Hastanın en az 15 dakika sırtüstü yatması ve REM uykusunun arousal ve uyanmalarla bölünmemesi gerekir. İyi titrasyon sonucunda RDI<10 olması gerekir ya da bazal değer RDI<15 ise %50 azalması gerekir. Oksijen saturasyonunun deniz kenarında % 90 nın üzerinde olması gerekir. Uygun titrasyon için sadece gece boyunca RDI <10 olmalı, aynı zamanda ağır OUAS'da RDI i %75 azaltmalıdır (77).

### **Yarı-Gece CPAP Titrasyonu**

Yarı gece CPAP titrasyonunda gecenin ilk yarısında tanı konulur, ikinci yarısında ise CPAP titrasyonu yapılır. Yarı gece (Split Night) CPAP titrasyonu tam gece titrasyon gibidir.

A. Gecenin ilk yarısında iki saatlik PSG kaydında AHİ > 40 olmalıdır. Bazen, AHİ 20-40 arasında kabul edilebilir, ancak burada tanı güvenilirliği zayıflar.

B. Gecenin ikinci yarısında PSG altında CPAP titrasyonu en az 3 saat yapılmalıdır.

C. PSG kayıtlarında CPAP'ın solunumsal olayları elimine ettiğinin ve REM, NREM uykusunun yapısının korunduğunun gösterilmesi gerekir.

D. Gece boyunca alınan PSG kaydında, B ve C şıklarında belirtilen kriterler karşılanmıyorsa, yarı gece çalışması başarısız olmuş demektir. Bu durumda doğru yaklaşım uyku çalışmasının tam gece uyku çalışmasına çevrilmesidir. Hasta PSG altında CPAP titrasyonu için ayrı bir gece daha yatırılmalıdır (77).

### **Otomatik PAP titrasyonu**

APAP cihazları OUAS tanısında PSG yerine kullanılmamalıdır.

- a) Konjestif kalp yetmezliği,
- b) KOAH gibi belirgin akciğer hastalığı olan olgular ,

c) Obezite Hipoventilasyon Sendromu (OHS) ve Obezite gibi nokturnal arteriyal desatürasyon görülen durumlar,

d) Santral apneleri olan hastalar, APAP kullanılması için uygun değildir (77).

APAP cihazı yarı gece protokolünde kullanılamaz (77).

APAP cihazı teknisyen kontrolünde PSG altında orta ve ağır OUAS'lı hastaların CPAP tedavisi için sabit basınç saptamak için kullanılabilir (77).

Polisomnografi ve teknisyen kontrolü olmadan da bilinen APAP cihazları, orta ve ağır OUAS hastalarda; oto modunda kullanılabilir. Burada hastalığa eşlik eden ciddi rahatsızlık olmaması gerekir (Örneğin KOAH, Kalp Yetmezliği, Santral Uyku Apne Sendromu ve OHS gibi).

Bir başka öneri ise; APAP cihazları, teknisyen kontrolü olmadan da

a) Orta ve ağır OUAS hastalarında sabit CPAP basıncını saptamak için kullanılır,

b) Hastalığa eşlik eden ciddi rahatsızlık olmaması gerekir (Örneğin KOAH, Kalp Yetmezliği, Santral Uyku Apne Sendromu ve OHS gibi).

Başarılı, teknisyensiz APAP titrasyonu için en azından bir gece ve toplamda en az altı saatlik kayıt alınması ve en az beş saat ortalama maske kaçağı 0.4 L/saniyenin altında olması gerekir.

APAP cihazı ile CPAP basıncı belirlenmiş ya da oto modunda APAP kullanan orta ve ağır hastalarda semptomlar düzelmediğinde ya da kullanım sorunlu olduğunda CPAP titrasyonu laboratuarda PSG altında kontrol edilmelidir. Bu yolla CPAP ve APAP tedavisi etkinliği saptanmalıdır (81).

Yeni yapılan bir çalışmada değişken APAP basıncı ile sabit CPAP basıncı kullanılması arasında objektif uyku kalitesi, dikkat, yaşam kalitesi ve gece semptomları arasında belirgin bir fark ve APAP kullanımını zorunlu kılan bir avantaj gösterilememiştir (82).

### **Adaptif Servo Ventilasyon (ASV)**

Kompleks Uyku Apne Sendromu olan hastalar CPAP uygulanana kadar OUAS'lı hastalara benzerler. CPAP altında uykuları bölünür ve solunumları bozulur. Klinik risk faktörleri, kompleks uyku apne sendromu oluşumunu tayin edemezler, ve en iyi tedavi bilinmemektedir (83).

Adaptif servo ventilasyon tedavisi, güçlük gösteren uyku apneli olguya kullanılması gereken bir cihazdır. Hastaların ncelikle Cheyne-Stokes Solunumu, Santral Uyku Apnesi, Kompleks Uyku Apne sendromu olmalı ve bu hastalıklar, CPAP ve BPAP tedavisi ile kontrol altına alınamamalıdır (84).

Santral uyku apne sendromu için  $AHI > 5$ , gözlenen apnelerin %50'sinden fazlasının santral olması gerekir.

Kompleks uyku apne sendromu ise, CPAP tedavisi ile obstrüktif apnelerin ortadan kalkmasına karşın, santral apnelerin indeksinin 5 den fazla olması ve bunların çoğunun da Cheyne Stokes Solunumu olması gerekir (84).

Eğer tanısız polisomnografide santral apneler çoğunlukta ve birlikte Cheyne Stokes solunumu gözleniyorsa o zaman CSA/CSS varlığından söz edilir (84).

Bu tedavide amaç hastaya gerekli olan minimum basıncı uygulayarak hastanın apne ve solunumsal olaylarını ortadan kaldırmaktır. Sürekli değişen basınç ihtiyacına cevap vermek, gereksiz basınç artışlarının oluşturacağı santral apneleri önlemektir (84).

ASV ile klinisyen ya da teknisyenin ayarladığı EPAP basıncı ile primer obstrüktif olaylar tedavi edilir. ASV rezidüel Cheyne-Stokes solunumunu ise IPAP basıncını değiştirerek, zaman ayarlı destekle solunum hızını apne durumuna göre cihazın otomatik olarak ayarlaması ile düzeltmektedir (84).

### **Evde Titrasyon**

Otomatik CPAP ların kullanıma girmesi sürecinde evde CPAP titrasyon çalışmaları yapıla gelmektedir (85). Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin APAP'ın bu amaçla kullanılmasında halen sınırlayıcı yaklaşımları vardır (82).

### **AVAPS (Average Volme Assured Pressure Support-Ortalama Volüm Garantili Basıncı Desteği)**

AVAPS cihazı BPAP-ST cihazının algoritmasında yapılan değişikliklerle geliştirilmiştir. Cihaz hem volüm, hem de basınç desteği verme özelliği taşımaktadır. Hastaya tanımlanan tidal volumu(VT) basınç desteği ile vermeyi sağlar. Uyku yada uyanıklıkta restiktif ,obstrüktif akciğer hastalığı ve

hipoventilasyonla giden hastalıkların neden olduğu solunum yetmezliğini önlemek için tanımlanan tidal volümü basınç desteği ile hastalara vermeyi olanaklı kılar. Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volüm desteği sağlamak için basıncı artırarak (değişken aralıklarda) bu desteği verir. Hastanın her soluğunda VT hesaplayıp, dakika ventilasyon (VE), ortalama VT ve hedef VT arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar. Hedef VT hesaplaması ideal kilo ağırlığının 8mL/kg üzerinden hesaplanması ile bulunur (veya uyanırken olan VT nin %110'u olarak belirlenir) (80).

Hastanın tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişiyorsa, sabit ideal bir tidal volüm sağlamak için AVAPS özellikli BPAP cihazları kullanmak gerekir. Özellikle hipoksemi-hipoventilasyonlu obez hastalarda endikasyon düşünülebilir, ayrıca restriktif göğüs duvarı bozukluğu olanlar (ör:kifoskolyoz) ve “Amyotrofik Lateral Skleroz” gibi nöromuskuler bozuklukları olanlarda özellikle hipoventilasyonla baş edebilmek için kullanılması önerilmektedir (86).

### **III.J.c. Belirteçler ve Biyokimyasal Mekanizmalar**

OUAS'ta lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesinde, asfiksi, artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi-reoksijenasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousallara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu kardiyovasküler hastalıkların başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır.

Tekrarlayan apneik epizodlar uyku ve kardiyovasküler sistem arası normal fizyolojik etkileşmeyi bozar. OUAS'da uyku bölünmesi (sleep fragmentations) hastada bilinen olayların başlamasına neden olarak, sempatik aktivasyonun artışı, oksidatif stres, inflamasyonun başlaması, artmış trombosit aktivasyonu, damar endoteli hasarı başlaması ve metabolik regulasyonun bozulması kardiyovasküler hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde rol oynayabilir kardiyak aritmiler, GAUH etkilidir.

OUAS da intermitan hipoksi/reoksijenasyon (IHR) vardır. Bu durum kardiyovasküler hastalık için risk faktörüdür. Bu bulgular IHR ve OUAS adaptif yolak üzerinde seçici inflamatuvar aktivasyon kardiyovasküler hastalığın önemli bir moleküler mekanizmasıdır.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) OUAS'da artar. Ancak bu artışın IL-6 ve TNF- $\alpha$  ile direk ilişkisi gösterilememiş, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın OUAS etyopatogenezinde ne gibi rol oynadığı henüz netleştirilememiştir.

Tedavi olmamış OUAS'da serum angiotensin konvertin enzim (ACE) aktivitesi yükselir. Bu artmış aktivitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

### **Substans P:**

Substans P (SP), ortak C-terminal dizilimini paylaşan taşıkininler olarak bilinen bir nöropeptid ailesine aittir. En sık görülen üç taşıkinin SP, nörokinin A (NKA) ve nörokinin B (NKB)'dir. NK1, NK2 ve NK3 spesifik hücre yüzey reseptörleri bu taşıkininlerin biyolojik etkilerine aracılık etmektedir. NK1 reseptörleri için tercih edilen agonist SP iken NK2 reseptörleri için NKA ve NK3 reseptörleri için NKB'dir. SP antagonistleri ile yapılan prelinik araştırmalar sonucunda, taşıkinin reseptörlerinin merkezi sinir sistemi lokalizasyonunda filogenetik farklılıkları olduğu gibi, aynı zamanda NK1 reseptör farmakolojisinde türsel varyantları olduğu düşünülmektedir. SP ve NK1 reseptörü beyinde yaygın bir dağılıma sahiptir ve duyguyu düzenleyen beyin bölgelerinde bulunur. Aynı zamanda, antidepresan ilaçların hedef aldığı 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve norepinefrin içeren nöronlarla yakın bir ilişki içinde bulunurlar. SP antagonistlerinin prelinik testler ile analjezik, antiemetik, antipsikotik, anksiyolitik ve antidepresan ilaçlar için etkileri değerlendirilmiştir. İnsan beyinde baskın olan taşıkinin reseptörü olan NK1 reseptörünün agonisti olduğu için SP santral sinir sistemi ilaçlarında ilgi çekici bir hedeftir. Dorsal kök gangliyonlarının hücre gövdelerinde, duysal sinir liflerinde ve omuriliğin dorsal boynuzundaki SP immünreaktivitesinin gösterilmesi, SP'nin ağrı algılamasına ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür.

Kronik intermittan hipoksi (KİH), OUAS'a sıklıkla eşlik eder ve nukleus traktus solitarius komissual çekirdiğeni kemoreseptör inputları içeren mekanizmalar yolu ile sempatik sinir aktivitesini arttırabilir. Bu kemoreseptör girdileri, NK-1 reseptörleri için endojen bir ligand olan glutamat ve SP ile birlikte depolamaktadır. Akut hipoksi, NK1 reseptörlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır ve KİH'nin katekolamin sentezi için hız sınırlayıcı enzim olan

tirozin hidroksilazın açığa çıkmasını sağlayan nukleus traktus solitariusun alt grubu olan NK1 reseptörlerinin subsellüler dağılımını etkileyebileceği düşünülmektedir. Beyin sapında SP'nin neden olduğu NK1 reseptörlerinin aktivasyonu, ilgili baroreseptör ve kemoreseptör refleksi vasıtasıyla uyarılan kardiyovasküler ve solunum tepkilerini modüle edebileceği düşünülmektedir. Bu nöronlarda NK1 reseptörlerinin SP'yi aktivasyonu sonucu noradrenalin aracılığında, baroreseptör refleksinin kan basıncını düşürmesiyle sonuçlanır. Literatürde yapılan iki çalışmada serum SP ile AHİ ve ESS arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (108).

### **III.K. Tedavi**

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (Kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır. Beden kitle indeksi  $< 25 \text{ kg/m}^2$  olacak şekilde kilo verilmesinin sağlanması, pozisyon terapileri, uykudan önce alkol ve sedatiflerin kullanılmaması OUAS'da başlıca davranış tedavileridir. Davranış terapilerinin tek başına OUAS tedavisi olmadığı hastaya anlatılmalıdır. Belirgin kilo veren hastaların PSG ve gerekir ise yeni basınçların belirlenmesi için PAP titrasyonlarının tekrarı; tedavinin yeniden gözden geçirilmesi önerilmektedir. Supin (sırt üstü) pozisyonda AHİ değerleri non-supin pozisyona göre daha yüksek olan hastalarda primer tedaviye ek olarak pozisyon tedavilerinin uygulanması üst hava yollarının supin pozisyon nedeniyle daralmasını engelleyerek OUAS tedavisine katkı sağlamaktadır. Pozisyon tedavisi için alarm, yastık, sırt çantası, tenis topu gibi uygulamalar kullanılmaktadır.

İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. OUAS cerrahisinde bugüne kadar uygulanan cerrahi girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve seçilmiş bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin "düzeltici cerrahi" ile sınırlı kalması şeklinde görüş bildirilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın standart tedavi yöntemi de PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OUAS'lı olgularda (AHİ>15)

önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa (AHİ:5-15), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir. Ancak güncel bilimsel uygulamaların aksine, ülkemizdeki SGK uygulamalarında CPAP/BPAP gibi cihazların rapor edilebilmesi için "Apne indeksinin (Aİ) en az 15 veya apne-hipopne indeksinin (AHİ) en az 30 veya solunum bozukluğu indeksinin (RDİ) en az 30 olması" şart koşulmaktadır. Aİ veya AHİ şeklinde bir uygulama dünyada hiçbir raporda yer almamaktadır. RDİ'nin 5-30 arasında olması durumunda OUAS'a eşlik eden bazı risk faktörlerinin (Gündüz uyku hali, hipertansiyon, bilişsel bozukluk vb.) rapor edilmesi halinde cihaz bedelleri kurumca karşılanmaktadır.

Ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OUAS'ı olan olgulardır. Orta veya ağır dereceli olsalar bile PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç tam bir tedavi sağlanamasa bile hastalığın verdiği zararın en aza indirilmesidir.

Cerrahi olarak yapılan işlemler nazal operasyonlar (Septoplasti, fonksiyonel rinoplasti, nazal valv cerrahisi, nazal polipektomi), Oral-Orofaringeal ve nazofaringeal operasyonlar (Uvulopalatoplasti ve varyasyonları, faringoplasti, tonsillektomi ve adenoidektomi, tori mandibularisin açılması, palatal implantlar), Hipofaringeal operasyonlar (dil küçültülmesi, parsiyel glossektomi, lingual tonsillektomi, dil stabilizasyonu, genioglossus yer değiştirmesi, hiyoid yer değiştirmesi, mandibula cerrahisi) Laringeal operasyonlar (epiglottoplasti, hiyoid yer değiştirmesi) ve global hava yolu cerrahileri (maksibulomandibular cerrahi, bariatrik cerrahi)'dir. Trakeostomi OUAS'ı engeller ama santral hipoventilasyonu tedavi etmez.

Pozisyon ve REM bağımlı OUAS'lı olguların bu dönemler dışında gereksiz basınç uygulamasına maruz kalmaması için APAP tedavisi almaları (gerektiği zaman-gerektiği kadar basınç) önerilmektedir. OUAS tanısının pozisyon ve/veya REM bağımlı olarak rapor edilmesi halinde cihaz bedelleri kurumca karşılanmaktadır.

Comp-SAS her ne kadar PAP tedavisi sonrası gelişen bir tablo ise de, tedaviye bir ay devam edildiğinde olguların yarısında bu tablonun düzeldiği görülmüştür. Bu nedenle bekle-gör yaklaşımı giderek kabul görmektedir. Yanıt alınamayan olgularda ise sırayla BPAP veya ASV cihazları ile tedavi uygulanmalıdır.

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

### **III.L. Tedaviye Uyum**

Pozitif hava yolu basıncı (PAP) cihazları, uykuya ilişkili solunum bozukluğu olan hastalarda kullanılır ve altın standart tedavi yöntemidir. PAP uyuncundaki artışın gündüz uykululuğu, yaşam kalitesi ve mortalite üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (87). Tedaviye uyumun önemi, bir gece CPAP'sız uyuma sonrasında gündüz uykuluğunun ve sürücülük performansındaki bozukluğun geri döndüğünü gösteren çalışmalarla kanıtlanmıştır (88).

CPAP'ın bırakılması ile apneik olaylar ve gündüz uykululuğu hızla ortaya çıkar, kan basıncı ve kalp hızı artar (89). Ancak hastaların bir kısmı CPAP'ı tolere edememekte, cildin maske nedeniyle tahrişi, gürültü, klastrofobi gibi nedenlerle uyum sağlayamamaktadır (90).

Kompliyans (Uyunc), OUAS tanısı almış ve CPAP tedavisi uygun görülmüş hastalardan bu tedaviyi kabullenip gereken sürede düzenli olarak kullananların toplam hasta sayısına oranını ifade eder. Hastanın CPAP tedavisine bağlı kalması ve bunu devam ettirmesidir.

CPAP başarısızlığı için ise kullanılan ortak kabul görmüş bir tanım yoktur. Belirlenen sürenin %70'inde ve gecede en az 4 saat CPAP kullanımına rağmen semptomatik düzelmenin olmaması tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir (91).

CPAP uyuncunu ve etkinliğini tayin etmek için bir takım izlem sistemleri geliştirilmiştir. CPAP etkinliğinin monitorizasyonu ( rezidüel uykuda solunum bozukluğu olup olmadığı), CPAP kullanım süreleri (saat olarak), maske kaçığı ve bir dizi farklı akım sinyalleri bunlar arasındadır.



CPAP tedavisi kompliyansı CPAP'ın kullanım süresi ile değerlendirilir. CPAP'ın kullanım süresi ya hastaya sorularak ya da CPAP cihazları üzerinde bulunan ve kullanılan süreyi belirleyen sayaç sistemleri kullanılarak hesaplanır. Sadece hastanın ifadesi dikkate alınırsa kompliyans oranı %65-90'dır. Sayaç sisteminden yararlanıldığında ise belirlenen sürenin %70'inde gecede en az 4 saat CPAP kullanan hasta oranı %46'ya düşmektedir.

Yeterli bir kompliyans için genel görüş; uyku süresi boyunca yeterli oksihemoglobin saturasyonu ve uyku bütünlüğünü sağlayabilmek, gündüz görülen semptomları ortadan kaldırabilmek için CPAP'ın en az 6 saat/gece ve 6 gece/haftada kullanılması gerektiği yönündedir. Buna karşın tek bir gecenin CPAP'sız geçirilmesi ile tüm semptomların geri döndüğünü, ya da gündüz kabul edilebilir düzeyde bir performans için gece 4,5 saat kadar CPAP kullanımının yeterli olduğunu bildiren araştırmacılar da vardır (92). Geniş serili ve en az 1 seneyi kapsayan uzun süreli izlem çalışmaları olguların gece başına 5-6,5 saat CPAP kullandıklarını göstermiştir. CPAP'ı en az 1 yıl düzenli kullanmayı başarabilen hastalardan %95'inin kompliyansı daha uzun dönemde azalmamaktadır.

#### **Kompliyansı etkileyen faktörler:**

1. Semptomların şiddetiyle ve tedavi memnuniyeti ile yakın ilişkili olan motivasyon
2. Cihazın kullanımına bağlı komplikasyonlar ve rahatsızlık
3. OUAS patofizyolojisini anlama ve tedavinin önemi konusundaki eğitimin derecesi

#### **Semptomların şiddetiyle ve tedavi memnuniyeti ile yakın ilişkili olan motivasyon**

Öncelikle hastanın bu tedaviyi uygulamayı kabul etmesi ve düzenli kullanması gerekir. Bazı hastalar, her gece CPAP kullanmayı tolere edemeyebilir veya kullanmayabilir. CPAP uyum bozukluğu, mortaliteyi arttıran bir faktördür. OUAS'da kompliyansa yönelik yapılan bazı çalışmalar bunun yaş, cinsiyet, eğitim, ekonomik durum ve kişilikle ilişkili olmadığını göstermiştir. Uzun süreli kompliyans, gündüz uyku halinin şiddeti ile ilişkili bulunmuş, geçirilmiş palatal cerrahi, uzun süreli CPAP kullananlarda cihazın

tolere edilememesine yol açmıştır. 3225 olguyu kapsayan bir çalışmada 6 ay sonunda semptomlarda iyileşme, Nottingham Health Profilee göre algıladıkları iyilik durumu semptomlardaki iyileşme ve objektif kompliyans ile ilişkili bulunmuştur (93, 94).

Tüm gece CPAP titrasyonu yapılan, AHI>15 olan 728 hastanın 153'ü evde CPAP tedavisini reddetmiştir. Bunun başlıca nedenleri, uykuya dalmada güçlük, sık gece uyanmaları ve maskeye bağlı rahatsızlıktır. CPAP tedavisinin ilk gecesinden sonra, 65 hastanın 47sinin (%72), evde bu tedaviyi kabul ettikleri bildirilmiştir. Kabul edenler ve etmeyenler arasında yaş, cinsiyet, kilo, gündüz PaO<sub>2</sub> değerleri bakımından fark bulunmamıştır. Kabul edenlerin apne ve hipopneleri daha sık ve uzun, ortalama oksijen desaturasyonları daha düşük bulunmuştur. İlk geceden sonra CPAP uyumsuzluğunun başlıca nedenleri gündüz aşırı uyku hali olan olgularda bile uykuyu başlatmada ve sürdürmede güçluktur. Aşırı gündüz uyku hali ve ciddi hipoksemisi olan hastalarda kabul oranı en yüksektir. Gündüz aşırı uyku hali olan, fakat ciddi hipoksemisi olmayan hastaların , gündüz aşırı uyku hali olmayan, fakat hipoksemisi olan hastalara göre CPAP toleransı daha az bulunmuştur (%55, %70). CPAP kabulünün en iyi göstergesinin hipoksemi olduğu belirtilmiştir (96).

Orta kaliteli çalışmalara göre AHI ve ESS skorları arttıkça uyumun arttığı gösterilmiştir. Düşük nitelikteki çalışmalarda ise genç yaş, horlama, düşük CPAP basınç ayarı, yüksek BKİ, yüksek ortalama oksijen saturasyonu ve uykululuk uyumda etkili bulunmuştur (97).

#### **Cihazın kullanımına bağlı komplikasyonlar ve rahatsızlık**

İlk birkaç haftada görülür ve CPAP kullanımının bırakılmasına yol açar

#### **Maskeyle ilgili sorunlar:**

Cildin tahrişi, kontakt dermatit olabilir. Nonalerjik materyal, vazelinli koruyucu madde kullanılabilir. Maskeden hava kaçağı nedeniyle gelişen konjonktiviti önlemek için kaçak olmayacak şekilde uygun yerleşen maske seçmek, gözleri birer tamponla kapatmak gerekebilir. Maske kaçakları sıklıkla CPAP basıncı>12 cmH<sub>2</sub>O ise görülür. Orta-ağır OUAS'lı olup, uykuda ağız solunumu yapanlarda CPAP uyumu anlamlı olarak daha azdır. Nazal pasajda

darlık, hava kaçağı durumunda oral maske denenebilir. Burun yastıkçıkları daha az yan etki, uykuya dalmada daha az güçlük oluşturabilir , daha iyi uyku kalitesi sağlayabilirler. Nazal maskeyi tolere edemeyenlerde tercih edilirler. Yine burundan solunum yapamayan hastalarda çene bandı ve oronazal maske denenebilir. CPAP kullanan hastaların %50'den fazlasında cilt abrazyonu ve maske kaçağı görülmüştür (98).

**Cihaza bağlı sorunlar:**

Rinit, rinore

Sinüzit

Kulak çınlaması

Otit/ kulak ağrısı

Epistaksis

Hava yutma, geçirme

Üst solunum yolunda kuruluk

Basınç intoleransı

Boğulma hissi, cihaza karşı nefes verememe

Aerofaji

Pnömoşefalus

Santral uyku apnesi

Uzamış oksihemoglobin desaturasyonu

Ses ve kokunun rahatsız etmesi

Eşlerin cihazdan rahatsız olması

**Nazal Sorunlar:**

Rinore durumunda sprey formda nazal salin solüsyonu, inhaler formda beklametazon veya ipratropium bromür kullanılabilir. İnsidansı %10-35'dir. Nazal konjesyonda spray formda nazal salin solüsyonu, antihistaminikler, topikal nazal steroidler kullanılır.

6 aylık tedavi sonrası hastaların % 10'unda persistan nazal konjesyon bulunabilir. Basınca hassas mukozal reseptörlerin stimülasyonu, vazodilatasyon ve mukus üretimine yol açar. Ağızdan kaçağa bağlı nazal akımda artış, nazal rezistansı artırır (99).

**Oronazal kuruluk :**

Sık görülür. Nemlendirici düzeneğe eklenebileceği gibi oda havası nemlendirilebilir. Beş çalışmanın sonuçlarına göre nemlendirmenin gerekli olup olmadığı konusunda bir sonuca ulaşılamamıştır. Çalışmalar düşük- orta kalitede, küçük ve klinik olarak heterojen çalışmalardır. Yalnızca iki çalışmada nemlendirmenin uyumu arttırdığı gösterilmiştir (31- 35).

Ağız açık uyuyanlarda çenelik kullanılabilir. Isıtmalı nemlendirme, inspire edilen havanın nemini artırır, inflamatuvar mediatör salımmım azaltır, nazal rezistansı ve konjesyonu azaltır. Üst hava yolu ile ilişkili yan etkiler azalır ve hasta dinlenmiş olarak uyanır.

#### **Epistaksis:**

Özellikle antikoagülan alan hastalarda masif olabilir. Sağ ventrikül disfonksiyonu ve koagülopatisi de olan OUAS'lı bir olguda masif epistaksis bildirilmiştir. Nemlendirme ünitesi ekleme, nazal tuzlu su lavajı, oronazal maske yararlı olabilir.

#### **Basınç intoleransı:**

Bazen hastanın basınçla ilgili sorunları da olabilir. Etkin olmayan CPAP basıncı, uyku bölünmesine uykuda solunum bozukluğunun devam etmesine neden olur. Bu gibi durumlar; 1-2 cmH<sub>2</sub>O basınç azaltma veya arttırma, rampa basıncı ekleme, BPAP ve APAP tedavisine geçme, kilo verme veya sırtüstü yatmayı önlemek için rahatsız eden bir cisim (ör: tenis topu) tutturulmuş pijama giyilmesi yoluyla düzeltilebilir. Pnömotoraks ve pnömoşefali nadirdir. Fasial travmalı bir olguda ve CPAP tedavisi sırasında serebrospinal sıvı sızıntısı olan OSA'lı bir olguda bildirilmiştir. CPAP kullanırken baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet veya kranyal sinir felci geliştiğinde klinik olarak kuşku kullanılmalıdır. Nörolojik veya fasial cerrahi sonrası CPAP tedavisi uygulanırsa dikkat edilmelidir.

**Diğer:** Klostrofobi veya boğulma hissi varsa sadece burun deliklerine kadar giren uçlardan ibaret maske denenebilir. En sık uyumsuzluklardan biridir. Düzensiz CPAP kullanımıyla ilişkili bulunmuştur. Intraoküler basınç artımı, timpanik membran rüptürü, bakteriyel menenjit, atrial aritmi, gürültü, fasial travma sonrası subkutan amfizem diğer nadir görülen yan etkilerdendir (96).

## **OUAS patofizyolojisini anlama ve tedavinin önemi konusundaki eğitimin derecesi**

Tedavinin planlanmasında ilk basamak, hastanın tedaviye başlamayı kabul etmesi, bunun için istekli olmasıdır. Bu evre önemli olup, hastanın bu konuda eğitimini gerektirir. CPAP tedavisinin hasta tarafından kabulü tedaviyi öğretmenin yöntemiyle sıkı ilişkilidir. Hastayı tedavi öncesi olaya hazırlamak, gerekli uygun eğitimi vermek tedaviye uyumu kolaylaştırır. Bu eğitimde, CPAP ile ilgili yanlış algılamaların (örneğin CPAP'ın yalnızca haftada birkaç gece veya gecede birkaç saat kullanılmasının yeterli olacağı gibi) giderilmesi gerekir. CPAP tedavisinin yararları tıbbi açıdan anlatılmalıdır. Tedavi sırasında karşılaşılabilecek sorunlar ve çözümleri konusunda bilgi verilmelidir. Hasta eğitimi doğrudan iletişimle olabileceği gibi, video ve broşürlerle de yapılabilir. Eğitim sadece başlangıçta değil, sürekli yapılmalıdır.

Sonuç olarak, daha çok semptomatik düzelmelerin hasta tarafından fark edilmesi ve iyileşme arzusu kompliyansı yükseltir. Ayrıca tedavinin ilk 4 gününde hastayı takip ve olası sorunların çözümü kompliyansı artırır. Özellikle uygun bir maske hastanın tedaviyi benimsemesini kolaylaştırır. Gündüz CPAP alıştırmaları, uyumun sağlanmasında çok önemlidir. CPAP tedavisine başlamadan önce , uyum açısından riskli grubun tanımlanması , erken dönemde temel eğitim ve davranış desteğinin yanısıra otomatik CPAP, çenelik, tüm yüz maskesi, ağız maskesi, ısıtılmış nemlendirme gibi uyumu kolaylaştırıcı faktörlerin eklenmesini sağlayabilir.

Çalışmamızda OUAS hastalarında CPAP tedavisinin gündüz uyku hali ve serum SP düzeyleri üzerine etkisini ve SP düzeylerindeki değişimin cihaz kullanım süresi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 26.07.2016 tarihli toplantısındaki 2016-14/6 sayısı ile verdiği etik kurul onayı ile planlandı. Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali semptomları olan, hipertansiyon dışında ciddi medikal rahatsızlığı olmayan 90 hasta çalışmaya dahil edildi.

### I. Hastalar

#### I.A. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

-Klinik OUAS semptomlarının varlığı

-Yaş 18-85

#### I.B. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

-BKİ>45

-Kronik obstruktif akciğer hastalığı, solunum yetmezliğine sebep olabilecek akciğer hastalığı varlığı

-Ciddi kardiyak rahatsızlık, konjestif kalp yetmezliği, yapılan ekokardiyografilerinde <%45 ejeksiyon fraksiyonu saptanması, kontrol edilemeyen kardiyak iskemi

-Geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü

-Nöromuskuler hastalık

-Periyodik bacak hareketleri varlığı

-Ciddi medikal hastalık ya da planlanan cerrahi girişim

-Lisan problemi

-Psikiyatrik hastalık, madde bağımlılığı

## II. Yöntem

Uludağ Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Genel Polikliniği'ne başvuran horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali semptomları olan, hipertansiyon dışında ciddi medikal rahatsızlığı olmayan 90 hasta yapılması planlanan işlemler yazılı ve sözlü olarak ayrıntılı anlatılıp aydınlatılmış onam alınarak çalışmaya dahil edildi. OUAS tanısını kesinleştirmek için tüm olgulara Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Laboratuvarı'nda tekniker gözetimiyle PSG yapıldı (Compumedics P-series Sleep System; Compumedics Sleep; Melbourne, Australia).

### **Hastalara PSG yapılmadan önce uygulanan anketler:**

**1- Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS):** Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (Ek-1).

**2- Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeği:** Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (Ek-2)

**3- Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği (FOSQ):** Gündüz aşırı uyku halinin günlük yaşamsal aktivitelere fiziksel, sosyal ve mental etkisini değerlendirmek için kullanılan bir testtir. FOSQ'nun Türkçe versiyonunda seksüel aktiviteler ile ilgili sorular hariç tutularak düzenlenmiş olup 26 sorudan oluşmaktadır. Her soru zorluk yok, hafif, orta, aşırı şeklinde değerlendirilerek 0-4 puan arasında puanlanır. Toplamda düşük puan hesaplanması

fonksiyonel yetersizliği göstermektedir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir (Ek-3).

### **Polisomnografi ve PAP titrasyonu:**

Test sırasında; iki elektroensefalografi (EEG) kanalı (C3/A2 ve O2/A1), iki elektrookülogram (EOG), bir çene altı ve bilateral tibial elektromiyogramlar ve elektrokardiyografi (EKG) ile kayıtlar alınıp; hava akımı (nazal kanul ya da nazal-oral termistor ile), vücut pozisyonu, solunum eforu (torakal ve abdominal piezoelektrik kemerlerle) ve arteryel oksihemoglobin satürasyonu (parmak ucundan, pulse oksimetre cihazı ile) ölçüldü. Bütün veriler bilgisayarlı polisomnografi sisteminde toplanarak ve manuel olarak skorlandı.

AHI  $\geq 5$  ise OUAS varlığı tanısı almış olup;  $15 \geq \text{AHI} \geq 5$  olanlar hafif OUAS,  $30 \geq \text{AHI} > 15$  olanlar orta OUAS ve  $\text{AHI} > 30$  olan hastalar ağır OUAS olarak sınıflandırdı. AHI  $\geq 5$  olan olgular çalışma grubu, basit horlama saptanan olgular ( $\text{AHI} < 5$ ) kontrol grubu olarak alındı.

Tüm hastalardan polisomnografi sonrası sabah 08.00'de Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde Araştırma Görevlisi doktor tarafından 1 kuru tüp kan örneği alındı. Kan örneği alındıktan 5 dk sonra 10 $\mu$ L aprotinin eklendikten 30 dk sonra poliklinik bünyesinde mevcut cihazlarda 15 dakika süre ile 1000xg devirde santrifüjlenip -20 derecede buzdolabında saklandı.

Orta ve ağır OUAS saptanan hastalara tekniker gözetiminde APAP titrasyonu yapıldı (Philips, Respironics). Hastanede yapılan APAP titrasyonu sonrasında CPAP Algılama Anketi uygulandı (100) (Ek-4).

Titrasyon sonrası hastanın cihaz ve maske ile ilgili rahatsızlıkları not edildi.

Hastanede yapılan APAP titrasyonundan başlangıç basıncı 4 cmH<sub>2</sub>O, maksimum CPAP basıncı 15 cmH<sub>2</sub>O olarak ayarlandı. Hastanede yapılan titrasyona göre  $\text{AHI} > 10$  olan hastalara BİPAP titrasyonu uygulandı. Titrasyon sonuçları değerlendirilip hastalara uygun basınçlarda CPAP cihaz raporu düzenlendi.

Orta ve ağır OUAS olgularından endikasyon olanlara eve PAP cihazı verildi. Hastalar PAP cihazlarını kullanmaya başladıkları 3. ayın sonunda yapılan poliklinik vizitinde değerlendirilip, sabah 08:00'de Göğüs Hastalıkları



Polikliniği'nde Araştırma Görevlisi doktor tarafından 1 kuru tp kan rneği alındı. Kan rneği alındıktan 5 dk sonra kuru tüpe 10µL aprotinin eklendi. Aprotinin eklenmiş olan tp 30 dk sonra poliklinik bünyesinde mevcut cihazlarda 15 dakika süre ile 1000xg devirde santrifüjlenip -20 derecede buzdolabında saklandı. PSG sonrası ve 3. ay kontrol vizitinde saklanan serum örneklerinden Substans P düzeyi Uludağ Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında alıştırıldı (Parameter™, Substance P Assay Kit). 3. ayın sonunda tedavi etkinliği ve hasta uyumunun değerlendirilmesi için hastalara ESS, FOSQ, PSQI ve CPAP algılama anketleri uygulandı. Cihazın kayıt verileri değerlendirilip günlük cihaz kullanım verileri ve tedavi ile değerşen solunumsal parametreler değerlendirildi.

Substance P'nin OUAS'lılarda tedavi öncesi ve sonrası değerleri incelenip, CPAP tedavisinin gündüz uyku halı, uyku kalitesi, yaşam kalitesini ve serum Substans P düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirildi.

### **III. İstatistiksel Değerlendirme**

Verilerin analizi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Sürekli değerşenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değerşenler için ortalama ±standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak, nominal değerşenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi. Sayısal değerşenler için ortalamalar için t-test, ortancalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Ölçümler arası korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman ve ki kare testi ile değerlendirildi.

p<0,05 için sonular istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların 71'i erkek, 19'u kadın idi. Yaş ortalamaları 45 [20-62] idi. Hastaların boyun çevresi ölçümleri ortalama 40 cm [30-48], bel çevresi ölçümleri ortalama 102 cm [81-38], boy uzunluğu 171,6±9,2 cm, vücut ağırlığı ölçümü ortalama 87 kg [55-130], BKİ 30,1±4,3 kg/m<sup>2</sup> idi. Elli altı olguda (%62,2) sigara anamnezi mevcut olup ortalama sigara içim miktarı 15 paket-yıl [1-52] saptandı. 25 olgunun (%27,8) geçirilmiş üst solunum yolu cerrahisi mevcut olup, 14 olgu (%15,7) hipertansiyon ile takipli idi.

**Tablo-6:** Olguların demografik özellikleri

<b>Yaş</b>	45 [20-62]
<b>Boyun çevresi, cm</b>	40 [30-48]
<b>Bel çevresi, cm</b>	102 [81-38]
<b>Boy uzunluğu, cm</b>	171,6 ± 9,2
<b>Vücut ağırlığı, kg</b>	87 [55-130]
<b>BKİ, kg/m<sup>2</sup></b>	30,1 ± 4,3
<b>Sigara, p/yıl</b>	15 [1-52]

BKİ: beden kitle indeksi

Olguların hepsinde horlama semptomu mevcut olup, 71 olgunun (%78,9) tanıklı apnesi, 52 olgunun (%58,4) gündüz aşırı uyku hali mevcuttu.

Olguların 15'i bekar (%16,7), 75'i (%83,3) evli idi. Hastaların eğitim durumları değerlendirildiğinde; 1 kişi (%1,1) okur yazar değil iken, 18'i (%20) ilkokul, 14'ü (%20) ortaokul, 30'u (%33,3) lise, 27'si (%30) üniversite mezunu idi.

Tüm olgulara PSG yapıldı. AHİ ≥ 5 olan olgular çalışma grubu, basit horlama saptanan olgular (AHİ<5) kontrol grubu olarak alındı. Olguların tanılarına göre dağılımı Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo-7:** Apne hipopne indeksine göre olguların dağılımı

AHI'ye Göre Klinik Evre	Sayı	Yüzde
Basit Horlama	19	(%21,1)
Hafif OUAS	19	(%21,1)
Orta OUAS	17	(%18,9)
Ağır OUAS	35	(%38,9)

Olgular  $AHI < 5$  (kontrol grubu) ve  $AHI \geq 5$  (OUAS grubu) olarak gruplandırıldı.

Apne hipopne indeksi  $\geq 5$  olan OUAS grubunun boyun çevresi ( $p=0,022$ ), bel çevresi ( $p=0,002$ ), vücut ağırlığı ( $p=0,006$ ) ve BKİ ( $p=0,005$ ) değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı. Apne hipopne indeksi  $\geq 5$  olan OUAS grubunun oksijen desaturasyon indeksi (ODİ) kontrol grubuna göre belirgin yüksek olarak saptandı ( $p < 0,001$ ).

Kontrol grubu ve OUAS grubunun diğer demografik özellikleri, PSG verileri ve serum Substans P değerleri Tablo 8 ve 9'da özetlenmiştir.

**Tablo-8:** Kontrol grubu ve OUAS grubu hastalarının demografik özellikleri

	OUAS grubu (n=71)	Kontrol Grubu (n=19)	p değeri
Yaş	46 [20-62]	39 [23-54]	0,020
Cinsiyet			
Erkek	58 (%81,4)	13 (%68,4)	0,208
Kadın	13 (18,3)	6 (%31,6)	
Boyun çevresi, cm	41 [30-48]	38 [32-45]	<b>0,022</b>
Bel çevresi, cm	106 [86-138]	94 [81-115]	<b>0,002</b>
Vücut ağırlığı, kg	89 [68-130]	75 [55-118]	<b>0,006</b>
Boy, cm	172 [150-192]	168 [151-185]	0,142
BKİ, kg/m <sup>2</sup>	30,7 [23,8-43,2]	27,7 [21,9-34,4]	<b>0,005</b>
Sigara			
Nonsmoker	15 (%35,2)	8 (%42,1)	0,675
Exsmoker	4 (%5,6)	0	
Smoker	41 (%57,7)	11 (%57,9)	

Sigara, p/yıl	15 [1-52]	17 [10-35]	0,461
Hipertansiyon	14 (%20)	0	<b>0,034</b>
ESS, toplam skor	8,5 [1-23]	11 [1-20]	0,545
PSQ, toplam skor	6 [1-18]	7 [1-16]	0,545
FOSQ, toplam skor	39,8 [0-91]	49,1 [13-81]	0,084
HDL, mg/dL	41 [25-75]	46 [32-67]	0,403
LDL, mg/dL	128 [70-400]	108 [75-400]	0,461
TG, mg/dL	147 [53-1411]	121 [44-760]	0,390
TSH, µIU/dL	1,84 [0,10-4,83]	1,39 [0,65-3,17]	0,095

ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği, PSQ: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği,  
FOSQ: Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği, HDL: high density lipoprotein,  
LDL: low density lipoprotein, TG: trigliserit, BKİ: beden kitle indeksi

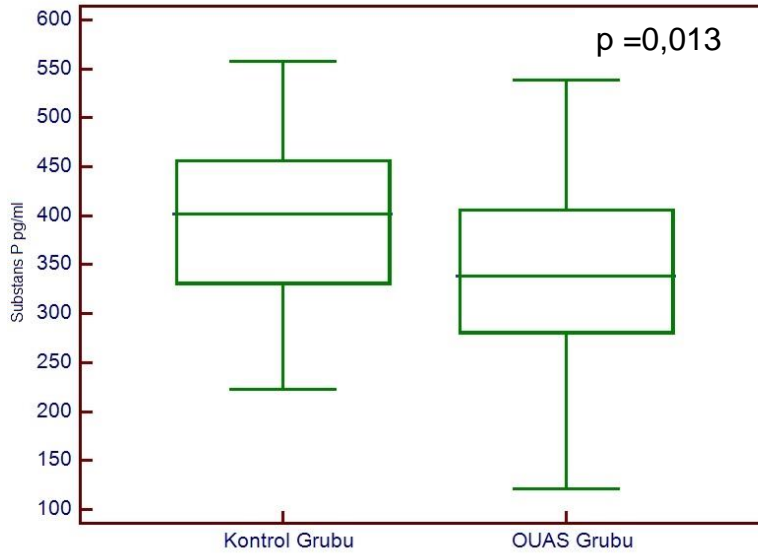
**Tablo-9:** Kontrol grubu ve OUAS grubu hastalarının PSG verileri ve serum Substans P değerleri

	<b>OUAS grubu (n=71)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=19)</b>	<b>p değeri</b>
Uyku etkinliği, %	92,7 [66,9-98,5]	91,5 [7,9-98,3]	0,763
Evre 1, %	6,7 [0,7-51,7]	3,6 [0,3-14,4]	0,031
Evre 2, %	56,1 [25-82]	46,5 [3,6-45,9]	0,044
Evre 3, %	19,5 [0-50,3]	30,8 [17,6-51,8]	<b>&lt;0,001</b>
REM, %	15,6 [0-53]	17,2 [6,4-67]	0,272
Apne-hipopne süresi, dk	67,8 [13-303]	4,9 [0,4-10,3]	<b>&lt;0,001</b>
AHI	28,7 [5,3-101,6]	1,6 [2-4,7]	<b>&lt;0,001</b>
Ortalama oksijen saturasyonu, dk	94 [74-98]	96 [94-98]	<b>&lt;0,001</b>
En düşük oksijen saturasyonu, dk	81 [49-94]	90 [69-95]	<b>&lt;0,001</b>
<%90 saturasyon süre, dk	10 [0-288]	1 [0-30,3]	<b>&lt;0,001</b>
ODİ	10,9 [0-109]	0,3 [0-1,5]	<b>&lt;0,001</b>
Substans P, pg/ml	329 ± 103	396 ± 92,09	<b>0,013</b>

REM: rapid eye movement, AHI: apne hipopne indeksi,

ODİ: oksijen desaturasyon indeksi

OUAS olgularının başlangıç serum Substans P düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı (p=0,013)(Şekil 8).



**Şekil-8:** Kontrol grubu ve OUAS olgularında başlangıç serum Substans P düzeyleri

Olgular ESS skorlarına göre  $ESS < 10$  ve  $ESS \geq 10$  olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında serum Substans P başlangıç düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p = 0,569$ ).

Yapılan korelasyon analizi sonucunda başlangıç serum Substans P değerinin AHİ ( $r = -0,224$ ,  $p = 0,034$ ) ve toplam apne sayısı ( $r = -0,227$ ,  $p = 0,031$ ) ile negatif korele; REM yüzdesi ile pozitif korele ( $r = 0,267$ ,  $p = 0,011$ ) olduğu saptanmıştır. ESS ile başlangıç serum SP düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır ( $r = -0,033$ ,  $p = 0,761$ ) (Tablo-10).

Epworth Uykululuk ölçeği (ESS) ile PSQ ( $r = 0,226$ ,  $p = 0,033$ ) ve FOSQ ( $r = 0,401$ ,  $p = < 0,001$ ) arasında pozitif korelasyon olduğu; Evre 3 uyku yüzdesi ( $r = -0,253$ ,  $p = 0,017$ ) ve ortalama oksijen saturasyonu ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,032$ ) ile negatif korelasyon oluşu saptanmıştır.

Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği (PSQ) ile ESS ( $r = 0,226$ ,  $p = < 0,033$ ), FOSQ ( $r = 0,354$ ,  $p = 0,001$ ) ve Evre 1 uyku yüzdesi ( $r = 0,267$ ,  $p = 0,011$ ) arasında pozitif korelasyon olduğu; uyku etkinliği ( $r = -0,257$ ,  $p = 0,011$ ) ile negatif korelasyon oluşu saptanmıştır (Tablo-10).

**Tablo-10: Substans P düzeyleri ile korelasyon sonuçları**

	<b>p</b>	<b>r</b>
Cinsiyet	0,553	0,063
Yaş	0,574	-0,060
Boyun çevresi,cm	0,641	-0,50
Bel çevresi, cm	0,528	-0,067
BKİ, kg/m <sup>2</sup>	0,882	-0,16
ESS, toplam skor	0,761	-0,033
PSQ, toplam skor	0,192	-0,140
FOSQ, toplam skor	0,263	-0,119
Uyku etkinliği, %	0,699	0,041
Evre 1, %	0,935	-0,009
Evre 2, %	0,047	-0,210
Evre 3, %	0,534	0,066
<b>REM, %</b>	<b>0,011</b>	<b>0,267</b>
Obstruktif apne sayısı	0,069	-0,193
<b>Santral apne sayısı</b>	<b>0,006</b>	<b>-0,288</b>
<b>Toplam apne sayısı</b>	<b>0,031</b>	<b>-0,227</b>
<%90 saturasyon süre, dk	0,291	-0,113
ODİ	0,170	-0,146
<b>AHI</b>	<b>0,034</b>	<b>-0,224</b>

ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği, PSQ: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

FOSQ: Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği, REM: rapid eye movement

AHI: apne hipopne indeksi, ODİ: oksijen desaturasyon indeksi

### **PAP tedavisi sonrası Substans P:**

Polisomnografi sonrası titrasyon planlanan 57 hastanın biri tedaviyi reddetti, bir hasta kulak burun boğaz tarafınca opere edildi. CPAP kullanım endikasyonu olan olguların 2'si (%3,5) cihaz almadı. Cihaz kullanan bir olgu takibe gelmedi. Yirmi altı olgu (%46,4) 3 aylık süre içerisinde 300 saat ve üzeri cihaz kullanmış, 26 olgu (%46,4) 300 saatten az cihaz kullanmıştır. Üç yüz saatten az kullanan olguların 5'i cihazı alıp kullanamamıştır.

Üç aylık cihaz kullanım sürelerine göre <300 saat/3 ay ile ≥300 saat/3 ay cihaz kullanan olgular cinsiyet (p=0,734) ve eğitim durumları (p=0,924) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Her iki grup arasında ESS değişim yüzdesi (p=0,773), PSQ değişim yüzdesi (p=0,705), FOSQ değişim yüzdesi (p=0,771), CAA (CPAP algılama anketi) değişim yüzdesi (p=0,593) ve Substans P bazal ve 3. ay fark yüzdeleri (p=0,884) açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11).

**Tablo-11:** Üç aylık cihaz kullanım sürelerine göre <300 saat/3 ay ile ≥300 saat/3 ay cihaz kullanan olguların karşılaştırılması

	Kullanım Süresi (<300 saat/3 ay) (n= 26)	Kullanım Süresi (≥300 saat/3 ay) (n= 26)	p değeri
ESS fark, %	-2,96 ± 5,5	-2,5 ± 5,9	0,773
PSQ fark, %	-2 [-13 - 4 ]	-2 [-11 - 6]	0,705
FOSQ fark, %	-11 ± 29	-8,8 ± 25	0,771
CAA fark, %	1,1 ± 13,6	-1,1 ± 15	0,593
Substans P fark, %	-32,9[-69,3 – 79,2]	-34,4[-67,2–118,8]	0,884

ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği değişim yüzdesi

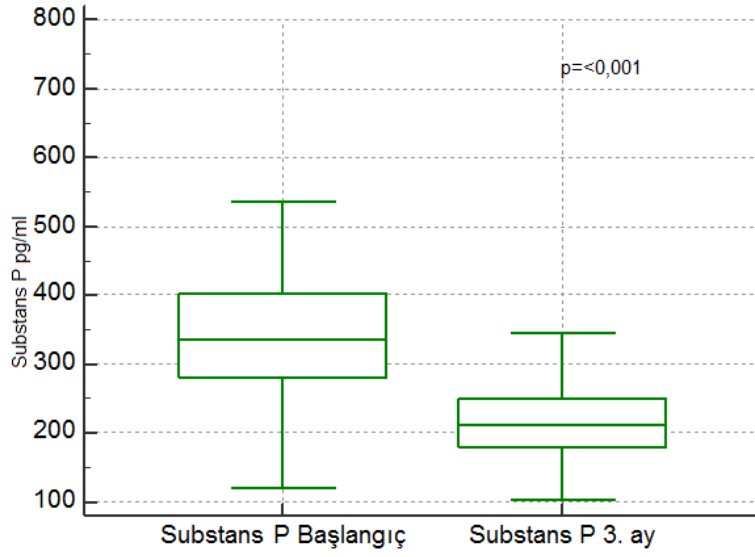
PSQ: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği değişim yüzdesi=[(PSQ 3. ay kontrol-PSQ başlangıç)/PSQ başlangıç]\*100

FOSQ: Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği değişim yüzdesi=[(FOSQ 3. ay kontrol-FOSQ başlangıç)/FOSQ başlangıç]\*100

CAA: CPAP algılama anketi değişim yüzdesi=[(CAA 3. ay kontrol-CAA başlangıç)/CAA başlangıç]\*100

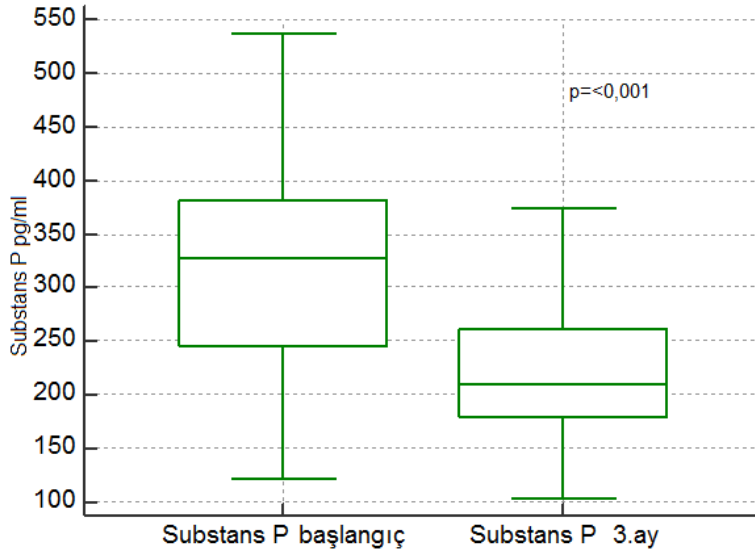
Substans P fark: Substans P değişim yüzdesi= [(SP 3. ay kontrol değeri-SP başlangıç değeri)/SP başlangıç değeri]\*100

Üç ay CPAP tedavisi alan olguların başlangıç ve 3. ay kontrol serum SP düzeyleri değerlendirildi. Cihaz kullanmayan 5 olgu değerlendirme dışı bırakıldı. Cihaz kullanan 47 olgunun başlangıç ve 3. ay serum SP düzeyleri karşılaştırıldığında, başlangıç değeri median 336,1 pg/ml [121,6-536], 3. ay kontrol SP değeri median 213,1 pg/ml [103-727] olarak saptanmış olup 3. ay serum SP değerlerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğu belirlendi (p=<0,001) (Şekil-10).



**Şekil-9:** 3 ay CPAP cihazı kullanan olguların başlangıç ve 3. ay serum Substans P düzeylerinin karşılaştırılması

Cihaz kullanım süresi  $\geq 300$  saat/3 ay olan 26 olgu başlangıç ve 3. ay serum Substans P düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, başlangıç değeri ortalama  $314,1 \pm 104,9$  pg/ml, 3. ay kontrol Substans P değeri  $214,8 \pm 50,5$  pg/ml olarak saptanmış olup  $\geq 300$  saat/3 ay cihaz kullanan olguların 3. ay serum Substans P değerlerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğu belirlendi ( $p < 0,001$ ) (Şekil-10).



**Şekil-10:** 3 ayda  $\geq 300$  saat CPAP cihazı kullanan olguların başlangıç ve 3. ay serum Substans P düzeylerinin karşılaştırılması



Cihaz kullanım süresi  $\geq 300$  saat/3 ay olan ve ESS  $\geq 10$  olan 13 olgu başlangıç ve 3. ay serum Substans P düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, başlangıç değeri ortalama  $304,3 \pm 118,3$  pg/ml, 3. ay kontrol Substans P değeri  $188,4 \pm 47,6$  pg/ml olarak saptanmış olup  $\geq 300$  saat/3 ay cihaz kullanan ve ESS  $\geq 10$  olan olguların 3. ay serum Substans P değerlerinin anlamlı düzeyde azalmış olduğu belirlendi ( $p=0,008$ ). Üç ayda olguların toplam cihaz kullanım süresi ile SP değişim yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon bulunmadığı saptandı ( $r=-0,110$ ,  $p=0,438$ ).

Olgular CPAP uyumuna göre kullanım süresi ( $< 300$  saat/3 ay) ve kullanım süresi ( $\geq 300$  saat/3 ay) olmak üzere iki grupta değerlendirildi. Kompliyans durumuna göre değerlendirildiğinde de SP değişim yüzdesi ile gruplar arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark saptanmadı ( $p=0,744$ ). Substans P değişim yüzdesinin korelasyon sonuçları Tablo 12'de özetlenmiştir.

**Tablo-12:** Substans P değişim yüzdesinin korelasyon sonuçları

	p	r
Yaş	0,353	-0,131
ESS fark, %	0,614	0,072
PSQ fark, %	0,234	-0,168
FOSQ fark, %	0,133	0,211
CAA fark, %	0,781	0,041
ODİ fark, %	0,433	0,111
Cihaz kullanım süresi, saat/3 ay	0,438	-0,110

ESS: Epworth Uykululuk Ölçeği değişim yüzdesi

PSQ: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği değişim yüzdesi= $[(PSQ \text{ 3. ay kontrol}-PSQ \text{ başlangıç})/PSQ \text{ başlangıç}]*100$

FOSQ: Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği değişim yüzdesi= $[(FOSQ \text{ 3. ay kontrol}-FOSQ \text{ başlangıç})/FOSQ \text{ başlangıç}]*100$

CAA: CPAP algılama anketi değişim yüzdesi= $[(CAA \text{ 3. ay kontrol}-CAA \text{ başlangıç})/CAA \text{ başlangıç}]*100$

Substans P fark: Substans P değişim yüzdesi= $[(SP \text{ 3. ay kontrol değeri}-SP \text{ başlangıç değeri})/SP \text{ başlangıç değeri}]*100$

ODİ fark: oksijen desaturasyon indeksi değişim yüzdesi= $[(ODİ \text{ 3. ay kontrol değeri}-ODİ \text{ başlangıç değeri})/ODİ \text{ başlangıç değeri}]*100$

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Obstruktif uyku apne sendromu, üst hava yolunun uyku sırasında tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden, ciddi kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir durumdur. OUAS'da lokal ve sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiş olup, OUAS'a bağlı birçok hastalığın gelişmesinde bu inflamasyonun rolünün olduğu ileri sürülmüştür. Tekrarlayan apneler sonucunda oksijen saturasyonu düşer ve oksijen saturasyonundaki bu tekrarlayan değişiklikler, tekrarlayan iskemi-reperfüzyon hasarlanmasındaki gibi kan akımının düzelmesinden sonra hipoksik doku harabiyetine sebep olur. OUAS'da lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesinde; asfiksi, artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi-reoksijenasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousallara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler, gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH) etkilidir.

Obezite ile OUAS arasındaki güçlü ilişki iyi bilinmektedir. Obez hastalarda OUAS prevalansı %50-98 gibi yüksek olarak düşünülmekte ve birçok çalışmada kilo artışının OUAS gelişme riski ve OUAS semptomlarının şiddetlenmesi ile ilişkili olduğu görülürken, kilo verme ile semptomlarda iyileşme gözlemlendiği tespit edilmiştir (101). Bu nedenle, obezitenin değerlendirilmesi ve kontrolü, OUAS'nın önlenmesinde anahtar rol oynamaktadır. Obeziteyi değerlendirmek için beden kitle indeksi (BKİ), vücut adipozitesi indeksi (BAI), boyun çevresi ve bel çevresi gibi çeşitli ölçüm araçları kullanılmıştır. Yüksek BKİ'nin OUAS'nın bir risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Antropometrik ölçümler ile OUAS şiddeti arasında ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlayan birçok çalışmada BKİ, kilo, boyun çevresi verilerinin AHİ ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (102-105). Çalışmamızda da olguların antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde OUAS grubunun boyun çevresi, bel çevresi, kilo ve BKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edildi.

OUAS'nun etyolojisi henüz kesin olarak bilinmemesine karşın yoğun lokalize ve sistemik inflamasyon varlığı OUAS olgularında gösterilmiştir.

OUAS'da üst solunum yolu infamasyonu hava yolu obstruksiyonunda önemli rol oynar. Buna karşın sistemik infamasyon kardiyovasküler morbiditeyi etkiler. Sistemik sonuçların oluşmasında üç biyolojik mekanizma rol oynamaktadır. Bunlar; oksidatif stres, sistemik inflamasyon ve sempatik aktivitedir.

OUAS olgularında proinflamatuvar belirteçlerin artmış olduğu gösterilmiştir. Bunlar C reaktif protein (CRP), leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, reaktif oksijen radikalleri, adezyon molekülleridir. Bu biyobelirteçler OUAS da gözlenen kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasına neden olurlar. Nazal CPAP tedavisinin bu hastalardaki lokalize ve sistemik inflamasyonu azalttığı tespit edilmiştir.

Üst solunum yolu inflamasyonu ve sistemik inflamasyonun OUAS da üst havayolu daralmasında, hastalığın semptomlarının ve kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında etkili olduğu gösterilmiştir.

Nötral endopeptidaz; bradikinin ve substans P (SP) gibi OUAS'da uvlada ödem oluşturan enzimlerin etkisini azaltır. Nötral endopeptidaz salgısının azalması, bradikinin ve SP'nin etkisinin artmasına neden olarak uvula mukozasında vazodilatasyonun ve ödemin artmasına neden olur. Ödem artması farinks kesit yüzeyini daraltacağı için üst solunum yolunun kolayca tıkanmasına neden olmaktadır. Sağlıklı bireyde üst solunum yolunda sinir uçlarında kalsitonin gen ilişkili peptid, SP ve nörotransmitter olması beklenirken hasta OUAS olgularında bu bölgede duyu fonksiyonunda çeşitli bozulmalar olduğu gösterilmiştir (106).

OUAS da daralmış faringeal alandaki inflamasyonlu dokularda SP ve vazoaktif intestinal peptid düzeyi yükselmiştir. Nörojenik inflamasyonun da OUAS patogenizinde yer alığı düşünülmektedir (107).

Kronik intermittan hipoksi (KİH), OUAS'a sıklıkla eşlik eder ve nukleus traktus solitariusun komissual çekirdiğini kemoreseptör inputları içeren mekanizmalar yolu etkileyerek sempatik sinir aktivitesini artırabilir. Bu kemoreseptör girdileri, nörokinin-1 (NK1) reseptörleri için endojen bir ligand olan glutamat ve SP'yi birlikte depolamaktadır. Akut hipoksi, NK1 reseptörlerinin ekspresyonu ile sonuçlanır. KİH'nin, katekolamin sentezi için

hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın açığa çıkmasını sağlayan nukleus traktus solitariusun alt grubu olan NK-1 reseptörlerinin subsellüler dağılımını etkileyebileceği düşünülmektedir.

Ursavaş ve arkadaşları tarafınca yapılan çalışmada basit horlama olguları kontrol grubu olarak değerlendirilmiş olup bu olgular OUAS grubu ile karşılaştırılmıştır. OUAS olgularının SP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Aynı zamanda dolaşımdaki SP'nin ESS, gece boyunca toplam apne sayısı, gece boyunca solunum olayı sayısı, AHI, apne hipopne süresi, solunumsal olayı indeksi ve ortalama oksijen desatürasyonu ile negatif korele; REM evresi ve yavaş dalga uykusu ile pozitif korele olduğu saptanmıştır (108). Zhuang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da benzer şekilde OUAS olgularının basit horlama grubu ile karşılaştırıldığında SP düzeylerinin belirgin düzeyde düşük olduğu saptanmış ve SP düzeyinin ESS ile negatif korele olduğu tespit edilmiştir (109).

Çalışmamızda basit horlama grubu kontrol grubu olarak değerlendirilmiş olup OUAS grubu ile basit horlama olguları karşılaştırılmıştır. Polisomnografi sonrası alınan serum örneklerinde daha önceki çalışmalarda olduğu gibi OUAS grubunun SP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğunu ve SP düzeyinin AHI ile negatif korele olduğunu saptadık. Ancak olgular ESS skorlarına göre  $ESS < 10$  ve  $ESS \geq 10$  olarak iki grup halinde değerlendirildiğinde gruplar arasında serum SP başlangıç düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Başlangıç SP değerleri ile ESS arasında korelasyon saptanmadı.

Lessard ve arkadaşları tarafınca yapılan bir fare deneyinde 14 fareye deneysel kronik intermittan hiposi oluşturulmuş (saatte 20 siklus, 90 saniyelik periyotlar halinde) ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında KİH ile bölgesel olarak NK-1 reseptör yoğunluğunda, tirozin hidroksilaz aktivitesinden bağımsız bir şekilde sitoplazmik ve ekstrasinaptik plazmalemmalda bölgeye özgü anlamlı bir azalma saptanmıştır (110).

Andersen ve arkadaşları tarafınca yapılan bir fare deneyinde farelerin bir grubuna suni beyin omurilik sıvısı diğer gruba ağrı oluşturmayacak şekilde

maksimum dozda SP intraserebral enjekte edilmiş. Enjeksiyonların 24 saat öncesinde ve sonrasında farelerin uyku aktiviteleri değerlendirilmiş. SP uygulanan grup başlangıç uyku parametreleri ve suni BOS uygulanan grubun uyku parametreleri ile karşılaştırıldığında SP enjeksiyonu sonrası uyku etkinliğinin azalmış, uyku latansını uzamış, uyanıklık periyotlarını artmış olduğu tespit edilmiş. SP etkilerinin tersini incelemek için sekiz fareye SP uygulanmadan önce bir NK1 reseptör antagonisti uygulanmış ve SP uygulanan gruba göre uyku etkinliğinin artmış, uyku latansının azalmış ve arousal sayısının azalmış olduğu saptanmış (111). Bu durum, fizyolojik düzeyin üzerinde SP değerlerinin uyku kalitesini bozduğu, arousal sayısını arttırdığı şekline yorumlanabilir.

Strittmatter ve arkadaşları narkolepsi olgularında beyin omurilik sıvısında SP düzeyinin gündüz uyku ataklarının sıklığı ve yoğunluğu ile negatif korele olduğunu saptamış. Bu çalışma azalmış SP'nin serotonin salınımını etkileyerek uyku sikluslarına etki edebileceğini düşündürmüştür (112).

Lieb ve arkadaşları SP'nin depresyonlu hastalardakine benzer bir şekilde uyku durumları, ruh hali ve nöroendokrin değişiklikler açısından etkilerini araştırmış. 12 sağlıklı genç erkekte oluşan popülasyonun bir grubuna SP diğer grubuna SF enjekte edilmiş. Gönüllülere üç gece boyunca PSG yapılmış ve kan örnekleri alınmış. SP'nin infüzyonu, kişilerin ruh durumunu önemli ölçüde kötüleştirdiği ve SP infüzyonu aralıklarının REM latansında kısalma ve uyanıklık süresinin artmasına neden olduğu, gecenin ilk yarısında evre 1 uyku döneminde uzama ve artmış kortizol ve TSH düzeyleri ve azalmış büyüme hormonu düzeyleri için bir eğilim olduğu gözlenmiş. Yapılan anketler neticesinde SP uygulanan olgularda uyku kalitesinin olumsuz etkilendiği psikosomatik belirtilerde artış olduğu gözlenmiş. SP uygulanan grupta uyku süresince uyanıklık süresinin SF uygulanan grupla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu saptanmıştır (113). Bu çalışma ile SP'nin uykuyu arousal etkisi ile olumsuz etkilediği sonucu çıkarılabilir.

Gozal ve arkadaşları tarafınca adenotonsiller hipertofisi olan OUAS ve rekürren infeksiyonu olan çocukların postoperatif tonsil dokuları incelendiğinde OUAS grubundaki çocukların tonsil dokusunda rekürren infeksiyonu olan gruba göre artmış SP düzeyi saptanmıştır. IL1-beta, TNF-alfa ve IL-6 düzeyleri OSA grubunda rekürren infeksiyon grubuna göre yüksek saptanmıştır. Dokulara SP eklendiğinde bazal değerlere göre IL1 beta ve TNF alfa düzeylerine artış olmakla birlikte NK-1 reseptör antagonisti uygulandığında ise proinflamatuvar biyobelirteçlere belirgin azalma izlenmiştir (114).

Pozitif hava yolu basıncı tedavisi başlanan olgular 3 ay tedavi aldıktan sonra kullanım süreleri, serum SP değerleri, gündüz aşırı uyku hali, yaşam kalitesi ve uyku kalitesi açısından yapılan anketler ile değerlendirildi. Üç aylık tedavi sonrası PAP tedavisi almayan olgular değerlendirme dışı bırakıldı ve tedavi alan olguların başlangıç SP değerleri karşılaştırıldı. SP düzeylerinin tedavi sonrası anlamlı derecede azalışı tespit edildi. Üç yüz saat ve üzeri kullanım süresi olan tedavi uyumu iyi olarak değerlendirilen olgular ele alındığında bu olguların da 3. ay kontrol SP düzeylerinin başlangıç değerlerine göre belirgin olarak azaldığı saptandı. Kullanım süresine göre yapılan analiz sonuçlarına göre 3. ay ve başlangıç SP değişim yüzdesi ile kullanım süresi arasında korelasyon bulunmadığı tespit edildi.

Bu bulgular ışığında serum SP düzeyinin OUAS olgularında kompanzasyon mekanizmasının bir parçası olarak azaldığı ve CPAP tedavisi ile bu mekanizmaya destek olunup olguların apne ve intermittant hipoksi yükünün ortadan kaldırılması ile SP değerinin daha da azaldığı düşünülebilir. Daha önceki çalışmalarda uyku esnasında uygulanan eksojen SP'nin uyku mimarisini bozduğu, arousal sayısını arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızda bir koruma mekanizması olarak PAP tedavisi sonrası SP düzeyinde azalma varlığı olumlu bir yanıt olarak değerlendirildi.

Bizim çalışmamızda serum SP düzeyi ile ESS arasında korelasyon saptanmamış olmasının ESS'nin subjektif bir test oluşu ve hastaların gündüz uyku halini algılamasındaki farklılıklara bağlı olduğu düşünüldü. Daha önce yapılmış iki ayrı çalışmada ESS ile serum SP arasında negatif korelasyon

olduğunun saptanması ancak eksojen SP'nin uyku mimarisini bozması ve uyanıklılığı arttırması, eksojen SP uygulamasının narkolepsi ve uyku apneli hastalardaki gündüz uykuluğun tedavisinde uygulanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın verileri göz önüne alındığında da OUAS olgularında gece uykuda SP düzeyini azaltmak için NK-1 reseptör antagonisti uygulanmasının OUAS tedavisinde medikal bir tedavi alternatifi olabileceğini akla getirmektedir. Ancak bu hipotezleri doğrulayabilmek için randomize, plasebo kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda tedavi öncesi serum SP düzeyinin AHİ ile negatif korele olduğu ve CPAP tedavi sonrası başlangıç değerine göre anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Serum SP düzeyinin OUAS olgularında kompanzasyon mekanizmasının bir parçası olarak azaldığı ve CPAP tedavisi ile bu mekanizmaya destek olunup olguların apne ve intermittant hipoksi yükünün ortadan kaldırılması ile SP değerinin daha da azaldığı düşünülebilir. Daha önceki çalışmalarda uyku esnasında uygulanan eksojen SP'nin uyku mimarisini bozduğu, arousal sayısını arttırdığı belirlenmiştir. Çalışmamızda bir koruma mekanizması olarak PAP tedavisi sonrası SP düzeyinde azalma varlığı olumlu bir yanıt olarak değerlendirildi.

## KAYNAKLAR

- 1.Thorpy MJ, Kryger MH, Roth T, et al. Classification of Sleep Disorders Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed.Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 615-25
- 2.Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition, Highlights and Modifications. Chest 2014; 146 ( 5 ): 1387-94
- 3.Carskadon MA, Dement WC: Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, ed. Principles and Practice of Sleep Medicine, 4th ed.Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005: 13-24
- 4.American Sleep Disorders Association Diagnostic Classification Steering Committee. International classification of sleep disorders diagnostic and coding manual, revised. Westchester, Illinois: American Sleep Disorders Association, 1997.
- 5.Buysse DJ, Young T, Edinger JD, et al. Clinicians' use of the International Classification of Sleep Disorders: results of a national survey. Sleep 2003; 26: 48-51.
- 6.American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- 7.American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- 8.Chokroverty S. Overview of sleep & sleep disorders. Indian J Med Res 2010; 131: 126-40.
- 9.Carskadon MA. Dement WC. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1994: 3-15.
- 10.Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.



- 11.Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: University of California, Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.
- 12.Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org): American Academy of Sleep Medicine, 2013.
- 13.Guillemainault C. Obstructive Sleep Apnea: The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin N America* 1985;69: 1187-203
- 14.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;328:1230-35.
- 15.Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
- 16.Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 1217-39.
- 17.Redline S, Larkin E, Schluchter M, et al. Incidence of sleep disordered breathing (SDB) in a population based sample. *Sleep* 2001;24:511.
- 18.Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-13.
- 19.Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
- 20.Yılmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* 2005;115(5):832-6.

21. Franklin KA, Holmgren PA, Jönsson F, Poromaa N, Stenlund H, Svanborg E. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. *Chest* 2000;117:137-41
22. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. 2010;47-112.
23. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC Principles and practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008;840-58.
24. C Cuhadaroglu, Keleş N, Erdamar B, et al. Body position and obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(4):335-8.
25. Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, et al. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol* 2003;95: 1761-66.
26. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 522-30
27. Savani AA, Guilleminault C. Neurologic basis of sleep breathing disorders. *Sleep Med Clin.* 2012;7(3):555-62.
28. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, et al. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;162: 144-51.
29. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 623-633.
30. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9
31. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-12.
32. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993;16:1-2.

33. Andrew L, et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-87.
34. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1998;1617-37.
35. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107: 1545-51.
36. Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93: 678-83.
37. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 186-92.
38. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61: 1403-9.
39. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994;71: 557-73.
40. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995;108: 375-81.
41. Martikainen K, Partinene M, Urponen H, et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994;90: 437-42.
42. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59: 347-52.
43. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnea, hypopnea syndrome. *Lancet* 1994;344(8923): 653-5
44. Anch MA, et al. Sleepiness and disorders of excessive somnolence In: Anch MA ed. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 196-218.

45. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994;40: 199-252.
46. Robinson RW, Zwillich CW. Drugs and sleep respiration. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 1994;603-20.
47. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;15:144-53.
48. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.
49. Stradling JR. Obstructive sleep apnoea and driving. *BMJ* 1989;298:904-5
50. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2*, Lawrence, KS: Allen Press Inc, 1997.
51. Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: Experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000;23:127-31.
52. Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990;97:1220-6.
53. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23:102-8.
54. Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;594-601.
55. Bican A, Kahraman A, Bora I, et al. What is the efficacy of nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniofac Surg* 2010;21:1801-6.
56. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, et al. Nasal obstruction and its impact on sleep-related breathing disorders. *Rhinology* 2005;43:242-50.
57. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999;109:1901-7.
58. Mallampatti SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anesth Soc J* 1985;32:429-34.

- 59.Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep- disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21.
- 60.Stuck B, Maurer JT. Airway evaluation in OSA. In; Friedman M. *Sleep apnea and snoring*. Saunders, Elsevier 2009.
- 61.Li HY, Wang PC, Lee LA, et al. Prediction of Uvulopalatopharyngoplasty outcome: anatomy-based staging system versus severity-based staging system. *Sleep* 2006;29:1537-41.
- 62.Tunçel U, Inançlı HM, Kürkçüoğlu SS, Enöz M. Can the Müller maneuver detect multilevel obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2010;20:84-8.
- 63.Acar B, Babademez MA, Karabulut H, et al. Otorhinolaryngologic examination in obstructive sleep apnea syndrome: the correlation between the severity of sleep disorder and physical examination. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2009;19:246-52.
- 64.Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:504-9.
- 65.Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1233-6.
- 66.Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radi-ographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:931-68.
- 67.Köktürk O. Uykunun izlenmesi. *Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47 (3): 372-80.
- 68.Köktürk O. Uyku kayıtlarının skorlanması. *Solunum* 2013; 15 (Supplement-2): 14-29.
- 69.Pressman MR. Evaluating sleep stages. In: *Primer of polysomnogram interpretation*. Pressman MR (Ed). Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2002: 17-46.
- 70.Keenan S, Hirshkowitz M. Monitoring and staging human sleep. In: *Principles and practice of sleep medicine*. 5th Ed. Kryger M.H., Roth T, Dement WC (Eds). St. Louis: Elsevier Saunders, 2011; pp: 1602-9.

71. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.
72. Ozdemir PG, Boysan M, Selvi Y. Psychometric properties of the Turkish version of the Sleep Hygiene Index in clinical and non-clinical samples. *Compr Psychiatry*. 2015;59:135-40.
73. Izci B, Firat H, Ardiç S et al. Adaptation of functional outcomes of sleep questionnaire (FOSQ) to Turkish population *Tuberk Toraks*. 2004;52(3):224-30.
74. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth* 2010;57:423-38.
75. Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J. Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *J Clin Sleep Med* 2011;7:41-8.
76. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006 ;29(3):375-80.
77. Chediak A, Berry RB, Lee K, et al. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea . Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157-71.
78. Yamashiro, Y, Kryger MH. CPAP titration for sleep apnea using a split-night protocol. *Chest* 1995;107(1):62-6.
79. Series F. Accuracy of an Unattended Home CPAP Titration in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162: 94-7
80. Crisafulli E, Manni G, Kidonias M et al. Subjective sleep quality during average volume assured pressure support (AVAPS) ventilation in patients with hypercapnic COPD: A physiological pilot study. *Lung* 2009;187:299-305.
81. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al; Standards of Practice Committee of the AASM; American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure

devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008;31: 141-7.

82.Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep*. 2010;33(2):267-71.

83.Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*. 2006;29(9):1203-9.

84.Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of adaptive Servoventilation in treatment of complex and Central sleep apnea syndromes. *Chest* 2007; 132:1839-46.

85.Collen J, Holley A, Lettieri C, Shah A, Roop S. The impact of split-night versus traditional sleep studies on CPAP compliance. *Sleep Breath*. 2010;14(2):93-9.

86.Storre JH, Seuthe B, Fiechter R. et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. *Chest* 2006;130(3):815-21.

87.Campos-Rodriguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.

88.Tregear SJ, Tiller M, Fontanarrosa J et al. Executive summary: obstructive sleep apnea and commercial motor vehicle driver safety. 2007; 2-13

89.Richard J. Schwab, Safwan M. Badr, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems . The Optimal Monitoring Strategies and Outcome Measures in Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 613-20.

90.Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive

Sleep Apnea Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2006;29:1036-44.

91.Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 ; 147: 887.

92.Becroft J, Zanon S, Lukic D, et al. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference and adherence. *Chest* 2003;124:2200-8.

93.Grunstein R. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea -hypopnea syndrome . In *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 2005, Elsevier Saunders, Philadelphia: 1066-80

94.Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005;128:624-33.

95.Pepin JL, , Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first three months continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4): 1124-9

96.Hoff tein V, Viner S, Mateika S, et al. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841-5.

97.Amir Qaseem, Holty JE, Owens DK, et al. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471-83.

98.Lolander J, Brander BE, Ammala K. Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(4):497-502.

99.Abisheganaden J, Chan CC, Chee CB, et al. The obstructive sleep apnea syndrome-experience of a referral center. *Singapore Med J*. 1998;39(8):341-6.



100. Balachandran JS, Yu X, Wroblewski K, et al. A brief survey of patients' first impression after CPAP titration predicts future CPAP adherence: a pilot study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 199-205.
101. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to allcause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(1):35– 41.
102. Borges Pde T, Filho ES, Araujo TM, et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Jul; 17(3): 321–328.
103. Ogretmenoglu O, Suslu AE, Yucel OT, et al. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2005;115(8):1493-8.
104. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive syndrome. *Thorax.* 1992;47:101-5.
105. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(10):1108–13.
106. Lembeck F, Holzer P. Substance P as neurogenic mediator of antidromic vasodilation and neurogenic plasma extravasation. *Arch Pharmacol* 1979;310:175-83.
107. Li H, Meng X, Yang H. The relationship between content of substance P, VIP in pharyngeal tissue and narrow pharyngeal cavity of patients with OSAS. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi.* 2001;15:539-41.
108. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Burgazlioglu B, Ercan I, Gozu RO. Relationship between serum substance P levels and daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2007;131(5):1400-5.
109. Zhuang XB, Huang HB, Chen WW et al. Relationship between serum substance P levels and excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2012;35(8):606-9.
110. Lessard A, Coleman CG, Pickel VM. Chronic intermittent hypoxia reduces neurokinin-1 (NK(1)) receptor density in small dendrites of non-

catecholaminergic neurons in mouse nucleus tractus solitarius. *Exp Neurol.* 2010;223(2):634-44.

111.Andersen ML, Nascimento DC, Machado RB et al. Sleep disturbance induced by substance P in mice. *Behav Brain Res.* 2006;167(2):212-8.

112.Strittmatter M, Isenberg E, Grauer MT, et al. CSF substance P somatostatin and monoaminergic transmitter metabolites in patients with narcolepsy. *Neurosci Lett.* 1996;218(2):99-102.

113.Lieb K, Ahlvers K, Dancker K et al. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27(6):1041-9.

114.Gozal D, Kim J, Bhattacharjee R, et al. Substance P and neurokinin 1 receptors as potential therapeutic targets in children with OSA. *Chest.* 2014;145(5):1039-45.

## TEŞEKKÜR

İyi bir hekim olabilmem için fedakarlıklarını, desteklerini asla esirgemeyen; her zaman yanımda olan, sevgili aileme, eşime ve varlığı en büyük desteğim olan canım kızıma,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik adına öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Ercüment EGE'ye ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet KARADAĞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile her zaman destek olan tez danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet URSAVAŞ'a, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Prof. Dr. Esra UZASLAN'a, Doç. Dr. Funda COŞKUN'a, Doç. Dr. Dane EDİGER'e,

Göğüs hastalıkları kliniğinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgileri, deneyimleri ile eğitimime katkıları ve destekleri ile bugüne gelmeme yardım eden, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Yrd. Doç. Dr. Aslı GÖREK DİLEKTAŞLI ve Uzm. Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN ÇETİNOĞLU'na,

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, değerli asistan arkadaşlarım; Eda DURMUŞ'a, Nilüfer ACET ÖZTÜRK'e, Nurcan GÜLER'e, Özge ASLANTEKİN'e, Merve SAKARYA'ya, Görkem BAYDOĞAN'a ve Büşra YİĞİTLİLER'e,

Özellikle tez süresince yardımlarını, emeklerini esirgemeyen uyku teknikerlerimiz Cahit KOÇ, Ferruh KUŞ ve Keziban KARAKARTAL başta olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez hazırlama sürecimde destekleri için Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Yeşim ÖZARDA'ya ve Arş. Gör. Dr. Cengiz BOZYİĞİT'e, Kulak Burun Boğaz AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Fikret KASAPOĞLU'na ve Arş. Gör. Dr. Hilmi Cem KAYA'ya, Biyoistatistik AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Gökhan OCAKOĞLU ve Arş. Grv. Aslı Ceren MACUNLUOĞLU'na,

En içten teşekkürlerimle.

## ÖZGEÇMİŞ

25.08.1986 tarihinde Bursa'nın, Yenişehir ilçesinde doğdum. 1993-1997 yılları arasında Tahirağa İlköğretim Okulu'nu bitirdim. Orta ve lise öğrenimimi 1997-2004 yılları arasında Yenişehir Ertuğrul Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2005 yılında Kocaeli Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 01.07.2011'de mezun oldum. Kasım 2011-Ocak 2013 tarihleri arasında Bursa Yenişehir Devlet Hastanesi Acil Servisi'nde pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra, uzmanlık sınavını kazanarak, 07.02.2013 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladığım ihtisasımı 2017 yılında tamamladım.

## EKLER

### EK-1: Epworth Uykululuk Ölçeğinin Türkçe Versiyonu

Aşağıdaki her bir DURUM için yandaki ifadelere karşılık gelen sayılardan sizin için en uygununu işaretleyiniz		0: hiçbir zaman uyuklamam 1: nadiren uyuklarım 2: zaman zaman uyuklarım 3: büyük olasılıkla uyuklarım			
DURUM		Uyuklama Olasılığı			
1	Oturmuş bir şeyler okurken	0	1	2	3
2	Televizyon seyredirken	0	1	2	3
3	Toplum içinde hareketsizce otururken (örneğin bir toplantıda veya tiyatrodaki)	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	0	1	2	3
5	Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda dinlenmek için uzanmışken	0	1	2	3
6	Birisiyle oturmuş konuşurken	0	1	2	3
7	Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
8	Duran araç içinde trafikte birkaç dakika için durduğunda	0	1	2	3

Toplam skor: \_\_\_\_\_

## EK-2: Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği

Aşağıdaki soruları **son 1 ay içerisinde** uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?-dk
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?---- saat
5. Geçen ay aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne sıklıkla yaşadınız?

Haftada	Hiç yok (0)	1'den az (1)	1-2 kez (2)	3'ten çok (3)
a. 30 dak içerisinde uykuya dalamadım				
b. Uykunun ortasında ya da sabah çok erken uyandım				
c. Banyoyu kullanmak zorunda kaldım				
d. Rahat nefes alamadım				
e. Şiddetli horladım veya öksürdüm				
f. Soğuk hissettim				
g. Sıcak hissettim				
h. Kötü rüya gördüm				
i. Ağrım oldu				
j. Diğer nedenler				

6. Geçen ay içerisinde uykuya yardım için ne kadar sıklıkla ilaç kullanmak zorunda kaldınız?

- Hiç yok(0)       1'den az (1)       1-2 kez (2)       3'ten çok(3)

7. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla uyanıkken araç kullanma, yemek yeme veya sosyal aktivitelerde uykululuk nedeni ile zorluk çektiniz?

- Hiç yok(0)       1'den az (1)       1-2 kez (2)       3'ten çok(3)

8. Geçen ay içerisinde ne kadar sıklıkla isteksizlik hissettiniz?

- Hiç yok(0)       1'den az (1)       1-2 kez (2)       3'ten çok(3)

9) Geçen ay içerisinde genel olarak uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?

- Çok iyi (0)       Oldukça iyi (1)       Oldukça kötü(2)       Çok kötü (3)

<b>Pittsburg Uyku Kalitesi Ölçeğinin Değerlendirilmesi</b>		
<b>Soru ve Sorunun Puan Karşılığı</b>		<b>Puan</b>
<b>Komponent 1 (Subjektif Uyku Kalitesi)</b>	9. soru puanı (0-1-2-3)	
<b>Komponent 2 (Uyku Latansı)</b>	2. soru: ≤15 dak=0, 16-30 dak=1, 31-60 dak=2, >60 dak=3 ve 5. soru a şikkı puanının (0-1-2-3) toplamı 0=0, 1- 2=1, 3-4=2, 5-6=3	
<b>Komponent 3 (Uyku Süresi)</b>	4.soru: >7 saat=0, 6-7 saat=1, 5-6 saat=2, <5 saat=3	
<b>Komponent 4 (Uyku Etkinliği)</b>	(uykuda geçen süre/yatakta kalma süresi)x100 >%85=0, %75-84=1, %65-74=2, <%65=3	
<b>Komponent 5 (Uyku Bozukluğu)</b>	5b, 5c, 5d, 5e, 5f, 5g, 5h, 5i ve 5j'nin toplam skoru 0=0, 1-9= 1, 10-18=2, 19-27=3	
<b>Komponent 6 (İlaç Kullanımı)</b>	6.soru puanı (0-1-2-3)	
<b>Komponent 7 (Gündüz Fonksiyonları)</b>	7.soru puanı (0-1-2-3) ve 8.soru puanı (0-1-2- 3) toplamı 0=0, 1-2=1, 3-4=2, 5- 6=3	
<b>Toplam Skor</b>		

### EK-3: Uykunun Fonksiyonel Sonuçları Ölçeği (FOSQ)

Zorluk yok, Hafif, Orta, Aşırı (0-4 arası puan)

**Toplam Puan=**

- 1- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, yapacağınız işlere dikkatinizi vermekte(yoğunlaşmakta) zorluk çeker misiniz?
- 2- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bazı şeyleri hatırlamakta genellikle zorlanır mısınız?
- 3- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, yemeğinizi bitirmekte zorlanır mısınız?
- 4- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, boş zaman uğraşlarınızı yapmakta (dikiş dikmek, koleksiyon yapmak, bahçe işleri ile uğraşmak gibi) zorlanır mısınız?
- 5- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, evdeki işleri yapmakta (ev temizliği, çamaşır yıkama, çöp dökme, tamir yapma gibi) zorlanır mısınız?
- 6- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, kısa mesafelerde (150 km'den az) araba kullanmakta güçlük çeker misiniz?
- 7- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, uzun mesafelerde (150 km'den fazla) araba kullanmakta güçlük çeker misiniz?
- 8- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, araba kullanamayacak ya da otobüse binemeyecek kadar işlerinizi yapmakta güçlük çeker misiniz?
- 9- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, mali konular ve kırtasiye işleri ile ilgilenmekte (çek yazmak, fatura ödemek, mali kayıtlar tutmak, vergi formlarını doldurmak) zorlanır mısınız?
- 10- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, çalıştığınız işi ya da gönüllü işleri (örneğin hayır işleri) yapmakta güçlük çeker misiniz?
- 11- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bir telefon görüşmesini sonuna kadar sürdürmekte zorlanır mısınız?
- 12- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, aileniz ve ya arkadaşlarınız evinize ziyarete geldiğinde onları ağırlamakta zorlanır mısınız?
- 13- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, aileniz ve arkadaşlarınızı evlerinde ziyaret etmekte zorlanır mısınız?
- 14- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, aileniz ve arkadaşlarınıza yardımcı olmakta zorlanır mısınız?
- 15- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, aileniz, arkadaşlarınız ya da iş arkadaşlarınızla olan ilişkileriniz etkilendi mi? İlişkileriniz ne şekilde etkilendi?.....
- 16- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, sportif faaliyetlere katılmak ve egzersiz yapmakta zorlanır mısınız?
- 17- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bir film veya video kaset izlerken zorlanır mısınız?
- 18- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bir konferanstan veya tiyatrodan zevk almakta zorlanır mısınız?
- 19- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bir konserden zevk almakta güçlük çeker misiniz?
- 20- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, televizyon izlemekte güçlük çeker misiniz?



21- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, bir arkadaş toplantısı, bir grup ya da dernek toplantısı veya dinsel bir törene katılmakta zorlanır mısınız?

22- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, akşamları olmak istediğiniz kadar faal olmakta güçlük çeker misiniz?

23- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, sabahları olmak istediğiniz kadar faal olmakta güçlük çeker misiniz?

24- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, öğlenleri olmak istediğiniz kadar faal olmakta güçlük çeker misiniz?

25- Yorgun ya da uykulu olduğunuz için, kendi yaşitlarınıza ayak uydurmakta zorlanır mısınız?

26- Genel aktivite düzeyinizi (hareketlilik) nasıl değerlendirirsiniz?



#### **EK-4: CPAP Algılama Anketi**

(Titrasyon gecesinden sonra hastanın cihaz ile ilgili ilk deneyimini değerlendirmek için hasta uyandıktan sonra hastaya yapılan anket. Her soruya 0-10 arası puan verilmelidir.)

1- Ne kadar zorlukla CPAP kullanmaya tahammül edebildiniz?

Hiç zor değildi(1)-----Çok zordu(10)

Puan =

2- Maske sizin için ne kadar konforlu?

Konforlu(1)-----Çok konforsuzdu(10)

Puan =

3- Cihazın basıncı sizin için ne kadar konforlu?

Konforlu(1)-----Çok konforsuzdu(10)

Puan =

4- Size uygulanan cihazı hemen hemen her gece kullanma olasılığınız ne kadardır?

Kullanabilirim(1)-----Kesinlikle kullanamam(10)

Puan =

5- Sizce CPAP kullanmanız sağlığınız ve uykunuz için ne kadar yararlı olacaktır?

Yararlı olacaktır(1)-----Hiçbir faydası olmayacaktır(10)

Puan =

6- CPAP tedavisi ile ilgili görüşlerinizi nasıl değerlendirirsiniz?

Pozitif görüş(1)-----Negatif görüş(10)

Puan =

TOPLAM PUAN=