

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OSAS TANILI HASTALARDA SEREBROVASKÜLER
REAKTİVİTE VE STROKE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Özge GÜNEL

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2016**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OSAS TANILI HASTALARDA SEREBROVASKÜLER
REAKTİVİTE VE STROKE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Özge GÜNEL

**Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Nevzat UZUNER**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Özge GÜNEL'e ait 'OSAS tanılı hastalarda serebrovasküler reaktivite ve stroke arasındaki ilişki" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Nevzat UZUNER

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd.Doç.Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Sibel CANBAZ KABAY

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Alparslan BİRDANE

Rektör Yardımcısı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yön veren başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nevzat Uzuner olmak üzere değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Serhat Özkan'a, Sayın Prof. Dr. Özcan Özdemir'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet Funda BAŞ'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Demet İLHAN ALGIN'a, tezimin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Merve SEVİNÇ'e ve tezimin yapılış aşamasında katkı sağlayan Çiğdem AKBAŞ ILGAZ'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Günel, Ö. OSAS Tanılı Hastalarda Serebrovasküler Reaktivite ve Stroke Arasındaki İlişki. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OSAS'da tekrarlayan apne ve hipopne atakları hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Ortaya çıkan değişiklikler ise hemodinamik sistemde önemli değişikliklere yol açarak kardiyovasküler, nörovasküler, metabolik bozukluklara yol açabilir. Hipoksi sonucu oluşan endotelial disfonksiyon, OSAS'ın vasküler komplikasyonlarında önemli rol oynar. Bu nedenle OSAS hastalarında diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak serebrovasküler hastalık riski artmaktadır. Bu çalışmada, OSAS tanılı hastalarda TCD nefes tutma testi kullanarak azalmış serebral vasomotor reaktiviteyi göstermek ve stroke ile arasındaki ilişkiyi bulmak amaçlanmıştır. Çalışmaya 150 olgu alınmış olup, 110'una TCD ile nefes tutma testi yapıldı. 19 kontrol, 91 orta veya ağır OSAS hastası ile çalışma sonuçları incelendi. Serebrovasküler reaktivite, OSAS hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu. Normale dönme zamanı, OSAS hastalarında kontrollere göre düşük bulundu. Çalışma grubunun 3.,6. ve 9. ay takiplerinde inme geçiren olgu saptanmadı. Bu veriler OSAS'lı hastalarda nefes tutma esnasındaki uyarana karşı vazodilatör yanıtın azaldığını göstermektedir. TCD tabanlı serebrovasküler reaktivite testiyle değerlendirilebilen bozuk endotelial yanıt, OSAS hastalarında inme riskini gösteren bir prediktör olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: OSAS, stroke, TCD, nefes tutma testi, serebrovasküler reaktivite

ABSTRACT

Gunel, O. The Relationship between Stroke and Cerebrovascular Reactivity in Patients Diagnosed with OSAS. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Neurology The Medical Specialisation Dissertation, Eskişehir 2016. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by a reduction frequently in blood oxygen saturation and recurrent upper airway obstruction episodes during sleep. The recurrent episodes of apnea and hypopnea attacks in OSAS cause hypoxia, hypercapnia, and acidosis. The resulting changes may lead to significant changes in hemodynamic cardiovascular system, neurovascular, and metabolic disorders. Endothelial dysfunction caused by hypoxia plays an important role in the vascular complications of OSAS. Therefore, cerebrovascular disease risk in OSAS patients is increasing independent of other risk factors. In this study, using TCD breath-holding test it is aimed to find the relationship between stroke and the reduced cerebral vasomotor reactivity in patients diagnosed with OSAS. 150 patients participated in the study, 110 of whom were applied breath-holding test with TCD. The results of the study were based on 19 patients of control, and 91 patients with moderate or severe OSAS. Cerebrovascular reactivity in patients with OSAS was significantly lower than the control group. It was found that the duration of returning to normal was significantly lower in OSAS patients compared to controls. There were no cases of stroke detected in the study group in the monthly observations of third, sixth and ninth. The results show that vasodilator response to stimuli decreases during breath-holding test in the patients with OSAS. Damaged endothelial response, which can be assessed by TCD-based cerebrovascular reactivity test, can be used as a predictor indicating the risk of stroke in OSAS patients.

Key Words: OSAS, stroke, TCD, breath-holding test, cerebrovascular reactivity

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.OSAS	3
2.1.1.Tanımı	3
2.1.2.OSAS için tanımlamalar	3
2.1.3.Tarihçe	4
2.1.4.Risk faktörleri ve ilişkili hastalıklar	6
2.1.5.Epidemiyoloji	11
2.1.6.Fizyopatoloji	12
2.1.7.Klinik bulgular	13
2.1.8.Fizik muayene bulguları	15
2.1.9.Tanı	16
2.1.10.OSAS da Tedavi	24
2.1.11.OSAS ın sonuçları	29
2.2.TCD	36
2.2.1.Tanımı ve kullanım alanları	36
2.2.2.Vazomotor reaktivite	38
2.3.İnme	39
2.3.1.Tanımı	39
2.3.2.Epidemiyoloji	40
2.3.3.Patofizyoloji	40
2.3.4.Risk faktörleri	42

	Sayfa
2.4.OSAS Ve İnme İlişkisi	47
3.GEREÇ VE YÖNTEM	50
3.1.Gereç	50
3.2.Yöntem	51
3.3.İstatistiksel analizler	52
4.BULGULAR	53
5.TARTIŞMA	64
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	74

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AF	Atriyal Fibrilasyon
AHI	Apne-hipopne İndeksi
AI	Apne İndeksi
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
ASDA	American Sleep Disorders Association
ATP	Adenozin Trifosfat
AV	Atriyoventriküler
AVM	Arteriyovenöz Malformasyon
BİPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BKI	Beden Kitle İndeksi
CO ₂	Karbondioksit
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CVR	Serebrovasküler Reaktivite
DM	Diyabetes Mellitus
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EOG	Elektrookülografi
EUS	Epworth Uykululuk Ölçeği
GİA	Geçici İskemik Atak
HDL	High Density Lipoprotein
HT	Hipertansiyon
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders
IMT	İntimamedia Thickness
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Low Density Lipoprotein
MCA	Orta Serebral Arter
MSLT	Multiple Sleep Latency Test
NMDA	N-metil D-aspartat

NO	Nitrik Oksit
N-REM	Non-rapid Eye Movements
OSAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PAP	Pozitif Havayolu Basıncı
PHT	Pulmoner Hipertansiyon
PPI	Proton Pompa İnhibitörü
PSG	Polisomnografi
RDI	Respiratory Disturbance İndex
REM	Rapid Eye Movement
SAK	Subaraknoid Kanama
SaO ₂	Oksijen Saturasyonu
SEM	Slow Eye Movement
SKA	Serebral Kan Akımı
SLE	Sistemik Lupus Eritamatozis
SPB	Serebral Perfüzyon Basıncı
SVO	Serebrovasküler Olay
SVR	Serebral Vasküler Rezistans
TCD	Transkranyal Doppler Ultrasonografi
ÜSY	Üst Solunum Yolu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. PSG Uyanıklık Dönemi	18
2.2. PSG (NREM Evre-1 Dönemi)	19
2.3. PSG (NREM Evre-2 Dönemi)	19
2.4. PSG (NREM Evre-3 Dönemi)	20
2.5. PSG (REM Dönemi)	21
2.6. Obstrüktif Apne	22
2.7. Santral Apne	23
2.8. Mikst Apne	23
2.9. OSAS Tedavi Algoritması	25
3.1. Nefes Tutma Testi	52

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Epworth Uykululuk Skalası	14
2.2. OSAS Semptomları	15
2.3. Uyku Dönemleri ve Özellikleri	21
2.4. OSAS Sınıflaması	24
2.5. OSAS Sonuçları	35
4.1. Demografik Bilgiler	53
4.2. Risk Faktörleri	54
4.3. Komorbid Durumlar	55
4.4. Demografik Bilgiler	56
4.5. Risk Faktörleri	57
4.6. Komorbid Durumlar	58
4.7. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri	59
4.8. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri	59
4.9. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri	60
4.10. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri	61
4.11. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri	61
4.12. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri	62
4.13. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri	62
4.14. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri	63

1. GİRİŞ

Uyku, genlerden ve hücre içi mekanizmalardan, hareketi, uyarılmışlığı, otonomik işlevleri, davranışları ve bilişsel işlevleri kontrol eden sinir ağlarına kadar biyolojik yapının her düzeyinde kontrol edilen ve biyolojik yapıları her düzeyde etkileyen bir durum olarak tanımlanmaktadır (1). Normal bir uyku sırasında fonksiyonel rezidüel kapasite ve akciğer kompliyansında bir azalma olurken, üst solunum yolunda ve intratorakal hava yolunda direnç artışı görülür. Bu artış özellikle uykunun REM (Rapid eye movement) fazında ve obez kişilerde daha belirgindir. Üst solunum yolundaki anatomik değişiklikler, fonksiyonel etkenler, yaş, cinsiyet, hormonal faktörler, ilaçlar, sigara ve alkol gibi değişkenlerin etkisiyle solunum sırasında negatif intratorakal basınç ileri derecede arttığında larinks, trakea ve bronşlar aşağı doğru çekilerek zaten dar olan pasaj iyice kapanır. Bu durum tekrarlayan horlama ve apne epizodlarına yol açar. Genellikle böyle bir apne epizodu sırasında kişi uykusundan uyanır. Gece boyunca tekrarlayan apne/uyanıklık dönemleri uyku bütünlüğünü bozarak ertesi günkü işlevsellik düzeyini önemli ölçüde aksatabilir (2).

Uyku merkezlerine başvuran hastalar içerisinde önemli bir grubu gündüz uykululuğundan yakınan hastalar oluşturur. Gün içerisinde aşırı uykulu olmanın yarattığı öznel zorlanmaya ek olarak iş performansında düşme, dikkat gerektiren işlerde başarısızlık, kaza ve travmalara yatkınlık, çevreleri tarafından “tembel, uyuşuk” kişiler olarak algılanır olma, bu hastalar tarafından sıkça ifade edilen özellikler arasındadır (3). Uykuda solunum bozukluğunun en önemli grubunu “uyku apne sendromu” oluşturmakta ve tüm olguların %90-95’ini oluşturması nedeniyle uyku apne sendromu denildiğinde pratik olarak “obstrüktif uyku apne sendromu” (obstructive sleep apnea syndrome =OSAS) anlaşılmaktadır (4,5).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile tanımlanan bir sendromdur. Young ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OSAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 oranında saptanmıştır. Türkiye’de ise Köktürk ve ark. ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OSAS prevalansı %0,9-1,9 olarak ön görülmüştür (6).

Uyku apnesi dahil uyku bozukluklarından şüphelenen hastalar için kullanılan altın standart tanı aracı polisomnografidir (PSG) (4). Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için ise değişik ölçekler geliştirilmiştir (7). Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir (8).

OSAS'nda altın standart tedavi yöntemi pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisidir (9).

Tekrarlayan apne periyodları; hipoksi-hiperkapneye ve oksidatif strese neden olarak sempatik sinir aktivitesinde ve arteriyel kan basıncında artışa neden olmaktadır. OSAS'ın; patofizyolojisinde endotelial disfonksiyonun yer aldığı hipertansiyon, diyabetes mellitus, obesite, koroner arter hastalığı ve inme gibi yaygın hastalıklarla ilişkisi sıktır. Hipoksi sonucu oluşan endotelial disfonksiyon OSAS'ın vasküler komplikasyonlarında önemli rol oynar. Sağlıklı populasyon ile kıyaslandığında OSAS hastalarında önemli ölçüde endotelial disfonksiyon olduğu ve hastalığın klinik ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (10).

Yapılan çalışmalarda, horlama ve uyku apne ile artan stroke riski arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur (11). OSAS değiştirilebilir bir stroke nedenidir. Ayrıca inme hastalarında klinik kötü gidiş ve ölüm ile yakından ilişkili bulunmuştur (12).

Sistemik ortalama arter basıncı 60 ile 160 mmHg değerleri arasında kaldığı sürece beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan mekanizmaya serebral otoregülasyon denir. Serebral otoregülasyonun kompensatuar yanıtı transkranyal doppler ultrasonografi (TCD) ile görüntülenebilir. Vasomotor reaktivite, bir uyarana karşı kan akımındaki hız değişimi ile hesaplanabilir (13). Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastalarda nefes tutma süresince vasomotor reaktivitenin azalmış olduğu beyin bölgeleri kontrollere göre daha fazla bulunmuştur. OSAS hastalarındaki azalmış serebrovasküler reaktivite, etyopatogenezi etkiler ve dolayısıyla serebrovasküler olaylara sebep olabilir (14).

Bizim bu çalışmadaki amacımız, OSAS tanılı hastalarda TCD nefes tutma testi kullanarak azalmış serebral vasomotor reaktiviteyi göstermek ve stroke ile arasındaki ilişkiyi bulmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obstruktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1 Tanımı

OSAS, uyku sırasında oluşan solunum durma epizodları, uyku fragmantasyonu, oksijen desaturasyonu ve gündüz artmış uykululuk hali ile şekillenen klinik bir tablodur (15).

Horlama, obstruktif uyku apnesi sendromunun en erken ve en çok görülen semptomudur (16). OSAS'ı olan hastaların, gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca öncesinde, sıklıkla şiddetli horlama hikayesi vardır (17).

Normal yetişkinlerin %45'i en azından ara sıra ve %25'i devamlı olarak horlar. Obez kişilerde zayıf olanlara göre 3 kat daha fazla görülür. Otuz-otuzbeş yaş grubu erkeklerin %20'si, kadınların %5'i; 60 yaş grubu erkeklerin %60'ı, kadınların %40'ı daima horlar (16,18).

Şiddetli horlaması olan kişiler aynı yaş ve ağırlıktaki horlamayan kişilerden daha fazla hipertansif olma eğilimindedir. Bu kişiler felç ve anjina pektoristen daha fazla şikayet etmektedirler (19-22). Köktürk ve arkadaşları yalnızca horlama şikayeti bulunan hastalara yaptıkları polisomnografik inceleme sonucu hastaların %9,4'ünde apne-hipopne indeksini (AHİ) > 5 olarak tesbit etmişlerdir. Habituel horlama oranının %10-%20 arasında değiştiği kabul edildiğinde, toplumumuzdaki OSAS prevalansını %0,9-% 1,9 olarak tahmin etmektedirler (23).

2.1.2 OSAS İçin Tanımlamalar

Apne: Hava akımında oronazal airflowmetre ile saptanan, 10 sn veya daha fazla süreli kesilme olmasıdır (5).

Hipopne: Hava akımının oronazal airflowmetre ile saptanan 10 sn veya daha uzun süre ile %50 veya daha fazla azalması, beraberinde oksijen saturasyonunun %4 veya daha fazla oranda düşmesi ve arousalların görülmesidir.

Arousal: Uyku sırasında mevcut fazdan bir önceki faza veya uyanıklık durumuna geçişlerdir. N-REM (Non-rapid eye movements) fazında EEG frekansında 3 sn'den uzun süren artış olması, REM fazında ise EMG aktivitesinde azalma ile belirlenir. Arousal oksijen desaturasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler, verimliliğini azaltır.

Üç tip apne tanımlanmaktadır:

1. Obstrüktif uyku apnesi: Ağız ve burun solunumunun kesilmesine karşılık, abdominal ve torasik solunumun devam etmesidir.

2. Santral uyku apnesi: Merkezi sinir sisteminden abdominal ve torasik solunum kaslarına giden uyarının azalmasıyla solunum hareketinin durması, ağız ve burundan hava akımının da kesilmesi olarak tanımlanır.

3. Mikst uyku apnesi: Başlangıçta ağız ve burun hava akımının kesilmesi ile birlikte karın ve göğüs solunumunun da kesilmesi şeklinde ortaya çıkıp, sonra hava akımının kesikliğinin devam etmesine karşılık, karın ve göğüs solunum eforunun yeniden başlamasıdır. Yani mikst apne santral apne şeklinde başlar, obstrüktif apne şeklinde devam eder (19,24-26).

Uyku esnasında ara sıra meydana gelen obstruksiyonlar zararsızdır ve normal yetişkin popülasyonda oldukça yaygındır. Apne epizotlarının her biri 10 sn'den uzun sürdüğünde ve saatte 7-10 defadan veya gece boyunca 30'dan fazla meydana geldiğinde patolojik olarak kabul edilir. Apne hastalarının birçoğunda epizotlar 30 sn'den uzun sürmekte ve bu gece boyunca yüzlerce defa meydana gelmektedir (18).

Apneli hastalarda diğer yaygın bir olay havayolunun tam olmayan obstruksiyonudur. Hava akımının normalin %30'una indiği ve saturasyonda %3-4'lük düşmenin meydana geldiği bu gibi durumlar hipopne olarak adlandırılır (18). Bir saatlik uyku dönemindeki apne sayısına apne indeksi (AI) denir. Yine bir saatlik uyku dönemindeki apne ve hipopnelerin toplamına ise apne-hipopne indeksi (AHI) denir. Bu tanımlama 'Solunum Sıkıntı İndeksi' (Respiratory disturbance index =RDI) olarak da isimlendirilir (18,27).

Apne İndeksi (AI)= Apne sayısı / toplam uyku süresi

Apne –Hipopne İndeksi (AHI)= Apne ve hipopne sayısı toplamı/toplam uyku süresi

2.1.3 Tarihçe

OSAS'ın tarihçesi insanlık kadar eskidir. Tarih kitapları M.Ö. 360 yılında, Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli'sinde yaşayan Dionysius'un OSAS'ın

tüm belirtilerini taşıdığını bildirmektedir. Dionysius'un aşırı derecede şişman olduğu, sık sık uyukladığı ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır (18,28)

1816 yılında İngiliz Kraliyet cerrahı olan, William Wadd, şişmanlık ile ilgili yayınladığı bir kitapçıkta şişmanlığın bir hastalık olduğuna, kişilerin solunumunu zorlaştırdığına ve uyku bozukluklarına sebep olduğuna, aşırı şişman kişilerin yemek yerken bile uyukladığına ve nabızlarının zayıf olduğuna işaret etmiştir (28).

19. yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens, OSAS'ı o dönemde en iyi tarif eden yazardır. O dönemde Samuel Pickwic isimli zengin bir İngiliz, Londra'da "Pickwic" adlı bir klüp kurmuştur. Bir gazetede Dickens'a bu klüpte olan bitenleri yazması görevini vermiştir. Dickens, klüpte çalışanları, üyeleri ayrı ayrı bütün özellikleri ile kaleme almış ve bunları "Pickwic Paper" ismiyle yayınlamıştır. Başta Samuel Pickwic olmak üzere klübün üyeleri tombul, horlayan ve olur olmaz her yerde uyuklayan kişilerden oluştuğu bildirilmiştir (18,29-32).

19. yüzyıl sonlarında İngiliz doktorlardan Hill ve Wells, burun tıkanıklığı ve farengal hastalıklara bağlı solunum problemlerini yazmışlardır. 1906 yılında William Osler yazdığı "Principles and Practice Medicine" isimli kitabında bazı şişman kişilerde horlama ve uyku bozukluğundan söz etmiş ve hastaların çoğunu Pickwic Paper'deki kişilere benzediğini işaret etmiştir (28,29,32).

Burwell ve arkadaşları, 1956 yılında, Am. J. Med. dergisinde aşırı şişmanlık ile birlikte bulunan hipoventilasyonu "Pickwickian Sendromu" olarak isimlendirmişlerdir. Uyku bozukluğu hakkındaki en önemli çalışmaların, 1957 yılında Chicago Üniversitesi'nden Aseriksky, Kleitman ve Dement tarafından yapıldığı görülmektedir. Uykunun REM ve non-REM periyodları ancak bu araştırmalar sonunda tanınmaya başlanmıştır. 1959 yılında Cole ve Alexander obesite, hipoventilasyon ve pulmoner hipertansiyon ilişkisini göstermişlerdir (18,28).

Seksene yakın uyku hastalığının birbirinden ayırt edilmesinde ve özellikle OSAS tanısında çok önemli yeri olan polisomnografi, 1965 yılında ilk kez Gestaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (33).

Christian Guilleminault 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmalarına başladıktan sonra solunumsal parametreler uyku çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Guilleminault gündüz aşırı uykuluğunun uyku apne sendromunda çok

önemli yakınma ve patolojik bulgu olduğunu vurgulamıştır. Gündüz uykululuğunu ölçmek amacıyla, Yoss ve arkadaşları göz bebeği çapı ölçümlerini kullanmayı önermişlerdir. Daha sonra Dr. Mary Carskadon tarafından gündüz uykuluğunun doğru ve objektif ölçümünü sağlayan Multiple Sleep Latency Test (MSLT) geliştirilmiştir (4).

1978 yılında Tilkian ve arkadaşları, OSAS' daki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır (33).

1991 yılında “ American Sleep Disorders Association: Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi” (ASDA) tarafından “ The International Classification of Sleep Disorders: Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması” (ICSD) yayınlanmış ve uyku bozuklukları kod verilerek sınıflandırılmıştır (34).

2.1.4 Risk Faktörleri ve İlişkili Hastalıklar

Yaş: OSAS prevalansı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (28). AHI seviyeleri ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı gösterilmiştir (35). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır (36). Ancak 65 yaşından sonra OSAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (37).

Cinsiyet: 80'li yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranları 1/7- 1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysaki 90'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da oldukça yüksek prevalans saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (38). Young ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, uykuda solunum bozuklukları prevalansı AHI > 5 olmak kaydıyla, kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır (39). OSAS'la ilgili risk faktörleri yaşla önemli ölçüde değişmektedir. Orta yaş popülasyonda, OSAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağında ise önemsizdir (40).

OSAS'lı kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OSAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenapozal kadınlarda

östrojen ve progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (41). Ancak OSAS'lı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (42).

Obezite: Obezitenin OSAS için majör risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur (43-45). Özellikle santral obezite üst solunum yolu (ÜSY) çevresinde yağ birikimi ile ÜSY açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar kilo artışının, gündüz uykululuk hali ve horlama alışkanlığında büyük artışa neden olduğunu göstermiştir (46). OSAS'lı olguların %75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (43). Bununla birlikte unutulmaması gereken tüm obezler uyku apneik değildir ve OSAS'lıların 1/3 ü obez değildir (47).

Boyun Çevresi: OSAS'ta boyun çevresi önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Bu olgularda boyun çevresi ÜSY'ndaki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresi artmış olgularda cilt kalınlığının da artmış olması ÜSY'nda adipoz doku kitlesinin göstergesi olup, cilt kalınlığı OSAS'lı olgularda OSAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (48). OSAS'lılarda lateral farengeal yağ yastıklarındaki artmış adipoz dokunun hava yoluna basısı nedeniyle lateral daralma meydana gelmektedir. Aynı zamanda nedeni bilinmemekle beraber bu olgularda lateral farengeal duvarların kalınlığı da artmaktadır.

Etnik Köken, Irk: Bazı ırklarda (Güney Pasifik adalarında) kalıtsal bir obezite nedeniyle OSAS'ın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu insanlarda artmış OSAS prevelansının sık rastlanan brakisefaliye bağlı olabileceği sanılmaktadır (37). Kripke ve ark. San Diego'da 355 erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, etnik kökenin oksijen desatürasyonu için beden kitle indeksi (BKI), cinsiyet ve yaştan bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir (49).

Singapur'da 2298 kişiyle yapılan çalışmada, en yüksek prevelans Hint kökenlilerde gözlenmiştir. Bunu Malay kökenliler ve Çinliler takip etmiştir. Cinsiyet, yaş, BMI, boyun çevresi ve hipertansiyon için düzeltmeler yaptıktan sonra etnik farklılığın etkisi anlamlı kalmıştır (50).

Genetik faktörler: Bazı ailelerde OSAS insidansının ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir (51). Ailesinde OSAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (40). Ayrıca ÜSY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (örneğin Marfan sendromu, Trizomi 21, Frajil X, Prader Willi sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (40,52).

Alkol, ilaçlar ve sigara: Alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlar ÜSY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini arttırarak OSAS için bir risk teşkil ederler ve/veya OSAS'ı ağırlaştırırlar. Bazı çalışmalarda da alkol alımıyla OSAS ilişkisi saptanamamıştır (53). Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber hava yolu inflamasyonunu arttırarak OSAS'a eğilimi arttırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde horlama prevalansı daha yüksek bulunmuştur (53).

İlişkili Hastalıklar

Üst Solunum Yolu Patolojileri

- Hipertrofik tonsil
- Allerjik rinit
- Adenoid vejetasyon
- Makroglossi
- Septum deviasyonu
- Mikro ve Retrognati
- Nazal polip
- Larenks hastalıkları

Akciğer Hastalıkları

-Obstrüktif akciğer hastalıkları (Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Bronş astıması)

- Restriktif akciğer hastalıkları

KOAH'lı hastalarda mı OSAS'ın, yoksa OSAS'lı hastalarda mı KOAH'ın daha sık görüldüğü konusu hala tartışmalıdır (38). Chaouat ve ark. OSAS'lı hastalarda KOAH prevalansını araştırmışlar ve %11 gibi yüksek bir değer saptamışlardır. OSAS ve KOAH'lı hastaların solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon (PHT) açısından oldukça yüksek risk altında olduklarını

saptamışlardır. OSAS'lı hastaların tümünde hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon görülme oranları sırasıyla %27, 10, 17 iken, OSAS ve KOAH'ı olan grupta bu oranlar %57, 27, 42 bulunmuştur (54).

Endokrin Hastalıklar

- Diabetes mellitus
- Hipotiroidi
- Akromegali
- Obezite

Fizyolojik veriler; kısa dönem uyku süresindeki azalmanın, azalmış karbonhidrat toleransı, insülin direnci, artmış sempatik tonus ve kortizol oranlarındaki artış gibi metabolik ve endokrin fonksiyonlarda belirgin değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Bu değişiklikler uzun dönem uyku süresinde azalma ile diyabetin aşikâr olmasına neden olmaktadır.

Hipotiroidizmde kaslarda intrasellüler glikojen depolanması artar, membran glikojenle çevrelenir ve perinükleer yağ dağılımında artış gözlenir. Mitokondrial düzensizlik ortaya çıkar ve buna bağlı olarak kas tonusu azalır (55). Kişide apne ve hipopne gelişebilir. Akromegalide ve hipotiroidizmde makroglossi nedeniyle horlama ve apne artar.

Gastro İntestinal Sistem Hastalıkları

- Gastroözefageal reflü

Apne sırasında gelişen intratorasik negatif basıncın reflüyü tetiklediği, reflü ile oluşan mikroaspirasyonların ise apneyi tetiklediği düşünülmektedir. Esteller ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada ph monitorizasyonu pozitif olan, hafif veya orta şiddetteki OSAS tanılı 3 hastaya uygulanan 3 aylık PPI tedavisiyle 2 hastada tatmin edici sonuçlar alınmıştır ve proton pompa inhibitörlerinin (PPI) hafif ve orta dereceli OSAS'ta alternatif tedavi olabileceği düşünülmüştür (56).

Kollajen Doku Hastalıkları

- SLE (Sistemik Lupus Eritamatozis)
- Romatoid artrit
- Crest sendromu

Romatoid artrit temporomandibular eklemdede destrüksiyon, retrognati ve servikal omurgada subluksasyon nedeniyle ÜSY'de daralmaya neden olarak OSAS'a yatkınlık yapmaktadır.

Kardiyovasküler Hastalıklar

- ASKH
- Kalp yetmezliği
- Hipertansiyon
- Aritmiler

Uyku sırasında apneik epizodlara bağılı hipoksemi, sistemik hipertansiyon (HT) ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünölmektedir. PSG sırasında daha önce koroner arter hastalığı olmayanlarda bile elektrokardiyografide (EKG) iskemik değişiklikler veya anjina tipi semptomlar saptanabilmektedir.

Peker ve ark. çalışmalarında 30–69 yaşları arasında hipertansiyon veya başka bir kardiyak hastalığı olmayan 60'ı OSAS'lı, 122'si normal sağılıklı, toplam 182 orta yaşlı erkek olguyu prospektif olarak 7 yıl izlemişler; OSAS'lı olguların %36.7'sinde, OSAS'lı olmayanların ise %6.6'sında 7 yıl içinde kardiyovasküler bir hastalık ortaya çıkmıştır. OSAS'lı 60 olgudan tedaviyi etkin şekilde kullanamayan 37 olgunun %56.8'inde kardiyovasküler komplikasyon görülürken, tedaviyi etkin alan 15 olguda komplikasyon oranı % 6.7 olarak saptanmıştır (57).

Nörolojik Hastalıklar

- Nöropatiler
- Primer kas hastalıkları
- Myastenia Gravis

Kas tonusu bozukluğuna neden olan nörolojik hastalıklarda horlama ve apne görülme oranı daha fazladır.

Psikiyatrik Hastalıklar

- Depresyon
- Psikoz

Yapılan çalışmalarda hastaların %30'unda depresyon saptanmış; ancak OSAS'ın mı neden olduğu, yoksa var olan tabloyu mu ağırlaştırdığı henüz net

değildir. OSAS tanısı konulan depresif hastalarda OSAS'ın tedavi ile hastanın psikolojik durumu düzelebilir ve daha az depresyona neden olur (58).

Uyku Hastalıkları

- Narkolepsi
- İnsomnia

2.1.5 Epidemiyoloji

OSAS tanısında standart tanı yöntemi PSG olduğu halde, PSG'nin pahalı, zaman alıcı, özel ekip ve cihaz gerektirmesi nedeniyle 90'lı yıllarda yalnızca oksimetre ile oksijen saturasyonu veya en fazla dört kanaldan horlama, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu gibi parametreleri değerlendiren cihazlar kullanılarak OSAS prevalans çalışmaları yapılmıştır (40). Tüm PSG parametrelerinin değerlendirildiği laboratuvar çalışmalarında OSAS prevalansı %0,7 ile %5,1 arasında değişmektedir. İlk yapılan prevalans çalışması Lavie tarafından 1502 endüstri işçisine anket uygulanıp yapılmıştır. Seçtiği 300 kişiden 78'ine polisomnografik çalışma yapmıştır. $A\dot{I} \geq 10$ kabul edildiğinde prevalans % 2,7 olarak bulunmuştur. Özel popülasyona uygulaması nedeniyle topluma genelleme yapabilecek sağlıklı bir çalışma değildir (40).

Young'ın Wisconsin çalışmasında $A\dot{H}\dot{I} \geq 5$ olan kadın olguların prevalansı %9, erkek olguların prevalansı %24 olduğu halde anket sonuçlarına göre semptomatik olan olgular (gündüz aşırı uyku hali, günlük aktiviteleri engelleyen kontrol edilemeyen uyku hali vs) OSAS kabul edilmiştir. Buna göre kadınlarda OSAS prevalansı %2, erkeklerde %4 bulunmuştur (39).

Benzer şekilde 2001'de Hong Kong'ta yayınlanan bir çalışmada $A\dot{H}\dot{I}$ yüksekliği ile beraber semptomu olan olgular OSAS kabul edilerek, en çok 4 kanaldan kayıt yapan, taşınabilir cihazlarla yapılan saha çalışmalarında OSAS prevalansı % 1-9 arasında saptanmıştır (59).

Çeşitli ülkelerden birçok araştırmacı kendi toplumundaki OSAS prevalansı konusunda çalışmalar yapmış ve değişik sonuçlar bulunmuştur. 1995 yılında İngiliz Stradling 80'li yıllardan itibaren yapılan prevalans çalışmalarını derleyerek $A\dot{H}\dot{I}$ kriterleri üzerinden değerlendirmiştir. Buna göre OSAS prevalansı %1 ile 5 arasında değişmektedir (36).

Günümüzde hastalığın genel prevalansının %1-5 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu oran diabetes mellitus ve astım bronşiale prevalansından hiç de az olmayan bir orandır. ABD ve batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda, insidans ortalama %2-4'tür. OSAS'lı hastaların %85-90'ı erkektir (47). Postmenapozal kadınlarda, premenopozal döneme göre daha fazla olması hormonlarla ilişkisini açıklar (47).

Ülkemizde OSAS prevalansı üzerine yapılan tek çalışmada; habitüel horlaması olan kişilerde saptanan OSAS prevalansının ülke popülasyona uyarlanması sonucu, OSAS prevalansı %0,9-1,9 olarak tahmin edilmiştir (28). Bu değerler literatür ile oldukça uyumludur. Buna göre, ülkemizde bir milyonun üzerinde OSAS'lı hastanın yaşadığı tahmin edilmektedir. Sonuçta veriler, gerek ülkemizde gerek diğer ülkelerde OSAS'ın ne derece sık olduğunu açıkça göstermektedir.

2.1.6 Fizyopatoloji

OSAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Üst solunum yolu obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez (60-62).

Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst solunum yolu dilatör aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması halen tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş;

- subatmosferik intraluminal basınç
- ekspiratuar daralma
- azalmış ventilatuar out-put

gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile “ birleşik teori” oluşturulmuştur (5,63).

Bu teoriye göre, üst solunum yolu obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni ya da artmış

ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farenkstir. Bu fenomenin başlangıç noktası, üst solunum yolu üzerine ventilatör motor out-put'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal hava yolunda daralma farengeal kompliyansa ve hava akışında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma, daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor out-put azalır ve olay yeniden başlar.

Sonuç olarak; üst solunum yolu obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler, küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Ayrıca olayın üst solunum yolunda gerçekleşmesi, bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (5,63).

Nörolojik etkenler anormal solunum kontrolü sonucu azalmış meduller solunum nöronları çıktısını içerir. Diğer bir nörolojik etken ise hipertansiyon ve kardiyak aritmilerin oluşumuna katkıda bulunan uyku ile ilişkili solunum olayları sırasında otonomik aktivasyondur (7).

2.1.7 Klinik Bulgular

OSAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir.

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

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

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Uykuda sık tekrarlayan apne epizodları sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS dışında birçok akut ve kronik hastalık tablosunda da görülebilmesi nedeniyle düşük spesifiteye sahip bir sendrom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OSAS'lı hastalar için önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uykululuk hali hafif-ağır dereceli OSAS'lı hastalarda olabilir ve ağırlığını apne periyodlarının sıklığı, süresi ve nokturnal oksijen desaturasyonunun derecesi ile sık ilişkilidir (4).

Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için değişik ölçekler geliştirilmiştir (7). Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir (8) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Epworth Uykululuk Skalası

Aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?
<ul style="list-style-type: none"> - Oturur durumda, gazete ve kitap okurken - Televizyon seyrederken - Pasif olarak toplum içinde otururken - Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda - Öğleden sonra uzanınca - Birisi ile oturup konuşurken - Alkol alınmayan öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken - Arabada, trafik birkaç dakika durduğunda
Değerlendirme
<ul style="list-style-type: none"> 0 Hiçbir zaman 1 Nadiren 2 Sıklıkla 3 Her zaman

Epworth uykululuk ölçeğinde toplam 10 veya daha fazla puan artmış gündüz uykululuk halini, 15 üzerindeki puanlar ise patolojik uykululuk halini varlığını düşündürmektedir (64).

Tablo 2.2. OSAS Semptomları

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

2.1.8 Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede OSAS'ın kesin tanısı koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'ın üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromuskuler pek çok hastalıkta görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun nöroloji hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekir (65).

Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kalın ve kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaş erkeklerde görülmektedir (66).

Fizik incelemede üst hava yolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septal deviasyon, tonsiller hipertrofi, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, küçük bir orofarengial orifis, retrognati gibi) araştırılmalıdır (48,50).

Eşlik eden hastalıkların (KOAH, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OSAS birlikteliği (overlapp sendromu) açısından tetkik edilmelidirler (65). Ancak fizik muayene bulgularının hiç birisi hastalık tanısı için şart değildir (66).

Uyku sırasında yatak başı gözlemleri çok önemlidir. Özellikle sırt üstü yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler (65).

OSAS'ın bu kadar çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili hastalıkların iyi bilinmesine karşın, yalnızca klinik özelliklerine dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığının %50-60 gibi düşük olduğu saptanmıştır (%50-60 sensitivite ve %60-70 spesifite). Bir çok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (67).

2.1.9 Tanı

Tanıda, hasta ve hasta yakınından ayrıntılı klinik öykü almak önemlidir. Hastanın gündüz uykululuğunu değerlendirmede, EUS önemli bir methoddur. Hem klinik öyküsü destekleyen hem de EUS'dan 10 ve üzeri puan alan hastaları OSAS olarak isimlendirebilmek için laboratuvar çalışmaları ile desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar basit bir oksijen saturasyonu ölçümünden, solunum derinliği, hızı, ritmi ve nazal hava akım ölçümüne kadar pek çok testi içerir. Eğer bu çalışmalarda anlamlı bulgular saptanırsa hastalara bir uyku merkezine gönderilerek polisomnografi (PSG) yapılması önerilir (68).

OSAS tanısında kullanılan "altın standart" test yöntemi PSG'dir. Çalışma, gece boyunca devamlı olarak uyku süresince hastadan alınan çoklu fizyolojik sinyaller monitörize edilerek yapılır (69).

Temel protokol elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromyografi (EMG)'dir. Uykuda gelişen solunum bozukluklarının tanısı için uykunun yanı sıra, solunum ve kardiak fonksiyonlar arasındaki etkileşimin kaydedilmesi gereklidir.

Standart PSG sırasında kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır:

- EEG

- EOG
- EMG (EMG- submentalis)
- Oro-nasal hava akışı
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen satürasyonu
- EKG
- EMG (EMG- tibialis)
- Vücut pozisyonu

PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 metrekareden küçük olmamalıdır. Oda, olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alınmasına izin verilmemelidir (70,71).

Polisomnografi kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Kayıtların yorumu, manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılır. Değerlendirmenin, bu alanda eğitim almış uzman tarafından yapılması gerekmektedir. Hasta değerlendirildikten sonra bulgular geniş bir rapor şeklinde hazırlanarak refere eden hekime yollanmaktadır.

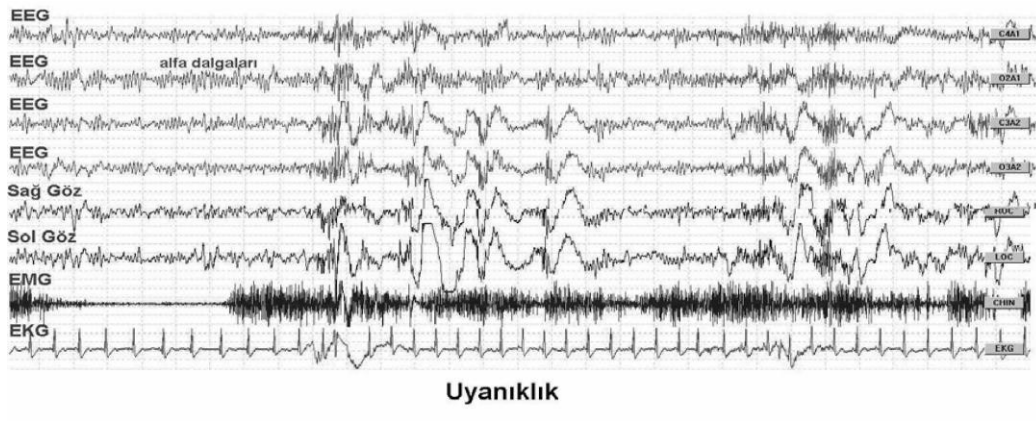
Uyku evrelerinin dağılımını ve uyku etkinliğini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu “ilk gece etkisi”dir. Pek çok kişide uyku laboratuvarında geçirdiği ilk gecede ortamın yabancı olması, pek çok kablonun bağlanmış olması, izleniyor olmaktan rahatsızlık duyulması gibi sebeplerle uyku etkinliği düşük, uyku latansı uzamış bulunabilir. Daha doğru sonuçlar elde etmek için kişinin ortama ve bağlanan kablolarına alıştığı kabul edilen üçüncü gecede kayıtlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak PSG laboratuvarları yoğun çalışan, randevu listeleri kalabalık laboratuvarlar olduğundan genellikle tek gecede değerlendirmeleri yapılmaktadır (72).

Yirminci yüz yılın ortalarına kadar uyku pasif bir dönem olarak tanımlanmıştır. Uyanıklık, santral sinir sisteminin aktif olarak uyarılmışlığı ile

ilişkilendirilirken, uyku, uyanıklığın ortadan kalkmasıyla oluşan pasif bir dönem olarak tanımlanmıştır. Araştırmalar, uykunun, uyanıklıktan bağımsız, santral sinir sisteminde ortaya çıkan bir dizi değişme ile oluşan, kendi içinde, sınırları açık bir şekilde tanımlanabilen dönemlerden oluştuğunu ortaya koymuştur.

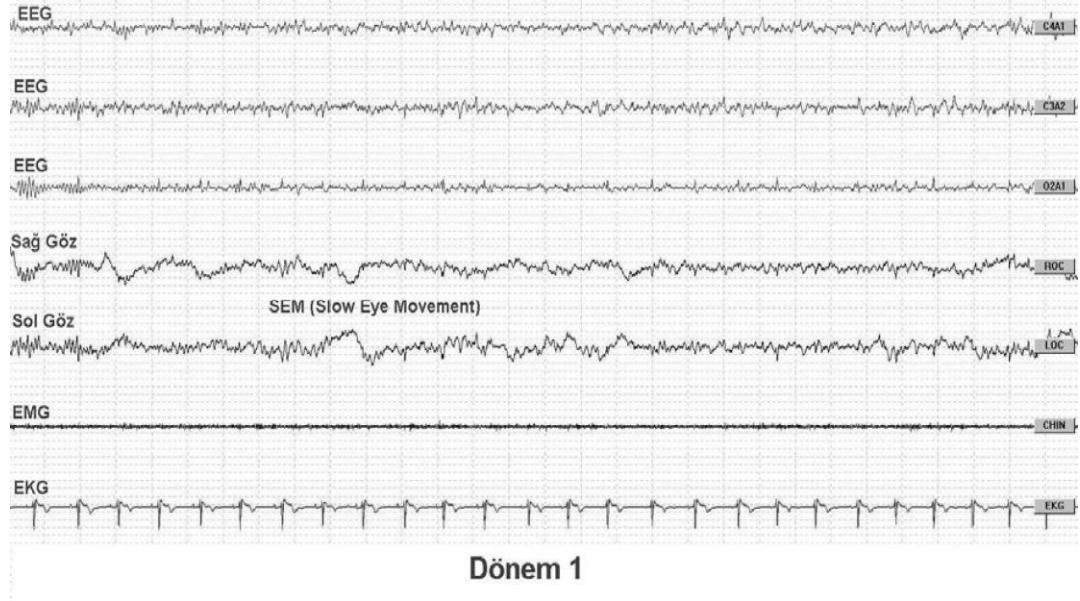
Uyku dönemlerinden biri hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” dönemi olan REM, diğer dönem de “yavaş dalga uykusu” olan NREM dönemidir. NREM uykusu da kendi içinde 1., 2. ve 3. dönemleri içermektedir. Bir uyku siklusu yaklaşık 90-120 dakika olup, REM ve NREM dönemlerinden oluşur. Sağlıklı bireylerde genellikle bir gece boyunca 4-6 siklus gerçekleşir. İlk REM, uykunun başlamasından 90-120 dakika sonra ortaya çıkar. İlk saatlerde yavaş dalga uykusu fazla, REM dönemi az, gecenin ilerleyen dönemlerinde yavaş dalga uykusu azalır, REM dönemi artar (70,71).

Uyanıklık sırasında EEG kanallarında alfa dalgaları belirgin olup bunlara çeşitli kanallardaki düzensiz aktiviteler eşlik etmektedir (Şekil 2.1) (70,71).



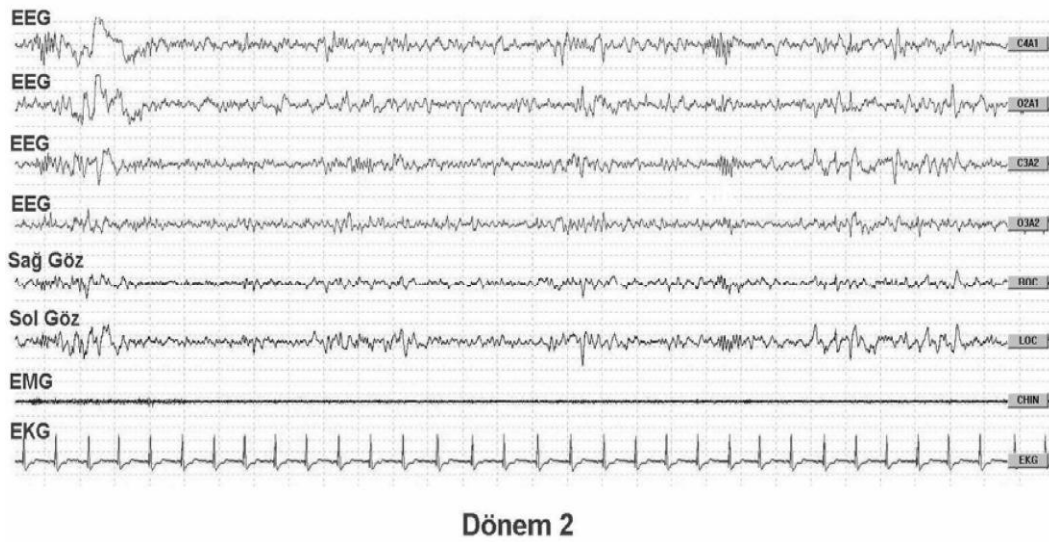
Şekil 2.1. PSG Uyanıklık Dönemi

NREM uykusu; Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. NREM uyku, toplam uykunun % 75-80'ni oluşturmaktadır. Uykunun yaklaşık %5-10'nu oluşturan 1. dönem, uyanıklıktan uykuya geçiştir. EEG'de alfa dalgalarının azalması, düşük amplitüdüli karışık frekanslı dalgaların artışı ön plana çıkmaktadır. EOG'de de yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movement) (SEM) gözlemlenebilir. 1. dönemin sonuna doğru, 2. dönemde de rastlanan verteks keskin dalgaları görülebilir (Şekil 2.2).



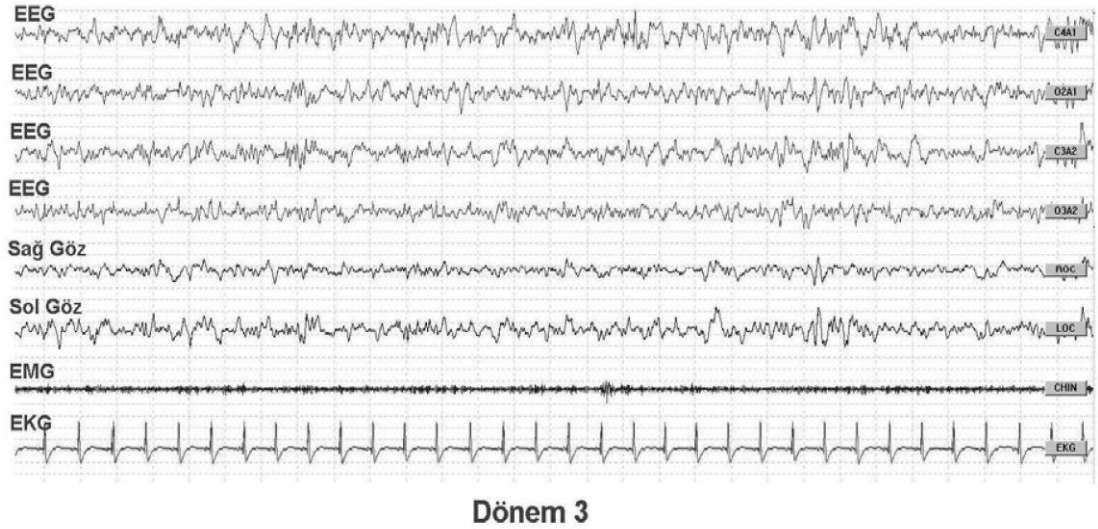
Şekil 2.2. PSG (NREM Evre-1 Dönemi)

2. dönem, uykunun %45-60 gibi büyük kısmını kapsar, uyku içcikleri ve K kompleksleri ile karakterizedir. EMG’de kas tonusu azalmıştır. EOG’de göz hareketleri ortadan kalkmaktadır. Bu değişimler, uykunun derinleşmeye başlayacağını göstergeleri olup sonraki zaman diliminde 3. dönem uykuya başlayacaktır (Şekil 2.3).



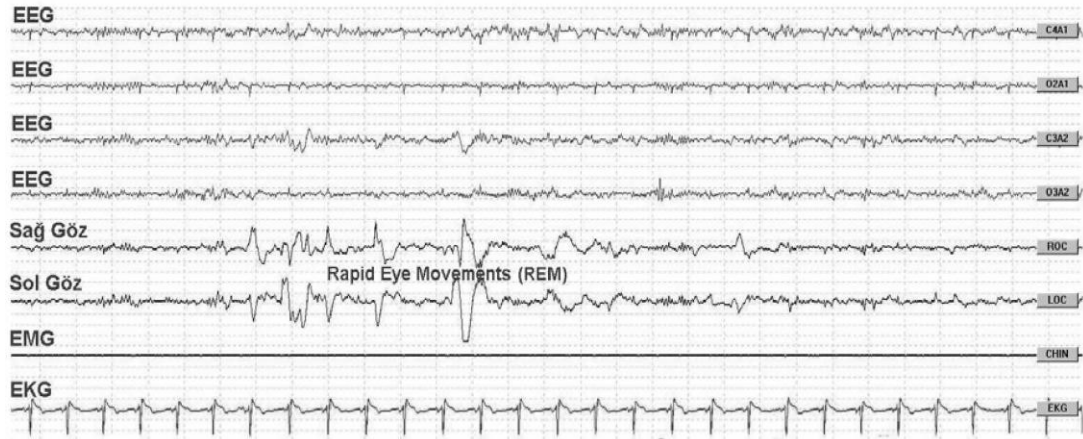
Şekil 2.3. PSG (NREM Evre-2 Dönemi)

3. dönemde, düşük frekanslı senkronize dalgalar (delta dalgaları) ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde delta dalgaları bir evrenin %20-50'sini oluşturmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. PSG (NREM Evre-3 Dönemi)

Uykunun %20-30'unu oluşturan REM döneminde, tonik ve fazik değişimler temel fizyolojik aktivitelerdir (Şekil 2.5). Tonik ve fazik aktivitelerin birbirlerini tamamlar şekilde sürmesiyle REM dönemi yoğunlaşmakta, fizyolojik olaylar da buna paralel şekilde değişmektedir. Bunun sonucu olarak REM dönemindeki fizyolojik aktiviteler belirli zaman aralıklarında tonik bir şekilde yavaşlama, aralarda da fazik artışlar şeklinde kendini göstermektedir (70,73). Desenkronize EEG, solunum ve göz kasları dışındaki iskelet kaslarında atoni ile karakterizedir. Fazik dönemde hızlı göz hareketleri, yüz, kol, bacak kaslarında miyoklonik aktiviteler, solunum ve dolaşım sisteminde düzensizlik dikkati çekmektedir. Erkeklerde ereksiyon ortaya çıkmakta (nocturnal penil tumescence), kadınlarda da genital bölgedeki kaslarda ve uterusu ritmik kasılmalar, kalp atışında, kan basıncında, solunum sayısı ve derinliğinde değişkenlikler görülmektedir. Beyin kan akımı çalışmaları, REM sırasında, kan akışı ve oksijen kullanımının uyanıklığa benzer tarzda artış gösterdiğini işaret etmektedir. Rüyaların %80'inin REM sırasında görüldüğü bilinmektedir. REM döneminin bilişsel süreçlerin ve özellikle bellek işlevlerinin düzenlenmesini sağladığı düşünülmektedir (70).



REM Dönemi

Şekil 2.5. PSG (REM Dönemi)

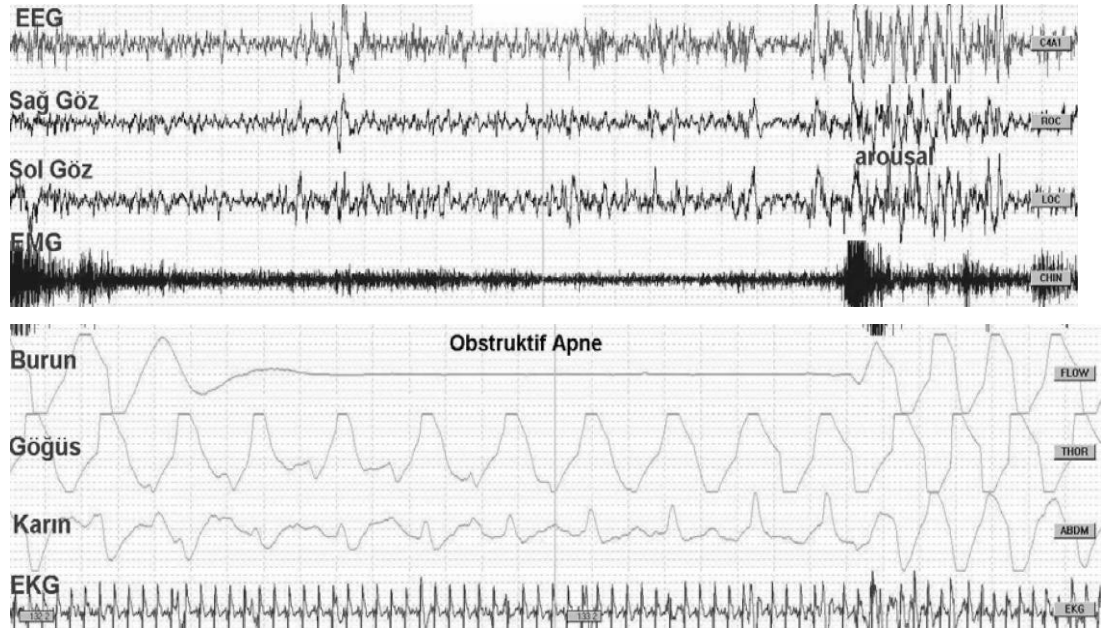
Tablo 2.3. Uyku Dönemleri ve Özellikleri

Dönem	EEG	EOG	EMG
Uyanıklık	Göz Kapalı: Ritmik alfa dalgaları (Oksipitalde belirgin). Göz Açık: Görece düşük voltaj, karışık frekans.	İstemli göz hareketleri olabilir. Göz kırpıştırma, SEM.	Görece yüksek tonik aktivite ve istemli hareketler
1. Dönem	Görece düşük voltaj, karışık frekans, bazen teta aktivitesi. Verteks keskin dalgaları. Çocuklarda senkron yüksek voltaj, teta bürst.	SEM	Uyanıklık takinden daha düşük tonik aktivite
2. Dönem	Zemin; görece düşük voltaj, karışık frekans. Uyku içiği ve K Kompleksler	Ara sıra SEM	Düşük tonik aktivite
3. Dönem	% 20 veya daha fazla oranda delta dalgaları	Yok	Düşük tonik aktivite
REM Dönemi	Görece düşük voltaj, karışık frekans, teta aktivitesi, yavaş alfa, testere dişli dalgalar.	Fazik REM	Tonik supresyon, fazik dönemler.

Uykuda saat başına düşen apne sayısı 5'in üstünde ve 7 saatlik uyku süresince apne periodlarının 30'un üzerinde olduğu durumlarda uyku apne sendromu olarak

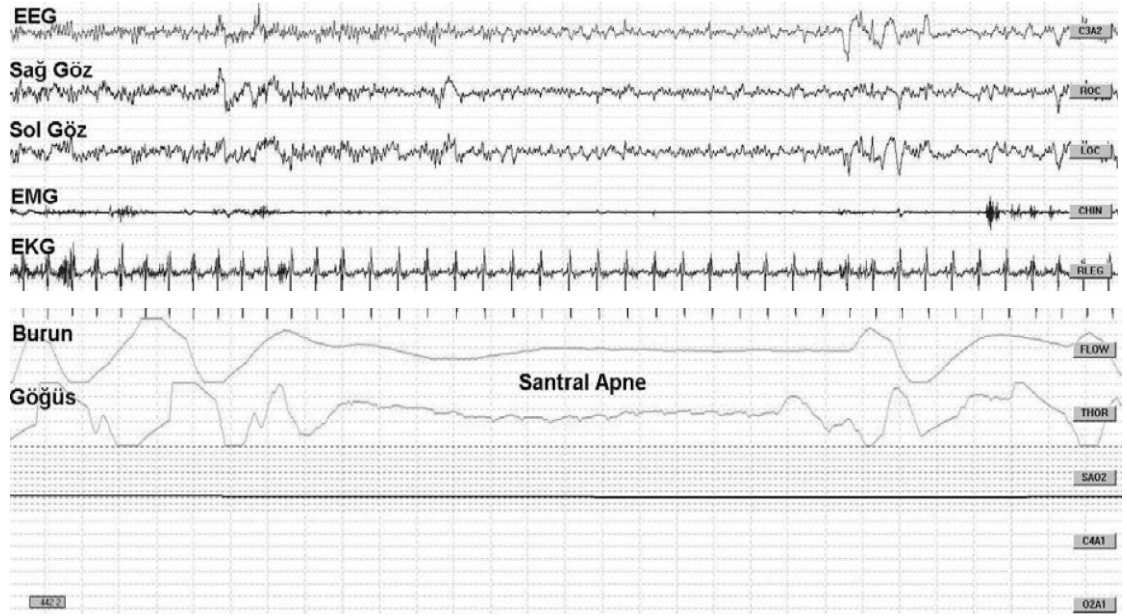
kabul edilmektedir. Bir saatlik uykuda ortaya çıkan apne ve hipopne sayısı 5-15 ise hafif, 15-30 ise orta, 30 ve üzerinde ise ileri derece uyku apne sendromu olarak değerlendirilir.

Obstrüktif apne, solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akışının olmamasıdır (Şekil 2.6).



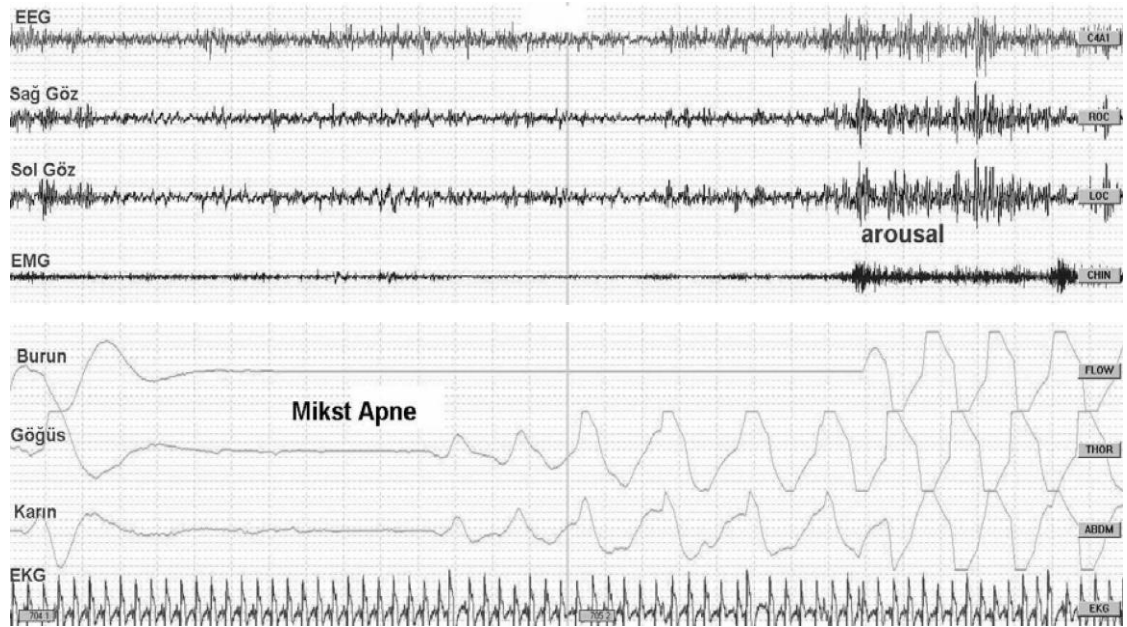
Şekil 2.6. Obstrüktif Apne

Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Santral Apne

Mikst apne başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Mikst Apne

Uyku apne sendromlu hastalarda PSG'de; yüzeysel uyku süresi (NREM evre 1,2) artmış, derin uyku (NREM evre 3) periyodu azalmıştır. Sık tekrarlayan apne

(genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopne, arousallar ve oksijen desaturasyonu epizodları saptanır. Apne sırasında bradikardi ve postapneik dönemde taşikardi ve aritmiler, paradoksal karın ve göğüs hareketleri dikkati çekmektedir. REM evresinde apne sıklığı, süresi, oksijen desaturasyon derecesi ve süresi artmaktadır. PSG ile belirlenen AHİ, hastalığın ağırlığının tek objektif göstergesidir (70,71,73-76).

OSAS açısından klinik olarak önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla, AHİ dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 2.4'de görülmektedir (71, 77).

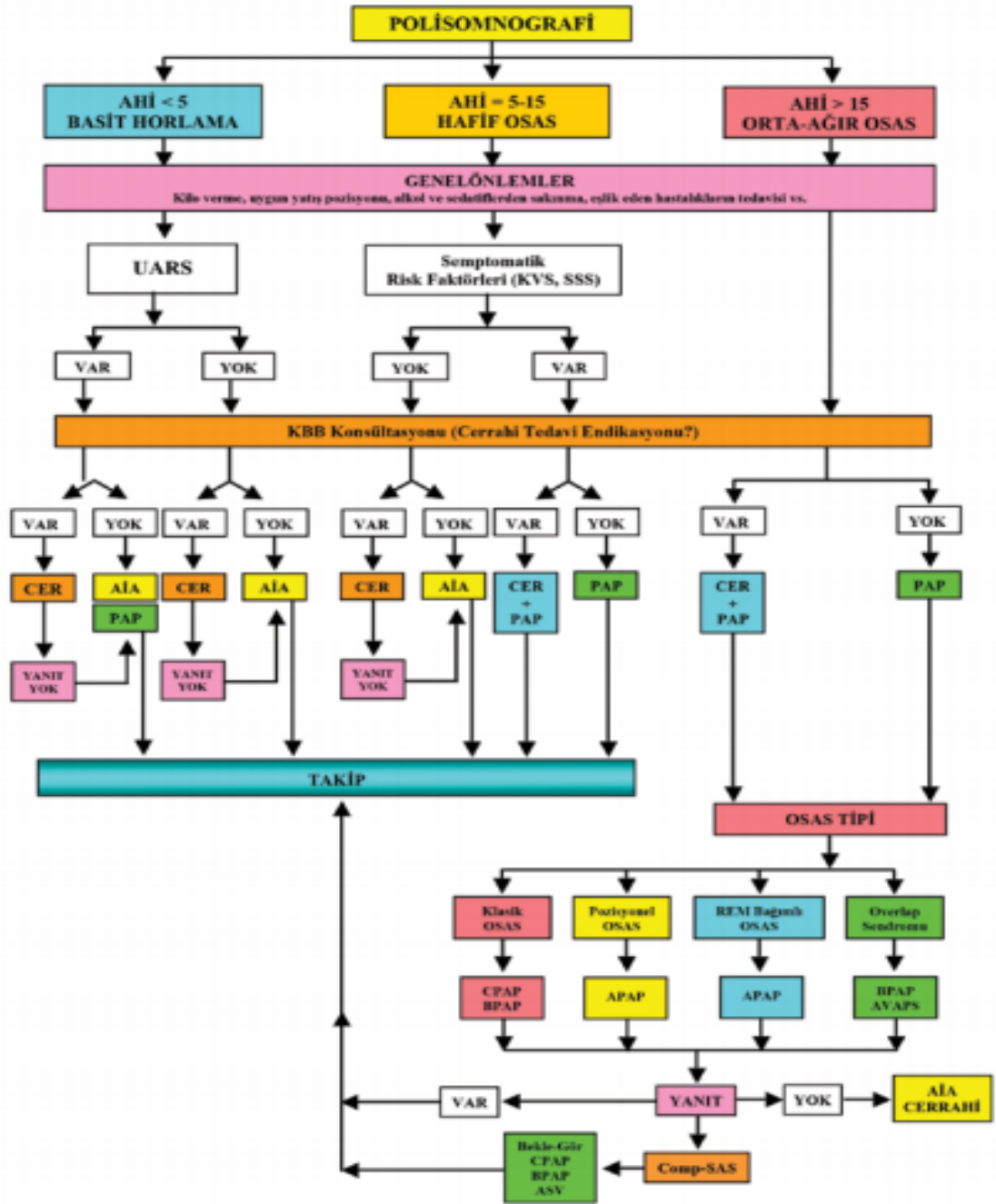
Tablo 2.4. OSAS Sınıflaması

AHİ	OSAS Derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
16-30	Orta
>30	Ağır

PSG çalışmasında apne saptanan hastaların çalışma protokollerine CPAP titrasyon çalışması da eklenir. Nasal CPAP uygulamasının, OSAS hastalarında üst solunum yollarında retropalatal ve retroglossal başta olmak üzere hava yollarını genişleterek, bozulmuş solunum olaylarını, bunlara bağlı arousal durumlarını ve oksijen saturasyonunu önemli ölçüde düzelttiği bilinmektedir (70,74).

2.1.10 Tedavi

OSAS tanısı konan bir hastada; hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi, ağız içi aperey ve CPAP (Continuous positive airway pressure) gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir. Son alınan kararlar doğrultusunda OSAS tanılı hastaya tedavi yönünde yaklaşım konusunda bir algoritma önerilmiştir (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, UARS: Üst solunum yolu rezistansı sendromu, KVS: Kardiyovasküler sistem, SSS: Santral sinir sistemi, PAP: Pozitif havayolu basıncı, CPAP/BPAP/APAP: Sürekli/Bifazik/Otomatik PAP, AVAPS: Avarage volume assured pressure support, AİA: Ağız içi araç tedavisi, CER: Cerrahi tedavi, Comp-SAS: Kompleks uyku apne sendromu, ASV: Adaptif servoventilatör

Hazırlayıcı Faktörlere Yönelik Tedavi

-Kilo verme: Obezite, OSAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerinden biridir. Morbid obezlerde %33 oranında OSAS kliniğine rastlanmıştır. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo vererek OSAS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir (78).

-Alkol, hipnotik ilaçlar ve sigaranın bırakılması: OSAS'lı kişilerin alkol kullanımı ile apne şiddeti ve süresinde artış olmaktadır. Alkol farenksin dilatatör kaslarını uyaran hipoglossal sinir iletisini azaltırken, diyafragmayı innerve eden frenik sinir üzerinde etki göstermez. Bu iki kas grubu arasındaki güç dengesi bozulup, inspiyum sırasında obstrüksiyon şiddeti artar. Alkol kullanımının kesilmesiyle bu olumsuz etki ortadan kalkar. Bu nedenle OSAS'lı kişilerin alkol kullanmaları engellenmelidir (78). OSAS'lı kişilerin narkotik, barbitürat ve benzodiazepin gibi sedatif ajanları kullanması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle semptomların artmasına neden olur.

Sigara içimi ile OSAS gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Farengial mukozada irritasyona yol açarak inflamasyon ve konjesyona neden olur. OSAS gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olarak sigaranın kesilmesi gerekmektedir.

-Supin pozisyon: Bazı hastaların anamnez ve polisomnografik olarak sırtüstü (supin) yatar pozisyonda şikayetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Özellikle obez OSAS'lılar da karın iç organlarının supin pozisyonda diyafragma hareketlerini olumsuz yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir. Bu kişilerin pijama sırtlarına dikilerek tespit edilen sert bir cisim (ör: tenis topu), veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir (78). Özellikle hafif dereceli OSAS'lılar da bu yöntemle %64-66 oranında gün boyu uyku halinin düzeldiği bildirilmiştir.

-Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi: OSAS ile birlikte görülen ve semptomların şiddetini arttıran bu hastalıkların tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Örneğin, hipotiroidizmi olan OSAS'lı hastalarda hormon tedavisi ile hastalığın şiddeti azaldığı, bazı çalışmalarda ise tamamen düzeldiği bildirilmiştir.

Farmakolojik Tedavi

Teorik olarak, solunum dürtüsünün güçlendirilmesinin uykuda solunum bozukluğunu düzeltmesi beklenir. Bu amaçla verilen medroksiprogesteron asetat ve

asetozolamid ile tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak düşük doz asetozolamidin santral apne sıklığını azalttığı ve oksijenizasyonu düzelttiği bildirilmiştir (79). Trisiklik antidepresanlar, apne süresinin uzadığı ve oksijen desatürasyonunun arttığı uykudaki REM periyodunu kısaltırlar. İnsan çalışmalarında etkinlikleri değişken bulunmuştur. Ancak antikolinerjik yan etkilerine rağmen trisiklik antidepresanlar OSAS tedavisinde yaygın kullanılmaktadır (80). Serotoninin ÜSY nöromotor aktivitesini arttırıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar OSAS tedavisinde kullanılmış, ancak klinik çalışmalarda etkili olmadıkları görülmüştür (81). Günümüzde kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (78).

CPAP/BİPAP

OSAS'da temel tedavi yöntemi, uyku sırasında üst solunum yolunun dışarıdan pozitif basınç uygulanarak açık tutulması esasına dayanan, pozitif hava yolu basıncı (Positive Airway Pressure: PAP) tedavisidir. OSAS'ta ortaya çıkan hemen hemen tüm semptomlar ve komplikasyonlar üzerine etkilidir.

CPAP cihazı ÜSY'ye pozitif basınç uygulayarak, mekanik bir stent etkisi ile uyku esnasında ÜSY'nun açık tutulmasını sağlar. PAP tedavisinin, bu direkt mekanik etkisinin dışında, akciğer volümleri ve özellikle fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırması da, ÜSY stabilize edici etkisine katkıda bulunur. Günümüzde CPAP cihazları genellikle 2-20 cmH₂O basınç sağlamak için 20-60 L/dak akım oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. CPAP tüm bir solunum siklusu boyunca basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda ise basınç düştüğü ölçüde akımı artırır böylece ÜSY'nda sürekli sabit basınç sağlar. Ekspire edilen havanın yeniden solunmasını engellemek için maskedeki küçük bir delik ile 10-15 L/dak hava ekspire edilir. Ayrıca CPAP cihazları genellikle nemlendirici veya O₂ ilavesine olanak tanıyan düzenekler içerirler.

AHI > 5 olan tüm semptomatik olgularda PAP uygulanabileceği bildirilmiştir. American Academy of Sleep Medicine ise AHI > 20 olan tüm hastalar ile AHI > 10 ve arousal indeksi > 10 olup semptomatik olan hastalarda PAP tedavisi önermektedir (82).

PAP tedavisi kararı alınan tüm olgularda ÜSY'nda düzeltici cerrahi girişim açısından ayrıntılı bir KBB muayenesi gereklidir. Bir gecelik CPAP uygulaması ile gerekli CPAP basıncının belirlenmesi işlemine ise CPAP titrasyonu denir. Bu işlemin amacı semptomları ortadan kaldıran en düşük basıncı belirlemektir.

CPAP cihazlarının otomatik titrasyonlu (APAP: Automatic Positive Airway Pressure) ve rampa sistemli özel tipleri de mevcuttur. APAP cihazları ÜSY'ndaki hava akımına göre uygulanan basıncı gece boyunca değiştiren cihazlardır. Böylece uyku evresi, vücut pozisyonu gibi nedenlerle gece boyunca veya alkol ve kilo alımından kaynaklanan nedenlerle geceden geceye değişen basınç ihtiyaçlarını karşılamak mümkün olmaktadır. Apneleri, arousalları, desatürasyonları ve semptomları önleme yönünden APAP ile klasik CPAP arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (83).

BİPAP (Bilevel Positive Airway Pressure) cihazları ise solunum siklusunun inspirasyon ve ekspirasyon fazlarında farklı basınçlar ayarlanmasına olanak tanır. BİPAP uygulanmasının bazı OSAS'lı hastalarda hasta konforunu artırdığı ve CPAP tedavisine refrakter apneleri başarıyla tedavi ettiği bilinmektedir. OSAS ile birlikte KOAH olan hastaların sıklıkla BİPAP tedavisi gerektirdiği bildirilmiştir (84). PAP tedavisinin ilk günlerinde nazal konjesyon ve rinore, epistaksis ve ağız kuruluğu meydana gelebilir. Klostrofobi, barotravma, pnömoensafali, intraoküler basınç artışı, timpanik membran rüptürü, bakteriyel menenjit, masif epistaksis, atrial aritmi diğer nadir komplikasyonlardır.

Yapılan çalışmalarda OSAS tanısı alan hastaların %72-91'inin CPAP tedavisine başlamayı kabul ettiklerini göstermektedir (85). Bir başka bakış açısıyla hastaları dörtte biri PAP kullanmayı kabul etmemektedir. Bazı araştırmacılar PAP tedavisinin etkili olabilmesi için gecede en az 6 saat ve haftada en az 6 gün kullanılması gerektiğini savunurken, bir gece kullanılmaması durumunda bile semptomların tekrar başladığını ileri sürenler de vardır.

Oral Apereyler

OSAS tedavisinde son yıllarda kullanımı artan yaklaşımlardan birisi de oral aperey kullanımınıdır. Bu apereyler üç ana grupta sınıflandırılır; mandibula ilerletme aracı (mandibular advancement device-MAD), dil tutucu araç (tongue retaining

device-TRD), yumuşak damak kaldırıcıdır (soft plate lift-SPL). MAD, OSAS tedavisinde en yaygın kullanılan oral apereydir.

Oral apereyler, CPAP kadar etkili olmamakla birlikte hafif ve orta dereceli hastalarda endikedir. Özellikle CPAP kullanamayan veya CPAP tedavisi başarılı olmayan hastalarda, kilo verme, uyku pozisyonu değiştirme gibi davranışsal önlemlerle kontrol edilemeyen OSAS hastalarında oral apereyler kullanılabilir (86).

Oral apereylerin yan etkileri genellikle hafif şiddette ve geçicidir. En sık ağrı ve aşırı tükürük salgılanması görölmektedir. Bunun yanında diş ve diş eti irritasyonu, çiğneme kaslarında ağrı, bruksizm, dil ağrısı, aşırı öğürme refleksi görölebilmektedir.

Cerrahi Tedavi

OSAS'ın en spesifik ve en etkin tedavisi CPAP tedavisi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilir.

OSAS'lı olgularda cerrahinin yeri esas olarak düzeltici cerrahi şeklinde olmalıdır. Henüz uzun süreli sonuçları olmamakla birlikte radyofrekans yöntemi bu hastaların tedavisinde denenmektedir. Ağır cerrahi uygulamalar hiçbir tedavi seçeneğine yanıt alınamayan az sayıdaki olgular ile sınırlı kalmalıdır (87).

2.1.11 OSAS Sonuçları

OSAS'ın en büyük etkileri kardiyovaskuler sistem üzerinedir. Apne uykuda görölen bir olay olmasına rağmen tekrarlayan hipoksik olaylar, sempatik aktivasyon, sistemik inflamatuvar mediatörlerin salımınının neden olduğu değişiklikler uyanık dönemlere de taşınmaktadır. Uyku apnesinin otonomik sistem üzerine olan etkisi kardiyovaskuler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olur. Yeni tanı almış normotansif OSAS hastalarında da uyanık oldukları dönemlerde sempatik aktivite artışı görölmektedir. OSAS hastalarında sıklıkla taşikardi, kan basıncında yükselme ve solunumla kalp hızı değişkenliğinde azalma göröür. Hipertansiyon gelişimine neden olan risk faktörlerinde artış olur. Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinin OSAS hastalarında yükselmiş olduğu bulunmuştur. OSAS hastalarında nitrik oksit (NO) üretiminde azalmaya bağlı olarak endotel

disfonksiyonu gelişir. Apneye bağlı olarak gelişen tekrarlayan hipoksemi reperfüzyon hasarı serbest radikal düzeylerinde artışa neden olur. Üst hava yolu obstrüksiyonu sırasında kalp çok büyük bir mekanik yükü karşı karşıya kalır. Apne atakları sırasında intratorasik basınç 60-80 mmHg olarak ölçülmüştür. OSAS'de başlıca kardiyovasküler komplikasyonlar; hipertansiyon, koroner arter hastalığı, aritmiler, sol ve sağ kalp yetmezliğidir (88).

OSAS'lı olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır ve ağırlığı OSAS'ın ağırlığı ile ilişkilidir (89). OSAS ve HT arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma Wisconsin uyku çalışmasıdır. Bu çalışmada normotansif OSAS hastaları 4 yıl boyunca izlenmiş ve 4 yıl sonra da obezite ve diğer komorbiteden bağımsız olarak yeni HT insidansı araştırılmıştır (90). Diğer hipertansif hastalardan farklı olarak, OSAS'lı olgularda gece ve sabah kan basıncı değerleri günün diğer saatlerinden daha yüksektir (91). OSAS'lı bir hasta hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilir veya hem gündüz hem gece hipertansif olabilir. Bu da göstermektedir ki, OSAS'lı hastalarda uyku boyunca sık tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri gündüz hipertansiyonunun varlığına da neden olmaktadır (92). Ayrıca, OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerileme saptanmaktadır (93). Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20'sine kadar yükselebilir ve apnenin sona ermesi ile birlikte en yüksek değerine ulaşır. Uyku sırasında kan basıncındaki bu siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Ancak en çok kabul gören mekanizmalar sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur.

Apne epizodları sırasında veya bitiminde hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistmik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner. Normal kişilerin aksine OSAS'lılarda gece boyunca kan basıncında düşme izlenmez. Sistemik kan basıncı sık tekrarlayan ve derin oksijen desaturasyonu ile karakterize apneik epizodlar sırasında, arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması aşamasında pik yaparak, bazen 200/110 mmHg'yi bile aşacak kadar yükselebilir. OSAS'lı hastalarda sempatik aktivite artışı yalnız uykuda değil, uyanık oldukları dönemlerde de görülmektedir. Bu da uyku sırasında apne sonucu görülen değişikliklerin, uyanıklık

sırasında da kemo ve baro reseptörlerin duyarlılığında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu nokta OSAS'lılarda uyanırken de görülen hipertansiyonun patogenezi anlamada önemlidir. Hipoksi major bir faktör gibi görünmemektedir. Çünkü oksijen tedavisi ile bu hastaların kan basıncında değişiklik olmamıştır. Obstrüktif apne sırasında sempatik aktivite ve katekolamin üretimi artmıştır. CPAP tedavisi veya trakeostomi ile katekolamin üretimi azalmıştır.

Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, başka bir deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle araştırmalar vasküler endotelden salınan vazoaaktif maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi vasküler endotelden prostanoidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresel proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, anjiogenezise ve vasküler tonus değişikliklerine neden olmaktadır (89).

Pek çok çalışmada OSAS ve atriyal fibrilasyon (AF) birlikteliği görülmesine rağmen OSAS'ın AF'ye neden olduğunu gösteren bir kanıt yoktur. Mekanik açıdan transmural basınçtaki şiddetli değişikliklerden kaynaklanan atriyum ve pulmoner venlerdeki ani gerilmeler atriyal dilatasyona ve sonuç olarak da atriyal fibrilasyona neden olur. AF'ye sebep olabilecek diğer nedenler, artmış sempatik aktivite, kan basıncındaki ani yükselmeler, hipoksi, hiperkarbi, asidoz ve sistemik inflamasyon olarak sayılabilir. OSAS'da gece sempatik aktivite artışının olduğu, bu durumun kan basıncını ve sol ventrikül basıncını arttırdığını ve buna bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi olduğu iyi bilinmektedir. Ayrıca üst solunum yolundaki daralmaya bağlı inspirasyon eforunun artmasına bağlı olarak negatif intratorasik basıncın arttığı ve bunun da sol ventrikül transmural basıncını arttırdığı ve afterloadı arttırdığı gösterilmiştir. Zorlu inspirasyon fazında artmış venöz dönüşün sağ ventrikülü şişirdiği, interventriküler septumu sol ventriküle doğru ittirdiği ve bunun da sol ventrikül diyastolünü zayıflattığı bildirilmektedir. Obezite, HT, diyabetes mellitus (DM) gibi komorbid faktörlerin de sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna katkıda bulunduğu bilinmektedir (90).

Uyku apnesi uzamış hipoksi epizodları ile karakterizedir. Bu periyodlar sırasında dalma refleksine benzer fizyolojik bir refleks görülür. Bu refleks sayesinde

periferik sempatik vazokonstriksiyon olmakta ve periferik kan akımı azaltılarak oksijen, beyin ve kalp gibi hayati organlara gönderilmektedir (90). OSAS hastalarında nokturnal aritmiler oldukça sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dk) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dk hızda taşikardidir. Bradikardinin dercesi arteriyel oksijen desaturasyonun ağırlığı ile ilişkilidir, atropin ve oksijen verilmesi ile önlenir. OSAS'lılarda apne epizodları sırasında saptanan diğer bradiaritmiler 1-3° atriyoventriküler (AV) blok ve sinoatriyal nodal bloktur. OSAS'lılarda kapalı hava yoluna karşı yapılan inspirasyonun neden olduğu intratorasik negatif basınç artışı ile N. Vagus'un ve hipoksemi ile karotis cisimciğinin stimülasyonu bradikardi, AV blok ve asistoliden sorumlu mekanizmalar olarak düşünülmektedir.

AHI > 50 olması, morbid obezite, REM uykusu ve ağır dereceli hipoksemi (%20 den fazla desaturasyonla birlikte) OSAS'lılarda nokturnal bradikardi veya bloklara zemin hazırlayan faktörler olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı gibi eşlik eden yapısal vasküler değişiklikler de bu tabloya katkıda bulunmaktadır. OSAS'lılarda en sık rastlanan taşiaritmi ise prematüre ventriküler vurulardır. Bu tabloya neden olan en belirgin faktör ise ağır dereceli hipoksemidir. Arousal oluştuğunda ve vagal stimülasyon azaldığında, hipoksemi ve asidoz nedeniyle sempatik aktivite artışı ventriküler prematüre vurular, sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere neden olabilir. Ortalama nokturnal oksijen saturasyonu (SaO_2) < 90 olan OSAS'lı grubun %82'sinde prematüre ventriküler vurular saptanırken, SaO_2 > 90 olan grubun %40'ında saptanmıştır. Bir başka çalışmada da, prematüre ventriküler vuruların ve diğer ventriküler aritmilerin direkt olarak oksijen desaturasyonunun ağırlığı ile ilişkili olduğu ve desaturasyonun %90'dan %60'a indiğinde aritmilerin 3 kat arttığı gösterilmiştir. OSAS'lı hastalarda kalp hızında görülen siklik değişiklikler, kardiyak atım ile uygun olmayan tedavi sonucu gelişen hasta sinüs sendromu ile karıştırılabilir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritim bozuklukları veya ani ölümler görülebilir (94). Marfan sendromlularında da OSAS prevalansı artmıştır. Bu durumun kranial anomalilere ve üst hava yolundaki konnektif dokudaki gevşekliğe bağlı olduğu düşünülmektedir. OSAS hastalarında intratorasik basınç değişikliğine bağlı olarak aortik transmural basınçtaki ani

değişikliğin Marfan sendromunda sık görülen aort disseksiyonuna neden olduğu yönünde görüşler vardır (95). OSAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar varsa da OSAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OSAS'ın KAH üzerine etkisini ayırmak bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş, cins, obezite, HT vs.) nedeniyle zordur. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik HT ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

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

OSAS pulmoner hipertansiyon ilişkisi ilk kez 1956 yılında, morbid obezite, hipoksi, hiperkapni, pulmoner hemodinami ve sağ kalp fonksiyonlarına belirgin bozulması olan bir olguda tanımlanmış ve bugün uykuda solunum bozukluklarının en son tablosu kabul ettiğimiz "Pickwickian sendromu" olarak isimlendirilmiştir. Bu konudaki ilk yayınlarda her ne kadar ağır dereceli OSAS'lılarda PHT prevalansının yüksek olduğu bildirilmişse de, yeni yayınlarda PHT'nun az sıklıkla geliştiği, bunun OSAS'a değil, eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber mevcut veriler hala tartışma konusudur (89). Leptin yağ hücreleri tarafından üretilen ve metabolizma regülasyonunda ve solunumda önemli rol oynayan bir hormondur. Leptin seviyesi obez hastalarda ve obez olmayan OSAS hastalarında yüksektir. Hem obezlerde hem de OSAS hastalarında azalmış leptin aktivitesi leptin rezistansında artmaya neden olur. Yükselmiş leptin seviyeleri nokturnal hipoksemi ve karbondioksit retansiyonu ile ilişkili olabilir. Artmış leptin rezistansı solunum regülasyonunda bozulma, kardiyovasküler olaylar ve trombosit agregasyonu gibi olaylara neden olur. Nöropeptid Y vücut ağırlığı, enerji dengesi ve sempatik tonus üzerinde regülatuar rol oynayan hipotalamik bir peptiddir. Nöropeptid Y seviyeleri OSAS hastalarında artar ve CPAP tedavisi sonrasında ise düşüş gözlenir (95).

Normal kişilerde serebral akımı ve intrakranial basınç NREM uykusu sırasında azalır ve REM uykusunda artar (89). OSAS hastalarında ise uyku esnasında eş zamanlı yapılan intrakranial basınç, intraarteriyel basınç ve santral venöz basınç ölçümleri göstermiştir ki apne sırasında intrakranial basınç artar ve bunun sonucu olarak da serebral kan akımı azalır. Artmış intrakranial basıncın büyüklüğü apne süresi ile koreledir. Hiperkapni serebral otonöregülasyonun bozulmasına neden olmaktadır (90). OSAS'lı hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski artmıştır. Ancak hastaların çoğunda obezite ve hipertansiyonun da olması nedeniyle etyolojik bağlantı kurmak oldukça zordur (90). Aynı şekilde SVO öyküsü olanlarda da OSAS prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (89). OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısına neden olabilir. Ancak hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu gelişen intrakranial basınç artışının sabah baş ağrılarının major nedeni olduğu sanılmaktadır. OSAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apne ve arousallar sonucu otonom sinir sistemi aktivasyonunun motor aktivite artışına ve sonuçta noktürnal epilepsiye neden olabileceği ileri sürülmektedir (89).

OSAS'ın nörokognitif ve duyu durum disfonksiyonları ile bağlantılı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir. Azalmış mental duyarlılık iş performansı, araç sürüş güvenliği, eğitim ve günlük ev işleri üzerinde önemli negatif sonuçlar oluşturabilir. OSAS'da kognisyon üzerine yapılmış çalışmaların büyük kısmı dikkat ve uyanıklık üzerine yoğunlaşırlar, çünkü bunlar OSAS hastalarının bildirdiği başlıca yakınmalardır (96).

OSAS'da özel olarak etkilenen kognitif bölgeler, tedavi sonrası sağlanan gelişmeler ve kognitif bozukluğun etyolojisi konularında halen aydınlatılamamış önemli sorular bulunmaktadır. OSAS hastalarındaki psikomotor disfonksiyonun mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, aşırı uyku halinin motor performansta yavaşlamaya neden olması, bunun da psikomotor işlevlerde bozukluk ile sonuçlanması olasıdır (96).

Uygunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin kognitif ve afektif disfonksiyon patogenezinin olan katkısı tam olarak anlaşılammıştır, ancak her ikisinin de belli bir derecede sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (97).

OSAS aşırı uykululuğun sık bir nedeni olmasından dolayı otomobil kazası riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastalarda kaza yapma riskinin sağlıklı erişkinlere göre 7 kat fazla olduğu vurgulanmıştır (98).

OSAS sonuçları Tablo 2.5'de verilmiştir.

Tablo 2.5. OSAS Sonuçları

Kardiyovaskuler Sonuçları	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon Sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler Ani ölüm
Pulmoner Sonuçları	Overlap sendromu Bronşial hiperreaktivite
Nörolojik Sonuçları	Serebrovaskuler hastalık Gündüz aşırı uyku hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik Sonuçları	Bilişsel bozukluk Anksiyete, depresyon
Endokrin Sonuçları	Libido azalması, empotans
Nefrolojik Sonuçları	Noktüri Nokturnal enürezis Proteinüri
Gastrointestinal Sonuçları	Gastro-özefageal reflü
Hematolojik Sonuçları	Sekonder polisitemi
Sosyo-ekonomik Sonuçları	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinin azalması
Mortalite	
Diğer	İşitme kaybı Glokom

2.2 TCD

2.2.1 Tanımı

Yaklaşık 20 yıllık bir süredir, transkraniyal doppler ultrasonografi Willis poligonundaki büyük damarların kan akım hızının ölçülmesine olanak sağlamaktadır (99). Bu girişimsel olmayan ve zararsız yöntemle hem ameliyathane hem de yoğun bakım ünitesinde izlem yapılabilmektedir. Akım hızının akıma eşit olmaması ve bu tekniğin uygulamasının bazen zor ve yapana dayalı olması gerçeğine rağmen yararının açık olduğu klinik uygulamalar ile ortaya konulmuştur (99).

Serebral damarlarda kan akım hızı ölçümleri, kafatasından yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine olanak tanıyan yerlerin üzerinde tutulan 2-mHz ultrasonografi probu ile yapılmaktadır. En sık kullanılan bölge, kulağın önünde ve zigomatik kemerin üst kısmında yer alan temporal squama üstündeki ultrasonik temporal pencere adı verilen bölgedir. Kafatasının bu bölgesi genellikle yüksek frekanslı ses dalgalarının geçişine izin verecek şekilde ince ve homojendir, ancak özellikle de yaşlılarda %10-15'lere varan başarısızlık oranları görülebilir. Cihaz probdan milimetreler düzeyindeki özel derinlik mesafelerine ses dalgalarının gönderilmesine olanak tanır. İncelemeyi yapan kişi derinlik ve prob açısını ayarlayarak orta serebral arter dallarının yüzeyel bölümlerinden başlayıp Willis poligonu çevresinde incelemesine devam edebilir. Genellikle aynı taraf anterior serebral arter, karşı taraf anterior serebral arter ve orta serebral arter ile aynı taraf ve karşı taraf posterior serebral arterlerden sinyaller alınır. Probun orbita üzerinde tutulması oftalmik arterin, karotis sifonunun ve bazen de karşı taraf anterior serebral arterin izlenmesine olanak tanır. Probun arkada foramen magnum üzerinde tutulması hem vertebral arterlerin hem de baziller arterin (genellikle orta segmentine kadar) izlenmesini sağlar. Bazı hastalarda oksipital kemiğin ince bölümü kalkarin arter ve büyük venöz sinüslerin izlenmesine olanak tanır ve prob çene açısında tutularak ekstrakraniyal karotis arter izlenebilir (100).

TCD ile elde edilen sinyaller devamlı akım hızı ölçümleridir, bunlar belirli manevralar sırasında veya izlenmekte olan patolojik durumlarda seri olarak gözlenebilirler. Çoğu durumda zamana göre ortalaması alınmış hız kullanılır ve bu hem incelenen damardaki akımının miktarına hem de damar çapına bağlıdır. Çapın

sabit olduğu kabul edilirse, ortalama hız akım ile orantılıdır ve zaman içerisindeki akım değişiminin bir ölçüsü olarak kullanılabilir. Ancak damar doğrudan görüntülenmediği için, çapın sabit olduğundan hiçbir zaman tam olarak emin olunamaz ve bu durum TCD çalışmaları yorumlanırken her zaman dikkate alınmalıdır. Kranyotomi sırasında yapılan doğrudan damar çapı ölçümleri, dikkatli yapılmış anjiyografik çalışmalar ve ultrasonografi iletim sürelerinin analizi, kan basıncı ve karbondioksit düzeylerinde orta derecede değişiklik olan koşullarda çap değişimlerine bağlı ortalama hızlarda gözlenecek hatanın yaklaşık %15 olduğunu düşündürmektedir (100).

Hız, akıma olduğu kadar çapa da bağlı olduğu için, damardaki daralmanın derecesini ölçmek için kullanılabilir. Hem teorik olarak hem de orta serebral arterin anjiyografik çapı ile TCD'deki hızları karşılaştıran çalışmalara göre, bu hızlar damar kalibresindeki değişimlere oldukça duyarlıdır. Örneğin sabit bir akım olduğu varsayıldığında, çapta %30'luk bir azalma orta serebral arterdeki hızı (60 cm/sn) iki katına (120 cm/sn) çıkartacaktır.

TCD hız dalga formlarının özellikleri hemodinami ile ilgili bilgiler sağlayabilir. TCD cihazı ile sinyalin sıfır çizgisinin üzerinde ya da altında olmasına göre kan akımının ve hızının yönü de doğrudan ölçülmektedir. Böylece, proba doğru akımlar aksi yöndeki akımlardan kolaylıkla ayırtedilebilir. Bu da kollaterallerin açıklığının değerlendirilmesine olanak tanır. Örneğin, anterior serebral arterde geriye doğru akımın belirlenmesi, aynı taraf karotis tıkanıklığında görülebileceği gibi, anterior kormünikan arter üzerinden bir kollateral akımın varlığını da düşündürür (100).

TCD dalga formunun şekli de hemodinamik bilgiler verir ve hesaplanmış bir değer olan pulsallite ile kalitatif olarak ölçülür. Oldukça pulsatil bir sinyal genellikle distal hemodinamik dirençte bir artışı gösterirken daha künt ve daha az pulsatil bir sinyal ise distal vazodilatasyon ya da proksimal hemodinamik adaptasyon ile uyumludur. Bu nedenle pulsallite hiperventilasyon ya da intrakraniyal hipertansiyon durumlarında genellikle yükselir. En yaygın kullanılan pulsallite göstergesi olan Goslin göstergesi (sistolik-diyastolik)/ortalama hızlar formülüyle hesaplanır. Bu gösterge damar elastikiyeti, pulsasyon dalgalarının yansımaları ve kafa içi basınç gibi bir çok faktörden etkilenir ve dolayısıyla kalitatif bir hesaplama değildir. Pulsallitenin

damarlar arasında veya zamana göre karşılaştırılması klinik uygulamada yine de yararlı olabilir (100).

Kabul görmüş TCD klinik kullanım alanları:

- 1 - %65'den büyük bazal arter stenozlarının teşhisi
- 2 - Önemli stenoze veya tromboze damarların bulunduğu bölgelerin kolleteral dolaşımının incelenmesi
- 3 - Çeşitli nedenlerden, özellikle subaraknoid kanamayı (SAK) takiben ortaya çıkan vazospazmın değerlendirilmesi ve takibi
- 4- Arteriyovenöz malformasyonları (AVM) saptamak ve besleyici damarlarının akım özelliklerini incelemek
- 5 - Beyin ölümü ön tanısı konulan vakalarda intrakranial kan akımlarının tetkiki

Henüz yaygın kullanım alanı olmayan, araştırma halindeki TCD uygulama alanları:

- 1 - Migrenli hastalar
- 2 - Karotis endarterektomi, kardiopulmoner by-pass ve diğer serebrovasküler, kardiovasküler ameliyatlar
- 3 - Füzigör anevrizmalar gibi damarların genişlediği vaskülopatiler
- 4- Serebral damarların otoregülasyonlarının ve fizyolojik, farmakolojik cevapların incelenmesi
- 5 - Orak hücreli anemi, Moya-Moya, nörofibromatoz gibi vaskülopatileri olan çocukların değerlendirilmesi
- 6 - Akut iskemik stroku takip eden saatlerde intrakranial arterlerin çalışmasının (permeabilitesinin) araştırılması

2.2.2 Vazomotor Reaktivite

Statik otoregülasyon testleri, arteriyel kan basıncının bazı farmakolojik ajanlara verdiği yanıtların değerlendirilmesi ile yapılmaktadır. Yapılan yeni çalışmalarda, statik testlerin yerini dinamik otoregülasyon testleri almaktadır.

Dinamik testlerde arteriyel kan basıncında dalgalanmalar olduğu izlenmiş ve bu testlerin daha güvenilir olduğu görülmüştür. En sık kullanılan yöntemde, hastanın yatar pozisyondayken baldırına bir manşet takılır ve damar 20 mmHg üstünde bir basınçla şişirilip iki dakika beklenir. Bu sırada orta serebral arterler (MCA) üç

derinlikte saptanıp kan akım hızları invaziv veya non-invaziv olarak sürekli bir şekilde görüntülenir ve serebrovasküler direnç (Serebrovasküler direnç=Arteriyel kan basıncı/ortalama MCA kan akım hızı) hesaplanır. Sonrasında manşet ani olarak gevşetilir ve kan basıncı, MCA hızı ve serebrovasküler direnç değerlendirilir. Bu test, senkop ve vertebrobaziler bölgesi iskemi atağı semptomları olan hastalarda yararlı sonuçlar vermektedir (101). Vazomotor reaktivite testi, karbondioksit (CO₂) solutularak ya da asetolozamid enjeksiyonu sonrası kan akım hızı değişiklikleri değerlendirilerek yapılır. Hastaya 2-3 dakika %5'lik CO₂ solutulur ya da bir karbonik anhidraz inhibitörü olan asetolozamid enjeksiyonu yapılır. Normal bireylerin MCA kan akım hızlarında %50'lik bir artış olacaktır; %30'un altındaki artışlar patolojik olarak kabul edilir. Bu testle hipo- veya hipertansiyonun serebral etkileri araştırılabileceği gibi, karotis endarterektomi öncesi ameliyat gereksinimi hakkında objektif bilgiler elde edilebilir (102, 103).

2.3 İnme

2.3.1 Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü, inmeyi; “hızlı gelişen, serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı klinik bulgular olup, bu bulguların 24 saat veya daha uzun sürmesi veya ölümlle sonuçlanması” olarak tanımlamıştır (104). Bu tanıma göre, vasküler nedenler dışında görünür bir neden olmamalıdır. Tanım; serebral infarkt, primer intraserebral kanama ve subaraknoid kanamayı içermektedir (105).

Öncesinde, geçici iskemik ataklar (GİA); 24 saatten kısa süren semptomlarla giden, herhangi bir fokal serebral iskemi olarak tanımlanırken, son zamanlarda, dünya çapındaki birçok çalışmalarda, klasik olarak GİA olarak tanımlanan durumların %30-50'sinde, difüzyon ağırlıklı MRI'da beyin hasarı gösterilmiştir (106). 2002'de GİA için “beynin fokal rahatsızlığı ya da retinal iskemi ve 1 saatten kısa süren semptomlarla seyreden ama infarktla ilişkili hiçbir göstergenin olmadığı kısa bir fonksiyon bozukluğu epizodu” tanımı yapılmıştır (107). 24 saatten kısa süreli semptomları olan ancak nöro-görüntüleme infarkt söz konusu olan hastalar, GİA yerine inme olarak sınıflandırılmaktadır (108).

2.3.2 Epidemiyoloji

İnme, dünyada üçüncü ölüm nedeni, özürlülük/sakatlık yapmada birinci neden olup endüstrileşmiş toplumlarda hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli yer tutan bir hastalıktır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde kaybedilmekte, yaşayanların 1/3'ü de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedir. Böylece inme toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra erişkinlerde ilk sırada gelen malüliyet nedenidir (109,110).

Son on yılda yapılan altı büyük çalışmanın sonucuna göre yaşlara göre yıllık inme insidansı 55-64 yaşlarda 1.7-3.6/1000 kişi, 65-74 yaş arası 4.9-8.9/1000kişi, 75 yaştan sonra 13.5-17.9/1000 kişidir (109). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha düşüktür. 85 yaşa doğru bu fark azalmaktadır. İnme prevalansı yaşla birlikte artış gösterir. Olguların %75'i 65 yaş üzerindedir. Batı ülkelerinde inme prevalansı 8/1000, Japonyada ise 20/1000 olarak saptanmıştır. A.B.D.'de siyahlarda beyazlara göre inme riski erkeklerde 1.4, kadınlarda 2.7 kat daha yüksek bulunmuştur (109).

İnmelerin büyük bir kısmını iskemik inme alt grubu oluşturmaktadır. Bogousslavsky ve arkadaşlarının çalışmasına göre iskemik inme tüm inmelerin % 89'unu oluşturmaktadır. 44 Ülkemizde Ege inme veri tabanına göre iskemik inme tüm inmelerin % 77'sini oluşturmaktadır. Bu oranın %37'si ateroskleroza bağlı inme olarak bildirilmiştir (111).

2.3.3 Patofizyoloji

İnme hastasını tedavi etmek için, beyin kan akımı ve metabolizmasının nasıl sağlandığı, otoregülasyon mekanizmaları ve iskemik hasarlanmanın aşamaları iyi bilinmelidir.

İnsan beyni, istirahat halinde yaklaşık olarak vücuttaki oksijenin %20'sini, glukozun ise %25'ini tüketmektedir. Yine istirahat halindeki bir insanda global serebral kan akımı yaklaşık 50-55 ml/100 gr beyin dokusu/dakika'dır ve bu istirahattaki kalp debisinin % 15-20'sidir (112).

Serebral kan akımını (SKA) belirleyen faktörler, serebral vasküler yatağın kan akımına direnci, yani serebral vasküler rezistans (SVR) ve serebral vasküler

yataktaki net basınç gradiyenti olan serebral perfüzyon basıncıdır (SPB). SVR'ı nöroeffektör sınırlar, endotel hücrelerinin parakrin sekresyonu, dolaşan hormonal etki tarafından kontrol edilen küçük arter ve arteriyol çapı değişimleri belirler. SPB normal ve sabit olduğunda SKA değişiklikleri, SVR'daki bu değişimlerden kaynaklanır (113).

Otoregülasyon, serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmadan iki arteriyel kan basıncının belirli değerler arasında dalgalanmasına imkan veren düzenleyici bir mekanizmadır. Bu regülasyon primer olarak prekapiller rezistanstaki değişikliklerle sağlanır ve inme veya subaraknoid kanama gibi durumlarda kısmen ya da tamamen bozulur (114). Ayrıca, kan akımının yerel kontrolünde vasküler tonus üzerinde etkileri olan NO, prostoglandinler, adenozin, potasyum ve kalsiyum gibi katyonlar ve endotelin rolü önemlidir (113).

İskemi sırasında SPB'daki düşüş; SKA'da kademeli bir düşüşe yol açar. SKA, 20-25 ml/100 gr/dak değerine düşene kadar iskemi bulguları görülmez. SKA 10 ml/100 gr/dak altına düştüğünde; oksijen ve glukoz yetmezliği ile enerji yoksunluğu başlar, potasyumun hücre dışına çıkışı ve kalsiyumun hücre içine girişi ile nöronal depolarizasyon gerçekleşir. Bu depolarizasyon bir kez gerçekleştiğinde, SKA kısa süre içinde tekrar sağlanmazsa nöronlar ölürler (115). Oksijen ve glukoz düzeylerinde azalma, adenozin trifosfat (ATP) yapımında bozulmaya neden olur, anaerobik glikoliz tetiklenir ve laktik asidoz gelişir (116). Enerji ve iyon pompa yetmezliği ve geri alım mekanizmalarındaki bozuklukların sonucunda, ekstraselüler ortamda glutamat birikir, NMDA (N-metil D-aspartat) reseptörlerinin ve NMDA olmayan reseptörlerin aşırı uyarılmasına yol açar. Bu aşırı uyarılma ile hücre içine yüksek miktarda sodyum ve su girişi olup, dendritlerde şişme gerçekleşir, kalsiyum artışı ile fosfolipaz A2, kalpain, siklooksigenaz ve NO sentaz gibi kalsiyum bağımlı enzimler aktive olurlar. Bu aktivasyon sonucunda arasinoid asit metabolitleri, süperoksit ve NO gibi hücre ölümünde rol alan mediatörler oluşur (117). Serbest radikal oluşumu hücre ölümünü tetikler ve kalsiyumun ortamdaki uzaklaştırılmasını engelleyerek bir kısır döngü oluşturur (118). Özellikle toksik düzeylere gelen NO, eş zamanlı oluşan süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşturur ve bu reaktif oksijen radikalleri ile birlikte hücre içindeki protein, karbonhidrat, lipitler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücre içi zararı artırır. Ayrıca, kan beyin bariyerini

bozarak vazojenik ödeme neden olur, mikrodolaşımı bozup, lökositlerin iskemik dokuya geçişine yol açarak hasarı artırır.

İskemi sonrası ilk aktive olan hücreler, mikroglialar ve astrositlerdir. Mikroglialar aktive olunca şekil değiştirirler, fagositik özellikler kazanırlar ve sitokinler salarlar. İskemiden 4-6 saat sonra dolaşımdaki lökositler, adezyon molekülleri vasıtası ile beyin dokusuna göç ederler. Bu adezyon moleküllerinden en önemli rol oynayanlar; E ve P selektin, interselüler adezyon molekülü -1 (ICAM-1) ve integrinlerdir. Ayrıca ortama salınan interlökin 1 ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler, nötrofillerin beyne göçünü artırarak, kan beyin bariyerinin hasarında artışa sebep olurlar (119).

Kan akımındaki azalmanın, dolayısıyla iskeminin en belirgin olduğu bölge 'çekirdek' olarak adlandırılır. Burada kan akımı, bazal değerinin yaklaşık %16'sının altına düşmüştür (115). Çekirdek bölgesinin çevresinde ise kan akımı azalmasının daha az düzeyde olduğu 'iskemik penumbra' bölgesi mevcuttur. İskemik penumbra bölgesindeki hücreler, kollateral dolaşımdan sağlanan düşük düzeydeki perfüzyon sayesinde bazal ATP seviyelerini ve oksijen metabolizmalarını idame ettirebilmekte, hücre bütünlüklerini koruyabilmektedirler. Yine de elektriksel aktivitenin ve protein sentezinin baskılanması nedeni ile belirgin fonksiyonel bozukluk vardır. İskemik penumbra bölgesi enfarkta ilerleme riski yüksek, ancak rekanalizasyon/reperfüzyon ile potansiyel olarak geri döndürülebilir bir dokudur. İskemik penumbra varlığında rekanalizasyon tedavileri büyük önem taşımaktadır (120).

2.3.4 Risk Faktörleri

İnmede risk faktörlerinin belirlenmesi ve bunların ortadan kaldırılması koruyucu hekimlik açısından önem taşımaktadır. Risk faktörlerini azaltmak veya ortadan kaldırmak, inmenin önlenmesinde bir adım ve kişiler için bir bilinçlenmedir (109).

İskemik inmede başlıca risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (121).

1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

- a) İleri yaş
- c) Aile öyküsü
- b) Erkek cinsiyet

d) Irk (Çin, Japon ırk)

2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

a) Kesinleşmiş risk faktörleri

- 1- Hipertansiyon
- 2- DM, glikoz intoleransı
- 3- Kalp hastalığı
- 4- Hiperlipidemi
- 5- Sigara kullanımı
- 6- Orak hücreli anemi
- 7- Asemptomatik karotis stenozu
- 8- Geçici iskemik atak ve tanımlanmış inme

b) Kesinleşmemiş risk faktörleri

- 1- Alkol kullanımı
- 2- Hormon replasman tedavisi
- 3- Obezite
- 4- İlaç kullanımı ve bağımlılığı
- 5- Beslenme alışkanlıkları
- 6- İnflamasyon
- 7- Fiziksel inaktivite
- 8- Migren
- 9- Hiperhomosisteinemi
- 10- Fibrinojen yüksekliği
- 11- Hiperkoagulabilite

Yaş: İnme insidansı, ilerleyen yaş ile birlikte artış gösterir. İnme için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğu söylenebilir. İnme geçirenlerin yaklaşık %70'i 65 yaşın üzerindedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu riskin iki kat arttığı bildirilmiştir (121).

İrk: Siyah ırkta, Çinlilerde ve Japonlarda inme insidansı beyaz ırka göre daha yüksektir. İnme insidansında bu artış, bazı risk faktörlerinin o toplumda daha fazla olması ile açıklanamayacak kadar yüksek bulunmuştur (121).

Cinsiyet: İnme insidansı erkeklerde kadınlara göre 1.25 kez daha fazladır. Bununla birlikte kadınların yaşam süresi erkeklerden daha uzun olduğu için inme nedenli mutlak ölüm sayısı kadınlarda daha yüksektir (110).

Aile öyküsü: Burada benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler önemli rol oynamaktadır. Birinci derece akrabalarda inme öyküsünün varlığı inme riskini artırır. Monozigot ikizlerde inme riski dizigot ikizlere göre daha yüksektir. Yapılan araştırmalar tek bir genden ziyade birden fazla genin inmeye yatkınlık oluşturduğunu ve çevresel faktörlerle ilişkinin önemli olduğunu göstermektedir (121).

Arteriyel hipertansiyon: Hipertansiyon toplumda prevalansı yüksek olan önemli bir risk faktörüdür. Kronik hipertansiyon ve ateroskleroz büyük arter tıkanma veya embolizmini kolaylaştırır. Sistolik hipertansiyon, diastolik hipertansiyon ve kombine sistolik ve diastolik hipertansiyonun herbiri tüm inmeler için risk faktörüdür (122). Yapılan çalışmalar antihipertansiflerin tüm yaş gruplarında, her iki cinsiyette ve diyabetik hastalarda inme riskini azalttığını göstermiştir (122).

Diabetes mellitus, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı: Her birinin varlığı inme riskini artırır. Aterosklerotik hastalığı olanlarda DM varlığında, inme insidansı, DM olmayanlara göre iki kat daha yüksektir (122).

Kardiyak hastalık: İskemik inmelerin %20'si kardiyak embolizme bağlıdır. Gençlerde kriptojenik inmelerin %40'ında potansiyel kardiyak emboli kaynağı mevcuttur. Akut miyokard infarktüsü, özellikle ilk günler veya takip eden haftalarda, intrakardiyak mural trombus nedeniyle serebral emboliye neden olabilir. Atriyal fibrilasyon ile birlikte veya yalnız olarak mitral stenoz, infektif endokardit, interseptal anevrizma, patent foramen ovale, mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomyopatiiler gençlerde en sık embolijenik kalp hastalıklarıdır. Kardiyembolik inmelerin yaklaşık yarısı atriyal fibrilasyonlu olgularda ortaya çıkmaktadır. Atriyal fibrilasyon bağımsız olarak inme riskini 2-3 kat artırır (123). Orta yaş ve üzerinde sık görülen bir kardiyemboli sebebi miyokard infarktüsüdür.

Dislipidemi: Serum kolesterol ve LDL (low density lipoprotein) düzeyi yüksekliği iskemik inme için önemli bir risk faktörüdür. Ekstrakranial doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalar kolesterol seviyesi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği ve Hemoglobin-coA redüktaz inhibitörlerinin

(statinler) asemptomatik karotis aterosklerozunu azalttığı ve yavaşlattığı göstermiştir (109).

Geçici iskemik atak ve tamamlanmış inme: Sık tekrarlayan geçici iskemik ataklar yüksek inme riski taşır. Bir önceki inme, ikinci bir inme için tek başına bir risk faktörüdür (109).

Sigara: Sigara içilmesi, prevalansı oldukça yüksek olması (%25) nedeniyle önemli bir risk faktörü olup 1980'li yıllardan beridir yapılan çalışmalarda iskemik inme için relatif riski 1.8-6 olarak bulunmuştur (124). Sigara içmenin kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agregasyonunu, hematokriti ve kan vizikositesini artırdığı gösterilmiştir (109).

Asemptomatik karotis stenozu ve karotis üfürümü: Karotis üfürümü olanlarda yıllık inme insidansı %1-2 dir. İnme riski stenozun derecesinin artmasıyla yükselmektedir.

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçişli bir hastalık olan orak hücreli aneminin prevalansı düşük olmakla birlikte relatif riski 200-400 kat daha yüksektir. Bu hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı ise %11 dir (121). Olgularda sık kan transfüzyonu uygulanan grupta inme riski yılda %10'dan %1'e düşmektedir (125).

Alkol: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup bu risk profilinin iskemik inme için 'J' şeklinde olduğu kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda günde iki kadehe kadar alkol tüketiminin HDL kolesterol (high density lipoprotein) artışı, trombosit agregasyonunda azalma, fibrinojen azalması gibi mekanizmalarla iskemik inme riskini %23 oranında azalttığı bildirilmiştir (126). Fakat daha yüksek miktardaki alkol hipertansiyon, hiperkoagulabilite ve kardiyak aritmilerde artışa yol açarak iskemik ve hemorajik inme riskini artırır (126).

Yüksek homosistein düzeyi: Plazma homosistein düzeyinin 16 mikromol/L üzerindeki değerleri hiperhomosisteinemi olarak kabul edilmektedir. Homosistein protein oluşturmayan sülfidril grubu içeren bir aminoasit olup metiyonin metabolizmasında oluşmaktadır. Homosistein B12 ve B6 vitaminlerinin transsülfürasyon ve remetilasyon döngülerinin kesiştiği noktada bulunur. Bu vitaminlerin azaldığı durumlarda homosistein serum düzeyinde artma görülür. Hiperhomosisteineminin reaktif O₂ ürünleri oluşturarak veya direkt olarak endotelial düz kas hücre işlevini etkileyerek aterojenik süreci başlattığı

düşünülmektedir. Serum homosistein düzeyinde yükselme özellikle çocukluk çağında ve genç erişkinlerde inme için bilinen bir risk faktörüdür.

Obezite: Vücut kitle indeksinin (kilo/boyun karesinin) 30 kg/m² 'nin üzerinde olması ile karakterizedir. Hızlanmış ateroskleroza yol açan bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Obezitesi olan kişilerde hem hipertansiyon hem de DM daha sık görülür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda erkeklerde abdominal obezitenin, kadınlarda obezite ve kilo alımının inme için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir (109).

Hiperkoagülabl durumlar: Hiperkoagülabiliteye yol açan trombofililer (Protein C, S eksikliği, antitrombin 3 eksikliği, protrombin 20210 gen mutasyonu) öncelikle venöz trombozlara yol açmakla birlikte iskemik inmelere de neden olabilmektedir. Bir diğer hiperkoagülabilitenedeni olan antifosfolipid antikoru sendromunun da inme riski olup olmadığı tartışmalıdır. Son çalışmalarda tüm bu hiperkoagülabilitenedenen olabilen faktörlerin bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmesi kesinleştirilmemiş olup birincil inme korunmasına alınmaları konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (121).

Yüksek fibrinojen düzeyi: Serum fibrinojeni, diğer risk faktörleri ile birlikte aterogenezis sürecine ve arteriyel trombus oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Sigaranın bırakılması, egzersiz ve fibrat tedavisi plazma fibrinojen düzeyini düşüren; dolayısıyla da inme riskini azaltan girişimlerdir (109).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmekteyse de bu konuda yapılmış geniş epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir. Bu maddeler ani kan basıncı yükselmesi, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açarak etkilerini göstermektedirler (121).

Oral kontraseptif kullanımı: Son yıllarda kullanılan düşük estradiollü ve kombine preparatlarla yapılan çalışmalarda iskemik ve hemorajik inme riskinde hafif bir artış gözlenmiştir. Özellikle 35 yaşın üzerinde, sigara içen, migren ve hipertansiyonu bulunan ve ailede inme öyküsü olan kadınlara diğer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir (127).

Migren: Son yıllarda yapılan çalışmalarda migrenin iskemik inme için risk faktörü olduğu, auralı migrenlilerde bu oranın daha yüksek olduğu, 45 yaşından

büyük, sigara içen ve oral kontraseptif kullanan migrenli kadınlarda bu riskin daha da yüksek olduğu bildirilmiştir (126).

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığı bulunmuştur (128). Bu azalma diğer bilinen risk faktörlerinin (obezite, hipertansiyon, hiperglisemi), yanısıra HDL kolesterol (high density lipoprotein) seviyesinin artışına bağlı olabilir. Koruyucu fiziksel aktivitenin sıklığı ve süresi tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte 'National Institute of Health' tarafından her gün 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir (109).

Beslenme alışkanlıkları: Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ve balık tüketimi ile koroner arter hastalıkları arasında ilişki bulunmakla birlikte inme ile ilişkileri halen çelişkilidir. Yapılan çalışmalarda diyete C ve E vitaminleri eklenmesinin inme riskini düşürmediği ve en fazla sebze ve meyve tüketen grupta relatif inme riskinin daha düşük (0.69) olduğu bulunmuştur (129).

İnflamasyon: Aterosklerotik plağın oluşmaya başlaması, gelişmesi ve plağın aktivasyonunda inflamasyonun rolünün gösterilmesi ilgi çekici bir konu olmuştur. Enfeksiyona ikincil olarak hem sistemik; hem de direk arteriyel invazyon yolu ile aterosklerotik süreç başlayabilir. Aterosklerotik karotis plaklarında chlamydia pneumonia isimli bakterilerin bulunması yine plak destabilizasyonunda enfeksiyonun rolünü göstermektedir (121). İskemik inme geçirenlerde akut faz reaktanı olan C-reaktif protein ve serum amiloid-A düzeyi yüksek olarak bulunmaktadır. Bu bulgular inflamasyonun ateroskleroza hızlandırdığı ve uygun bir çevre hazırladığı görüşünü desteklemektedir.

2.4 OSAS ve İnme İlişkisi

OSAS'ın kardiyovasküler etkilerini araştıran araştırmacılar hastaların vasküler yapı ve fonksiyonda değişimler oluşturduğunu ve bu değişimlerin hipoksik bireylerde sıkça görüldüğünü öne sürmüşlerdir (130). Kalp için geçerli olan aynı mekanizmalar beyin damarları için de geçerli olduğundan bu tip teoriler OSAS üzerinde çalışan nöropsikologlar için de anlamlıdır. Hipoksi ani bir vazodilatasyona neden olur, bu da oksijenin gerekli dokulara dağılımı için koruyucu bir mekanizmadır. Araştırmacılar OSAS hastalarında bu koruyucu mekanizmanın çalışmadığını göstermişlerdir (131).

OSAS hastalarının hipoksemiye beklenen yanıtı vermemesinin olası bir nedeni şudur: Bu hastalar tek ve uzun bir hipoksi yerine tekrarlayan hipoksemilere maruz kalırlar (saatte 5'ten fazla). Çok şiddetli vakalarda oksijen desatürasyonlarının sayısı saatte 100'ü geçebilir. Bu da her bir epizotta yaklaşık 4 saniyede normal nefes alamama anlamına gelir. Bu tekrarlayan hipoksemik ataklara karşı gelişen cevabın koruyucu olup olmadığını tahmin etmek olanaksızdır. Ancak bu tekrarlayan ataklardan damar yapılarının bir miktar hasar aldığı söylenebilir. Apne araştırmacıları vaskülopatinin OSAS'ın direkt bir sonucu olabileceğini öne sürmektedirler (96). OSAS hastalarında görülen hipokseminin vaskülopatiyeye neden olabilecek bir takım otonomik, humoral ve nöroendokrin cevaplar ile sonuçlanabileceği belirtilmiştir. Periferik damarlardaki sempatik vazokonstriksiyon artışı, kan basıncı ve dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ile sonuçlanır ve bunların her ikisi de damarlar üzerinde negatif bir etki yaratır (132). Bir çalışmada CPAP'ın sempatik aktivite ve kan basıncı artışını önemli oranda azalttığı bulunmuştur (133).

Vaskülopatinin ikinci mekanizması pressör etki ile ilgilidir. Hipoksemi güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinde artışa neden olur. Endotelinin uzun süreli hipertansif etkileri vardır ve OSAS hastalarında artmışlar. Artmış vazokonstriksiyon kan basıncı üzerinde ani değişimler oluşturur, bu durum kronikleştiğinde ise kan damarlarında kalıcı hasar oluşturabilir. Damar hasarını açıklayan 3. mekanizma endotel disfonksiyonudur. Endotel hücreleri damar duvarlarını döşer ve hipoksemiye cevap olarak nitrik oksit üretirler. Nitrik oksit vazodilatör olarak görev yapar ve damarları yukarıda bahsedilen konstrüktör etkilere karşı korur. Bozulmuş endotel fonksiyonu hipertansiyon ve ateroskleroz ile karakterizedir. Uyku apneli kişilerin koruyucu nitrik oksit düzeyleri düşük olduğundan, vazodilatasyon daha az olmaktadır. Ortaya atılan diğer bir mekanizma ise artmış kan basıncı değişkenliği ile birlikte kardiyovasküler değişkenlikteki azalmadır. Kardiyovasküler sistem değişkenliğindeki düzensizlik kardiyovasküler disfonksiyon ve kalp hastalarına zemin hazırlayabilmektedir. OSAS hastalarındaki tüm bu olayların kan damarlarının yapısı ve fonksiyonu üzerinde derin ve uzun süreli etkilerinin olduğu düşünülmektedir (96). Küçük damarlar hipertansiyon ve vaskülopati mekanizmalarına genel olarak daha duyarlıdır. Son zamanlarda elde edilen veriler apne şiddeti ile beyindeki küçük damar iskemik hastaları arasında bir bağlantı

olduğuna işaret etmektedir (134) . Uyku apneli kişilerdeki serebral metabolizma ilk kez Kamba ve ark. tarafından araştırılmıştır. Bu araştırmacılar Manyetik Rezonans Spektroskopiyi kullanmışlar ve beyaz cevherdeki serebral metabolizmanın orta ve şiddetli uyku apneli hastalarda hafif apneli kişilere kıyasla daha az olduğunu göstermişlerdir. Takip eden başka bir çalışmada Kamba ve ark. gözlemlenen metabolik değişimin serebral beyaz cevhere özgü olduğu ve kortekste görülmediğini ve bu ilişkinin yaştan bağımsız olduğunu göstermişlerdir (135, 136).

Bu bulgulara benzer olarak bir başka çalışmada subkortikal beyaz cevher hiperintensitelerinin şiddeti ile hipoksemi düzeyi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Subkortikal gri cevher ve derin beyaz cevherde bu hiperintensitelerin varlığı, hipoperfüzyonun daha yaygın olduğu bu alanlardaki endotel hasarına işaret eder (134).

Birçok OSAS hastasında aşıkâr serebrovasküler hastalık bulunmaz, ancak yaş ve obezite gibi bilinen diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak bu hastalarda serebrovasküler hastalık riski artmaktadır (132).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na 01.05.2015-31.12.2015 tarihleri arasında başvuran ve polisomnografik inceleme sonucu OSAS tanısı olan, American Academy of Sleep Medicine (AASM) uluslararası sınıflamasına göre hafif, orta veya ağır OSAS olarak evrelendirilen hastalar ile çalışılmıştır.

Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28 Mayıs 2015 tarihli yazı ve 07 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmaya 18 yaş üstü, geçirilmiş serebrovasküler hastalığı olmayan OSAS hastaları dahil edilmiştir. Hafif derece OSAS tanılı hastalar sağlıklı bireyler ile birlikte kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların ayrıntılı anamnezleri, öz ve soy geçmiş bilgileri alınıp, vasküler risk faktörleri (HT, DM, sigara kullanımı gibi) özellikle sorgulanmıştır. OSAS ile birlikte sık görülebilen, komorbidite oluşturan hastalıkların varlığı (üst solunum yolu patolojileri, endokrin bozukluklar, akciğer hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar gibi) özellikle sorgulanarak kayıt edilmiştir. Fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Ek olarak ağırlık ve boy ölçümü yapılarak beden kitle indeksi, ağırlık/boy² (kg/m²) hesaplanmıştır. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler çalışılmıştır.

Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip onam alınmıştır.

İlk olarak, kriterlere uygun tüm hastalara Nöroloji Anabilim Dalı'nda var olan USG laboratuvarında ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi yapılarak, serebral reaktiviteyi etkileyen damar hastalığı olup olmadığı bakılmıştır. Karotis darlığı gibi serebral otoregulasyonu etkileyecek damarsal patolojisi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olgulara TCD ile nefes tutma testi uygulanmıştır. TCD incelemesi sonrası 3.- 6. ve 9. ay kontrolleri ile inme geçirip geçirmediği telefon görüşmesi yapılarak öğrenilmiş ve herhangi bir inme belirtisi olup olmadığı sorgulanmıştır.

3.2 Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların ekstrakraniyal Doppler ultrasonografi ile TCD ölçümleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nörosonoloji Ünitesi'nde Prof. Dr. Nevzat Uzuner tarafından yapılmıştır.

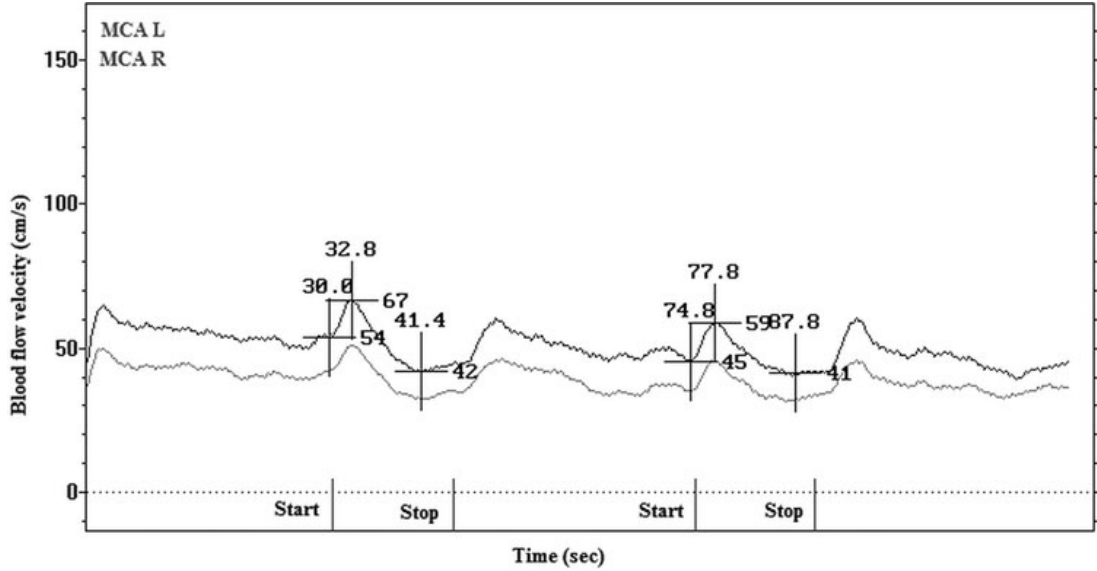
Ekstrakraniyal incelemede internal karotis arter intimamedia kalınlıkları (intimamedia thickness,IMT) ölçülmüştür. Ek olarak plak varlığı ve plak saptandıysa kalınlığı incelenmiştir.

TCD ile nefes tutma testi uygulanan hastalar yatar pozisyonda ve belirlenen ölçütlere uygun olarak Transkranial Doppler (Multidop X4/CD8, DWL Electronische Systeme GmbH, Sipplingen) ile incelenmiştir.

Yapılan işlem için elastik kafa bandı ile 2MHz'lik TCD probaları iki taraflı temporal kemik üzerine yerleştirilerek, temporal kemik üzerinden (güç=100 sample, volüm=13, gain=8) 50-60 milimetre derinlikte her iki MCA' nın birinci parçası (M1) bulunarak ve probalar sabitlenmiştir. Ardından nefes tutma testine geçilmiştir. Problar yerinde iken, hastanın 30 saniye süreyle normal nefes alması ve ardından nefes verip, nefesini 15 saniye süre kadar tutması istenmiştir. Bu işlem 30 saniye dinlenme periodundan sonra tekrarlanmıştır.

Sağ ve sol taraf için ölçümler eş zamanlı kayıt sistemi ile gerçekleştirilmiştir.

Teste başlangıç kan akım hızı ve zamanı, maksimum kan akım hızı ve maksimum kan akım hızına ulaşma zamanı, minimum kan akım hızı ve minimum kan akım hızına ulaşma zamanı değerlendirmeye alınmıştır (137).



Şekil 3.1. İlk kaydedilen hız nefes tutma başında (30 sn'de 54 cm / s) bazal değerdir.

Bir sonraki nefes tutma sırasında maksimum hızı (32.8 sn'de 67 cm / s) 'dir.

Üçüncüsü ise nefes tutma sırasında minimum hızı (41.4 s 42 cm / s)'dır. Sağ ve sol taraf ölçümleri eş zamanlıdır.

Reaktivite göreceli kan akım hızı değişimi şeklinde hesaplanmıştır. (Reaktivite= $(100 \cdot (V_{max} - V_{min}) / V_{min}) / \text{zaman}$) (1).

3.3 İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bioistatistik Anabilim Dalı tarafından 'SPSS for Windows 21' programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde oran (yüzde), nicel değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma veya ortanca (medyan, p50), 25'inci ve 75'inci yüzdeler (p25, p75) değeri verilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arası farklılık incelemesinde 'Chi-square' testi uygulanmıştır. Ölçümsel değişkenler için normal dağılıma sahip olan iki grup için 'Bağımsız-T testi', üç grup için 'Anova' testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için ise 'Kruskal-Wallis' testi uygulanarak gruplar arası ölçümler karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için ($p < 0,05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'na 01.05.2015-31.12.2015 tarihleri arasında başvuran 9 sağlıklı, 141 OSAS tanılı olgu ile yapılmıştır. Olguların 20'si hafif, 51'i orta, 70'i ağır derecede OSAS hastası idi. Sağlıklı olgular ile hafif derecede OSAS tanılı olgular kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu 13 kadın ve 16 erkek olarak toplam 29 olgudan oluşmuştur. Hasta grubunda ise 33 kadın, 88 erkek olmak üzere toplam 121 olgu mevcuttu. OSAS hastaları orta ve ağır derece olarak iki grupta incelendi. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Demografik Bilgiler

		Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Cinsiyet	Erkek	16 (%55,2)	34 (%66,7)	54 (%77,1)	0,09
	Kadın	13 (%44,8)	17 (%33,3)	16 (%22,9)	

Chi-Square Test,

Yaş ortalamaları her üç grup için benzer olup anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Boy ölçümü ortalama değerleri benzer olup gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Kilo ortalama değerleri kontrol grubu için 80,0 kg, orta derecede OSAS için 85,0 kg, ağır derecede OSAS için 87,5 kg'dır. Gruplar arası dağılıma bakıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,032$).

Beden kitle indeksi (BKI) ortalama değerleri kontrol ve OSAS grubunda karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmaktadır. BKI ortalama değerleri kontrol grubunda $27,0 \text{ kg/m}^2$, orta OSAS $29,3 \text{ kg/m}^2$, ağır OSAS $31,1 \text{ kg/m}^2$ olarak bulunmuştur. Hasta grubun BKI ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,004$).

Kontrol ve hasta grubunda vasküler risk faktörü olan diyabetes mellitus ve hiperlipidemi varlığının araştırılması için açlık glukoz, trigliserid, high-density

lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), total kolesterol değerleri çalışıldı. Ortalama değerler her bir grup için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.2’de verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Sağ ve sol internal karotis intima-media kalınlık ölçümlerinde her üç grup arası anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.2. Risk Faktörleri

	Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Glukoz (mg/dL)	90,0 (83,5-104,5)	93,0 (85,0-100,0)	96,0 (86,5-115,7)	0,28
Trigliserid (mg/dL)	142,5 (99,7-294,5)	146,0 (98,5-188,5)	181,0 (130,0-259,2)	0,17
IMT (sağ taraf)	0,7 (0,6-0,8)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,9)	0,34
IMT (sol taraf)	0,7 (0,6-0,9)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,9)	0,28
HDL (mg/dL)	42,5 (31,0-58,2)	45,0 (40,0-55,7)	42,0 (35,0-54,5)	0,27
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,0 (24,1-30,5)	29,3 (26,4-33,0)	31,1 (26,6-34,5)	0,004
Kilo (kg)	80,0 (67,5-91,5)	85,0 (73,0-95,0)	87,5 (78,0-100,0)	0,032
*Boy (cm)	169,0 ± 9,5	168,2 ± 7,9	169,3 ± 8,9	0,78
*LDL (mg/dL)	136,0 ± 35,7	142,8 ± 34,0	138,4 ± 33,8	0,73
*Total Kolesterol (mg/dL)	202,5 ± 30,0	207,9 ± 38,1	202,8 ± 37,4	0,76
*Yaş	46,7 ± 10,1	46,8 ± 9,5	50,5 ± 10,1	0,07

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25,p75) şeklindedir.

Anova*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

OSAS tanılı hastalarda komorbidite oluşturabilecek, toplumda görece daha sık görülen hastalıkların varlığı sorgulandı. Kontrol, orta derecede ve ağır derecede OSAS grupları ayrı ayrı incelendi. Hipertansiyon, atriyal fibrilasyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi, sigara kullanımı, KOAH, üst solunum yolu patolojileri açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Yapılan ölçümlerde kontrol hastalarında ekstrakraniyal arterlerde plak saptanmadı. Orta derecede OSAS tanılı hastaların 1’inde, ağır derecede OSAS tanılı hastaların ise 8’inde ekstrakraniyal arterlerde plak saptandı. Ekstrakraniyal arterlerde plak varlığının, OSAS varlığı ve derecesi ile anlamlı olarak arttığı görüldü. ($p=0,036$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Komorbid Durumlar

	Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Hipertansiyon	2/29	11/51	20/70	0,06
Atriyal Fibrilasyon	0/29	0/51	1/70	1,00
Hiperlipidemi	1/29	4/51	8/70	0,41
Diyabetes Mellitus	2/29	5/51	10/70	0,52
Hipotiroidi	0/29	1/51	3/70	0,55
Ekstrakraniyal Arterlerde Plak Varlığı	0/29	1/51	8/70	0,036
Septum Operasyonu	0/29	2/51	2/70	0,70
Uvula Operasyonu	0/29	1/51	3/70	0,55
Smoking	5/29	11/51	23/70	0,18
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	0/29	0/51	4/70	0,81

Chi-Square Test,

Çalışmaya dahil edilen 150 olgunun 15'i 3., 6. veya 9. ay kontrollerindeki takipsizlik nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubundaki 7, orta OSAS grubundaki 8, ağır OSAS grubundaki 9 bireye akustik pencere yetersiz olduğu için TCD ile ölçüm yapılamadı. Ağır OSAS tanılı bir hasta da ekstrakraniyal arterde darlık saptandığı için çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubunda 19, orta OSAS grubunda 35, ağır OSAS grubunda 56 hasta ile çalışmaya devam edildi. Kontrol grubu 6'sı sağlıklı, 13'ü hafif OSAS tanılı bireylerden oluşmaktadır. TCD ölçümleri ile 3.,6.-9. ay takipleri yapılabilen bu 110 hastanın demografik verileri, risk faktörleri ve komorbid durumlarını ayrıca kendi içinde tekrar değerlendirdik.

Kontrol grubu 10 (%52,6) kadın ve 9 (%47,4) erkek , orta OSAS grubu 9 (%25,7) kadın ve 26 (%74,3) erkek, ağır OSAS grubu 13 (%23,2) kadın ve 43 (%76,8) erkekten oluşmuştur. Hasta grubunda toplamda 22 kadın, 69 erkek olmak üzere toplam 91 olgu vardır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Demografik Bilgiler

		Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Cinsiyet	Erkek	9 (%47,4)	26 (%74,3)	43 (%76,8)	0,04
	Kadın	10 (%52,6)	9 (%25,7)	13 (%23,2)	

Chi-Square Test,

Yaş ortalamaları kontrol grubunda $46,2 \pm 9,2$, orta OSAS grubunda $43,9 \pm 8,8$, ağır OSAS grubunda $50,2 \pm 8,5$ olarak bulunmuş olup gruplar arası anlamlı farklılık izlendi ($p=0,004$) (Tablo 4.5). Post-Hoc test ile gruplar arası analiz yapıldığında farklılığın kontrol-orta OSAS ve kontrol-ağır OSAS grupları arasında olduğu görüldü ($p=0,004$).

Boy ve kilo ölçümü ortalama değerleri ve hesaplanan beden kitle indeksi ortalama değerleri gruplar arası benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Çalışılan açlık glukoz, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol ortalama değerleri her bir grup için ayrı ayrı hesaplanıp Tablo 4.5'te verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma yapıldığında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

İnternal karotis intimamedia kalınlık ölçümleri karşılaştırıldığında hasta grupta kontrol grubuna göre sağ taraf IMT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik izlendi ($p=0,034$). Sol taraf IMT değerlerinde ise belirgin farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.5. Risk Faktörleri

	Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Glukoz (mg/dL)	93,0 (88,0-103,0)	95,0 (85,0-103,0)	96,0 (89,0-115,2)	0,44
Trigliserid (mg/dL)	136,0 (99,0-248,0)	142,0 (101,5-237,0)	175,0 (130,0-273,5)	0,22
IMT (sağ taraf)	0,8 (0,6-0,9)	0,6 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,8)	0,034
IMT (sol taraf)	0,8 (0,6-0,9)	0,7 (0,5-0,8)	0,7 (0,6-0,9)	0,23
HDL (mg/dL)	46,0 (35,5-62,5)	45,0 (38,0-50,0)	44,0 (35,0-55,0)	0,78
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	27,7 (23,0-31,2)	28,7 (26,7-31,2)	31,2 (26,0-35,5)	0,88
Kilo (kg)	78,0 (66,0-99,0)	85,0 (75,0-98,0)	87,0 (77,0-100,0)	0,13
*Boy (cm)	167,7 ± 8,3	170,2 ± 7,9	169,1 ± 8,9	0,58
*LDL (mg/dL)	134,4 ± 25,5	143,2 ± 31,9	138,5 ± 34,1	0,65
*Total Kolesterol (mg/dL)	207,3 ± 26,5	207,9 ± 36,9	204,8 ± 37,8	0,92
*Yaş	46,2 ± 9,2	43,9 ± 8,8	50,2 ± 8,5	0,004

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Anova*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

OSAS tanılı hastalarda komorbidite oluşturabilecek, toplumda görece daha sık görülen hastalıkların varlığı sorgulandı. Kontrol, orta derecede ve ağır derecede OSAS grupları ayrı ayrı incelendi. Hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipotiroidi, sigara kullanımı, KOAH, üst solunum yolu patolojileri açısından gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 4.6).

Atriyal fibrilasyon hiçbir olguda saptanmadı.

Yapılan ölçümlerde kontrol ve orta derecede OSAS hastalarında ekstrakraniyal arterlerde plak saptanmadı. Ağır derecede OSAS tanılı hastaların 4'ünde ekstrakraniyal arterlerde plak saptandı. Gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi. (p>0,05) (Tablo 4.6). Plak saptanan hastaların toplam plak alanları da tarafımızca hesaplandı ancak yeterli sayı elde edilemediği için istatistiksel analiz yapılamadı.

Tablo 4.6. Komorbid Durumlar

	Kontrol	Orta Derecede OSAS	Ağır Derecede OSAS	P değeri
Hipertansiyon	2/19	7/35	15/56	0,32
Hiperlipidemi	1/19	3/35	6/56	0,91
Diabetes Mellitus	2/19	2/35	7/56	0,63
Hipotiroidi	0/19	0/35	2/56	0,49
Ekstrakraniyal Arterlerde Plak Varlığı	0/19	0/35	4/56	0,13
Septum Operasyonu	0/19	2/35	2/56	0,72
Uvula Operasyonu	0/19	1/35	2/56	0,82
Smoking	2/19	9/35	17/56	0,23
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	0/19	0/35	4/56	0,13

Chi-Square Test,

Nefes tutma testi 110 bireye yapıldı. TCD ile sağ ve sol taraf ölçümleri eş zamanlı yapıldı. Nefes tutma testi 30 sn'lik dinlenme periyodları ile iki kez tekrarlandı. İstatistiksel değerlendirmeler yapılırken birinci ve ikinci testlerin ortalama değerleri kullanıldı. İlk olarak olgular kontrol ve OSAS olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmeler yapıldı. Kontrol grubunda 6 sağlıklı ve 13 hafif OSAS hastası, OSAS grubunda 35 orta ve 56 ağır OSAS hastası yer aldı.

Nefes tutma testi sırasında ilk olarak başlangıç kan akım hızı ve başlangıç zamanı, maksimum kan akım hızı ve maksimum kan akım hızına ulaşma zamanı, minimum kan akım hızı ve minimum kan akım hızına ulaşma zamanı değerlendirildi. Sağ ve sol taraf nefes tutma testi TCD ölçümleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol ve hasta grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.7, Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri

	Kontrol (n=19)	OSAS (n=91)	P değeri
Başlangıç Kan Akım Hızı	49,5 (45,0-64,5)	45,0 (39,0-54,0)	0,30
Başlangıç Zamanı	62,9 (56,4-67,2)	61,6 (57,5-66,2)	0,77
Maksimum Kan Akım Hızı	76,5 (58,5-85,5)	63,5 (53,0-75,5)	0,15
Maksimum Kan Akım Hızı Zamanı	75,6 (68,1-77,0)	73,0 (67,4-76,5)	0,66
Minimum Kan Akım Hızı	48,5 (41,0-60,0)	44,0 (36,0-49,5)	0,29
*Minimum Kan Akım Hızı Zamanı	85,1 ± 10,4	82,7 ± 8,3	0,28

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Bağımsız T-testi*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

Tablo 4.8. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Transkranial Doppler Ölçümleri

	Kontrol (n=19)	OSAS (n=91)	P değeri
Başlangıç Kan Akım Hızı	48,5 (40,5-66,0)	45,5 (40,5-53,5)	0,64
*Başlangıç Zamanı	60,2 ± 7,2	61,5 ± 6,5	0,43
Maksimum Kan Akım Hızı	73,0 (60,0-90,5)	62,5 (55,0-74,5)	0,20
Maksimum Kan Akım Hızı Zamanı	75,2 (64,7-77,0)	72,6 (66,9-76,4)	0,77
Minimum Kan Akım Hızı	42,0 (36,5-60,5)	43,5 (36-49,5)	0,77
*Minimum Kan Akım Hızı Zamanı	83,5 ± 11,0	82,3 ± 8,7	0,62

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Bağımsız T-testi*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

TCD ölçümleri ile elde edilen bazal veriler artış ve azalış reaktivitesi, reaktivite zamanı ve reaktivite indeksinin hesaplanmasında kullanıldı. Sağ taraf için ölçümler Tablo 4.9'da verilmiştir. Kontrol grubuna göre OSAS hastalarında nefes tutma testi sırasında artış reaktivitesi anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,051$). Normale dönme zamanı da OSAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kısa bulundu ($p=0,048$). Artış reaktivite zamanı ve indeksi, iniş reaktivitesi (normale dönme) ve indeksi her iki grupta benzer olup anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.9. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri

	Kontrol (n=19)	OSAS (n=91)	P değeri
ARTIŞ			
*Reaktivite (%)	45,5 ± 15,2	39,7 ± 11,0	0,051
Reaktivite zamanı (sn)	11,0 (10,0-13,3)	9,5 (7,9-11,2)	0,09
Reaktivite indeksi (%/sn)	4,6 (3,2-6,0)	4,3 (3,1-5,7)	0,97
AZALIŞ			
Normale Dönme (%)	49,4 (38,9-59,4)	44,4 (34,8-55,8)	0,18
*Normale Dönme zamanı (sn)	12,6 ± 3,4	11,1 ± 2,8	0,048
Normale Dönme indeksi (%/sn)	4,6 (3,0-6,1)	4,6 (3,2-6,1)	0,71

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Bağımsız T-testi*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

Sol taraf nefes tutma testi reaktivite verileri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. OSAS hastalarında kontrol grubuna göre nefes tutma testi sırasında artış reaktivitesi anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,036$). Artış reaktivite zamanı ve indeksi, azalış reaktivitesi (normale dönme), zamanı ve indeksi her iki grupta benzer olup anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.10. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri

	Kontrol (n=19)	OSAS (n=91)	P değeri
ARTIŞ			
*Reaktivite (%)	44,7 ± 15,1	38,3 ± 11,1	0,036
Reaktivite zamanı (sn)	12,0 (8,3-13,4)	9,8 (7,9-11,3)	0,11
Reaktivite indeksi (%/sn)	4,1 (3,1-5,5)	4,0 (3,1-5,6)	0,99
AZALIŞ			
Normale Dönme (%)	52,8 (43,5-64,6)	45,7 (33,0-56,3)	0,09
Normalizasyon zamanı (sn)	12,8 (8,0-15,5)	10,2 (9,0-13,0)	0,46
Normalizasyon indeksi (%/sn)	4,7 (3,3-9,4)	4,4 (3,2-6,5)	0,70

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Bağımsız T-testi*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

Nefes tutma testinde elde edilen bazal hız ve zaman ölçümleri, bu veriler üzerinden hesaplanarak elde edilen reaktivite verileri OSAS hastaları orta ve ağır olmak üzere iki gruba ayrılarak tekrar değerlendirildi.

Sağ ve sol taraf nefes tutma testi TCD ölçümleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde kontrol, orta derecede OSAS ve ağır derecede OSAS grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.11, Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Transkranyal Doppler Ölçümleri

	Kontrol (n=19)	Orta Derecede OSAS (n=35)	Ağır Derecede OSAS (n=56)	P değeri
Başlangıç Kan Akım Hızı	49,5 (45,0-64,5)	42,0 (38,5-56,0)	45,7 (39,1-51,2)	0,30
Başlangıç Zamanı	62,9 (56,4-67,2)	60,8 (57,2-65,8)	62,3 (57,5-67,0)	0,77
Maksimum Kan Akım Hızı	76,5 (58,5-85,5)	61,0 (52,0-77,0)	64,2 (54,2-74,2)	0,15
Maksimum Kan Akım Hızı Zamanı	75,6 (68,1-77,0)	72,9 (64,4-76,6)	73,0 (67,8-76,5)	0,66
Minimum Kan Akım Hızı	48,5 (41,0-60,0)	44,5 (35,5-56,0)	43,2 (37,1-48,6)	0,49
Minimum Kan Akım Hızı Zamanı	88,4 (76,0-92,0)	83,4 (74,0-88,6)	82,4 (80,4-89,1)	0,28

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Tablo 4.12. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Transkranyal Doppler Ölçümleri

	Kontrol (n=19)	Orta Derecede OSAS (n=35)	Ağır Derecede OSAS (n=56)	P değeri
Başlangıç Kan Akım Hızı	48,5 (40,5-66,0)	45,5 (37,0-56,0)	45,5 (41,0-51,9)	0,64
*Başlangıç Zamanı	60,2 ± 7,2	60,6 ± 6,6	62,1 ± 6,4	0,42
Maksimum Kan Akım Hızı	73,0 (60,0-90,5)	62,5 (53,0-77,0)	62,7 (55,1-74,5)	0,20
Maksimum Kan Akım Hızı Zamanı	75,2 (64,7-77,0)	71,4 (64,4-76,5)	72,8 (67,7-76,3)	0,77
Minimum Kan Akım Hızı	42,0 (36,5-60,5)	45,6 (35,5-52,5)	43,2 (38,1-48,7)	0,77
Minimum Kan Akım Hızı Zamanı	86,6 (73,3-91,0)	83,4 (73,5-88,5)	82,3 (79,3-88,7)	0,53

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Anova*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

Sağ ve sol taraf için artış ve azalış reaktivite, reaktivite zamanı, reaktivite indeksi üç grup üzerinden incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13, Tablo 4.14).

Tablo 4.13. Sağ Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri

	Kontrol (n=19)	Orta Derecede OSAS (n=35)	Ağır Derecede OSAS (n=56)	P değeri
ARTIŞ				
*Reaktivite (%)	45,5 ± 15,2	39,5 ± 11,9	39,7 ± 10,5	0,15
Reaktivite zamanı (sn)	11,0 (10,0-13,3)	9,0 (7,3-12,2)	9,9 (8,1-11,1)	0,90
Reaktivite indeksi (%/sn)	4,6 (3,2-6,0)	4,4 (2,9-6,4)	4,0 (3,1-5,6)	0,97
AZALIŞ				
Normale Dönme (%)	49,4 (38,9-59,4)	42,5 (30,6-53,4)	44,8 (37,8-59,1)	0,18
*Normale Dönme zamanı (sn)	12,6 ± 3,4	11,0 ± 3,0	11,1 ± 2,8	0,14
Normale Dönme indeksi (%/sn)	4,6 (3,0-6,1)	4,4 (2,9-5,9)	4,7 (3,4-6,2)	0,71

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Anova*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

Tablo 4.14. Sol Taraf Nefes Tutma Testi Reaktivite Verileri

	Kontrol (n=19)	Orta Derecede OSAS (n=35)	Ağır Derecede OSAS (n=56)	P değeri
ARTIŞ				
*Reaktivite (%)	44,7 ± 15,2	38,6 ± 12,7	38,2 ± 11,1	0,11
*Reaktivite zamanı (sn)	11,4 ± 3,4	10,2 ± 3,6	9,6 ± 2,8	0,11
Reaktivite indeksi (%/sn)	4,1 (3,1-5,5)	4,0 (2,8-6,0)	3,9 (3,2-5,5)	0,99
AZALIŞ				
*Normale Dönme (%)	52,5 ± 13,5	43,5 ± 15,7	47,5 ± 16,7	0,14
Normalizasyon zamanı (sn)	12,8 (8,0- 15,5)	10,0 (8,5- 13,0)	10,5 (9,1-12,9)	0,46
Normalizasyon indeksi (%/sn)	4,7 (3,3-9,4)	4,4 (2,8-5,6)	4,3 (3,2-6,6)	0,70

Kruskall-Wallis, Değerlerler medyan (p25-p75) şeklindedir.

Anova*, Değerlerler ortalama ± Standart Sapma şeklindedir.

5. TARTIŞMA

Uyku basit bir dinlenme değildir. Aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur. Uygunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevleri henüz tam olarak belirlenememiştir (138).

Uyku bozuklukları hakkında bilgilerimiz yapılan çalışmalar ile giderek artmaktadır. Uyku bozuklukları içinde en sık görülen OSAS önemli bir halk sağlığı sorunudur. OSAS hastalarının gelişmiş ülkelerde bile önemli bir kısmı tanı almamış ve tedavisizdir (139).

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) hazırladığı, uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD-2) göre OSAS 'Uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur.' şeklinde tanımlanmıştır (140).

OSAS prevalansı Young ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak saptanmıştır. Ülkemizde Köktürk ve ark.ları tarafından yapılan bir çalışmaya göre OSAS prevalansı % 0.9-1.9 olarak tespit edilmiştir (6).

OSAS'da tekrarlayan apne ve hipopne atakları hipoksi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Sık tekrarlayan apne ve arousaller otonom sistem aktivasyonuna neden olarak yeniden düzenlemelere sebep olurlar. Ortaya çıkan değişiklikler ise hemodinamik sistemde önemli değişikliklere yol açarak organizmanın tüm sistemlerini etkileyebilecek komplikasyonlara yani kardiyovasküler, nörovasküler, metabolik bozukluklara yol açabilirler. Sonuç olarak bu durum önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır. OSAS'da bu komplikasyonlar halen tam olarak aydınlatılamamış olan çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (141).

Bazı risk faktörleri fizyopatolojik durumları kolaylaştırarak OSAS'a olan eğilimi arttırır. Yaş, cinsiyet, obezite, sigara kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar ileri sürülen başlıca risk faktörleridir (142).

Çalışmamız 78 erkek, 32 kadın olmak üzere 110 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubunda 9 erkek 10 kadın, orta OSAS grubunda 26 erkek 9 kadın, ağır OSAS grubunda 43 erkek 13 kadın hasta bulunmaktadır. Çalışmamızda cinsiyet dağılımı eşit olmayıp erkek populasyon sayısı fazladır. Yapılan çalışmalarda

OSAS'ın kadın/erkek oranı 1/3 olarak bulunmuştur (38). Young ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise prevelans kadınlarda %9, erkeklerde %24 olarak bulunmuştur (39). Bu açıdan çalışma grubumuz hastalığın toplumdaki cinsiyet dağılımını yansıtmaktadır.

Yaş ortalamaları kontrol grubunda $46,2 \pm 9,2$, orta OSAS grubunda $43,9 \pm 8,8$, ağır OSAS grubunda $50,2 \pm 8,5$ olarak bulundu. Kontrol grubu ile orta OSAS ve ağır OSAS grupları arasında yaş ortalaması dağılımında farklılık izlendi. Yaşla beraber uyku ilişkili solunumsal hastalık prevelansının arttığı görülmektedir (143). Yaşla beraber farinks etrafında yağ depolanması, sistemik yağ depolanmasından bağımsız olarak artmaktadır. Aynı şekilde üst solunum yolları refleksleri (genioglossus negatif basınç refleksi) yaşla birlikte bozulmaktadır ve akciğer kompliyansı yaşla beraber artmaktadır (144). Özellikle ağır OSAS hasta grubunun yaş ortalamasının ileri olması mevcut fizyopatoloji ile açıklanabilir.

Çalışma grubumuzun boy ve kilo ölçümlerinde gruplar arası anlamlı farklılık izlenmemekle birlikte obezite OSAS fizyopatolojisinde önemli bir yer tutmaktadır (43). Obeziteyi, vücut yağlarının artışı olarak tanımladığımızda, obezitenin sağlık üzerine oluşturduğu risklerden en önemi belirleyici faktör, yağın vücuttaki dağılımıdır. Erkek tipi obezite genellikle merkezi nitelikte olup karın ve boyun bölgesinde yoğunlaşan yağlanma ile tanımlanır. Kadın tipi obezitede ise kalça çevresinde yağlanma ön plandadır. Çok sayıda çalışma android yağlanma paterninin, boyun ve abdominal organlar çevresinde olup daha çok komplikasyona neden olduğunu göstermektedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, OSAS, Tip 2 diabetes mellitus, inme, çeşitli kas-kemik, karaciğer, mesane hastalıkları obezite ile ilişkilendirilmektedir (145,146). Merkezi obezite üst solunum yolu açıklığını ve solunum paternini etkileyerek, OSAS eğilimini arttırmaktadır (5,40).

Obezitenin derecesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan en yaygın parametre beden kitle indeksidir. National Center of Health Statistics, BKİ'ni 18,5-24,9 normal, 25,0-29,9 kilolu, >30,0 obez olarak tanımlamıştır (147).

BKİ: Vücut Ağırlığı (kg) / Boy Uzunluğunun Karesi (m²)

Hoffstein ve ark. çalışmalarında apnesi olan hastalarda apne olmayan hastalara göre BKİ ve boyun çevresi değerlerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır (148). Öğretmenoğlu ve ark. da BKİ, vücut yağ kitlesi ve vücut yağı yüzdesini AHI

ile en çok ilişkili olan değerler olarak bulmuşlardır (149). Güven SF ve ark. nın yaptığı bir çalışmada OSAS'lı 67 olgudan, hafif OSAS'lıların %69'unun , orta ve şiddetli OSAS'lıların %77'sinin obez olduğu saptanmıştır (150). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubunda BKİ 27,7, orta OSAS grubunda 28,7, ağır OSAS grubunda 31,2 olarak bulundu. Benzer çalışmalarda olduğu gibi OSAS şiddetindeki artış ile BKİ arasında korelasyon olduğu izlendi. Yapılan çalışmalarda OSAS hastalarında serbrovasküler reaktivite oranlarındaki düşüşün BKİ'den bağımsız olduğu saptanmıştır (14). Bununla birlikte kardiyovasküler risk faktörleri olmayan genç erişkinlerde artmış BKİ'nin, serebrovasküler hemodinamikler üzerinde olası bir negatif etkisi olabileceğini düşündüren çalışmalar vardır (151).

OSAS'ın hipertansiyon, hiperlipidemi, KOAH, başta DM olmak üzere hipotiroidi gibi çeşitli endokrinolojik hastalıklar ve inme ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (152,153). OSAS yüksek açlık kan şekeri, düşük HDL ve yüksek trigliserid, LDL seviyeleri ile ilişkilidir. İnsan ve hayvan deneylerinde OSAS hastalarında TNF-alfa, IL-6 ve insülin rezistansının arttığı aynı zamanda aterosklerotik dislipidemi gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir (154,155). Biz de hastalarımızda açlık glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL değerlerini çalıştık. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiş olsa da ağır OSAS grubunda açlık glukoz ve trigliserid ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek, HDL değeri ise düşük olarak bulundu.

Normal kişilerde sistemik kan basıncı uyku esnasında % 20-23 oranında azalmasına ve uyanma ile birlikte normal günlük seviyesine dönmesine rağmen, şiddetli horlaması ve OSAS olan hastalarda gün içerisinde ve uyku esnasında sistemik kan basıncında progresif artış olduğu saptanmıştır (156). Toplum genelinde hipertansiyon yaygınlığı %20 iken, OSAS olan hastalarda yaklaşık olarak %50-60'tır (157). OSAS olan hastaların hem uyanırken hem de uykuda basit horlaması olan hastalardan ve horlaması olmayan kişilerden daha yüksek ortalama kan basıncına sahip oldukları, orta ve ağır şiddette OSAS'ın hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (158). Bu duruma ek olarak yapılan çalışmalarda ilaca dirençli hipertansiyon tanısı olan hastaların %83'ünde OSAS saptanmıştır (159). Bizim çalışmamızda 19 kontrol hastasının 2'sinde, 35 orta OSAS hastasının 7'sinde, 56 ağır OSAS hastasının 15'inde hipertansiyon saptandı. Grupların sayısal dağılımı

eşit olmamakla birlikte, hipertansiyon sıklığının orantısal dağılımlarına bakıldığında kontrol hastalarının %10,5, orta OSAS hastalarının %20,0, ağır OSAS hastalarını %26,8’inde hipertansiyon saptandı. OSAS şiddetindeki artış ile hipertansiyon sıklığı arasında korelasyon izlendi.

Uykuda solunum bozukluğu bulunan hastalarda hipotiroidizm görülme sıklığı genel toplumdakinden daha yüksek bulunmamıştır ancak ciddi hipotiroidisi olan bazı hastalarda OSAS sendromu oluştuğu ve tedavi ile hastalar ötiroid duruma geldiğinde OSAS’ın hemen hemen tamamen düzeldiği bazı olgu sunumlarında bildirilmektedir (160-162). Buna karşılık uyku apnesi olan hipotiroidizimli hastalarda tiroid replasman tedavisi uyku apnesinde düzelme sağlamamakta ya da çok az düzelmeye sebep olmaktadır (161). Çalışma grubumuzda sadece ağır OSAS tanılı 2 hastada hipotiroidi saptadık.

Bazı çalışmalarda uykuda solunum bozukluğu ve horlama ile DM gelişimi arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Meslier ve ark. polisomnografi yapılan erkek hastaların OSAS tanısı konulanlarının %30.1’inde, apne saptanmayan hastaların ise %13.9’unda 2 saatlik glikoz tolerans testi ile tip 2 DM saptamışlardır (163). Habitüel horlaması olan hastaların %5.4’ünde, habitüel horlaması olmayan hastaların ise %2.4’ünde 10 yıllık bir takip sonucunda diyabet geliştiği görülmüştür (164). Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi arttırarak insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta ve sonuç olarak kandaki glukoz düzeyini arttırmaktadır (165). Sempatomimetik hormonlar (epinefrin, norepinefrin ve kortizol) düzeylerinin geçici hipoksi durumunda arttığı sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (166). Kontrol grubunda 2, orta OSAS grubunda 2, ağır OSAS grubunda 7 olmak üzere toplam 11 hastada DM saptandı. Çalışma grubunun %10,0’unda DM saptanmış olup, kontrol ve hasta grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

OSAS ve KOAH’ın birlikte görülmesine ‘overlap sendromu’ adı verilir. KOAH ve OSAS birlikteliğinde hipokseminin daha belirgin olduğu ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyon bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Ayrıca hafif ve orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu olan ve hafif dereceli hipoksemisi olan olgularda bile OSAS birlikteliğinin kötü prognoza işaret ettiği ve hastalığın hızlı

ilerleme gösterdiği bilinmektedir (167-168). Çalışma grubumuzda sadece ağır OSAS grubunda 4 KOAH hastası mevcuttu.

OSAS'lı hastalarda pek çok üst solunum yolu patolojisi tabloya eşlik edebilir. Cerrahi düzeltme, OSAS gelişimine neden olan anatomik bozukluğu olan hastalarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. Uvulopalatofaringoplasti, septoplasti en çok kullanılan cerrahi tekniklerdendir. Kontrol grubunda operasyon geçiren olgu bulunmazken, hasta grubunda septum operasyonu geçiren 4, uvula operasyonu geçiren 3 olgu mevcuttu. Operasyon uygulanan ağır OSAS tanılı 4 hasta PAP tedavisi kullanmaya devam etmektedir. Çalışma grubumuzda bulunan 70 ağır OSAS tanılı hastanın ise 53'ü düzenli olarak PAP tedavisi kullanmaktadır.

Sigara kullanımı ya da pasif içicilik durumu habitüel horlama için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Franklin ve ark. yaptıkları çalışmada içilen sigara miktarı ve sigara dumanına pasif olarak maruz kalma derecesinin horlama şiddetini artırdığını ve hatta obezite ile aynı seviyede riske sahip olduğunu tespit etmişlerdir (169). Wetter ve ark. yaptıkları çalışmada uyku esnasında vücuttaki nikotin düzeyindeki azalmanın üst hava yolunda kollapsa yatkınlığı artırabileceğini belirtmişlerdir (170). Ayrıca sigara kullanımı kronik bronşit ve buna bağlı olarak uykuda artan balgam birikimi ve hava yolu direnç artışı nedeniyle kollapsa eğilimi artırabilir (171). Çalışma grubumuzda 19 kontrol hastasının 2'si, 35 orta OSAS hastasının 9'u, 56 ağır OSAS hastasının 17'si aktif sigara içicisiydi. Kontrol ve hasta grubunun pasif içiciliği araştırılmadı.

OSAS'ta aterosklerozun gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. OSAS'ta tekrarlayan hipoksi ataklarının, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve bu yolla aterogenezin ilerlemesine yol açtığı ileri sürülmüştür. OSAS'lı hastalardaki sempatik aktivasyon, hipertansiyon, obezite, insülin direnci ve dislipidemi gibi faktörlerin de bu sürece katkıda bulunduğu bildirilmiştir (172,173). Aterogenezin gelişiminde proinflamatuvar mediatörler (interlökin-1, tümör nekroz faktörü-alfa) ve adezyon molekülleri (adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1) önemli rol oynamaktadır (174,175). Yapılan bazı çalışmalarda artmış homosistein düzeyinin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (176). Kontrol grubunda 1, orta OSAS grubunda 3, ağır OSAS grubunda 6 hasta hiperlipidemi nedeniyle tedavi altındaydı.

OSAS hastalarında IMT ölçümü erken aterosklerozun teşhisinde ve derecelendirilmesinde bir marker olarak kullanılabilir (177). Yapılan birkaç klinik çalışmada artmış IMT değerlerinin yüksek serebrovasküler ve kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178,179). Çalışma grubumuzda IMT değerleri, kontrol ve orta OSAS grubu arasında farklılık gösterdi. Ancak, kontrol grubunun IMT değerleri hasta gruba göre daha yüksek saptandı. OSAS ile sağlıklı obez hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada IMT değerleri OSAS'lı hastalarda daha yüksek bulunmuştur (180,181). Benzer olarak bizim çalışmamızda da hasta grupta IMT değerlerinin artmış olması beklenirdi. Ancak grupların sayısal dağılımının eşit olmaması ve örneklemin küçük olması bu durumu açıklayabilir. Aynı zamanda, hastaların yaş ortalamasının genç olmasına bağlı olarak hastalık süresi kısalığı nedeniyle IMT ölçümleri arasındaki farklılık ortaya çıkmış olabilir.

Kontrol ve orta OSAS grubunda ekstrakraniyal arterlerde plak saptanmazken, ağır OSAS tanılı 4 hastada plak saptandı. Tabanda hemodinamik açıdan anlamlı karotis arter stenozu olan hastalar, maksimum serebral vazodilatasyon durumunda yaşarlar ve bundan dolayı karbondioksitin artmış kısmi basıncına karşı daha fazla vazodilatasyon cevabı veremezler (182). Bu nedenle ekstrakraniyal arterde stenozu olan bir hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda ekstrakraniyal arterlerde anlamlı stenozu olmayan hastalarda plak mevcuttu. Bu sebeple, bu aterosklerotik plaklar düşük serebrovasküler reaktivite sebeplerinden biri olarak değerlendirilmedi.

Beyin dokusunun işlevsel ve yapısal bütünlüğünü sürdürebilmek için yeterli oksijen ve glikoz içeren sürekli kan akımına ihtiyacı vardır. Normal şartlarda beyindeki kan akımını serebral perfüzyon basıncı ile serebrovasküler direnç belirler. Serebrovasküler direnç prekapiller damarların çap değişimi ile belirlenir. Örneğin, serebral perfüzyon basıncı arttığında damar çapında daralma gerçekleşir, direnç artar ve beyin kan akımı sabit kalır. Beyin kan akımının sabit kalmasını sağlayan bu mekanizma 'otoregülasyon' olarak adlandırılır (183). Karbondioksit ve perivasküler pH, büyük intrakraniyal arterlerde değerlendirilen serebral kan akımını ve serebral kan akış hızını kontrol etmek için ana düzenleyici parametrelerdir (184). Hiperkapni serebral vasküler yatakta vazodilatasyon ile serebral kan akım hızı değişikliklerine yol açmakta, bu ise serebral otoregülasyonu direkt olarak yansıtmaktadır. Buna 'vazomotor reaktivite' denir (185). Çalışmamızda serebral vazomotor reaktivite,

TCD ile nefes tutma testi yapılarak incelendi. Bu test; nefes tutma işleminin vazodilatatör uyarıcı olarak kullanıldığı, hiperkapni yoluyla serebrovasküler reaktivitenin (CVR) ölçüldüğü bir testtir (186).

Öncelikle kontrol ve OSAS grubu olmak üzere iki grup şeklinde vakaları inceledik. Kontrol grubu ile OSAS hastalarını karşılaştırdığımızda nefes tutma testi süresince kan akım hızlarında anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak hesaplanan reaktivite değerleri OSAS grubunda daha düşük olarak bulundu. Serebrovasküler reaktivitenin endotelial fonksiyon ile yönetildiği, bu yüzden OSAS'lı hastalarda değiştiği bilinmektedir (187,188). Orta ya da ağır OSAS hastalarında, yüksek sayıdaki apne aralıkları ve uyku parçalanma bölümleri, düşük nitrik oksit (NO) salgılanmasına ve bu nedenle apne için CVR'nin azalmasına yol açarak, endotel fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir. Ayrıca, endotelyumda bozuk NO sentezi uzun vadede ve apne aralıklarında olası hücre içi asidoza sekonder olabilir (137). Endotelial NO düzeyi arterlerin mekanik regülasyonunu kontrol etmektedir ve düzeyindeki azalma arteriyal kompliansı azaltmaktadır (189,190). Endotelyumun maruz kaldığı NO miktarına bağlı olarak, nefes tutma sırasında üretilen apnenin neden olduğu vasküler dilatasyon muhtemelen yeterli değildir (137). Bu da bize OSAS'lı hastalarda endotelial reaktivite bozukluğunun nitrik oksit üretim bozukluğuyla bağlantılı olduğunu düşündürüyor. Bu yaklaşım Uzuner ve Ohike'nin yaptığı çalışmalar ile de desteklenmektedir (137,191).

OSAS hastalarında, daha düşük reaktiviteye benzer olarak kan akış hızlarının normale dönme zamanı daha kısa olarak bulundu. Nefes tutma testinde damar dilatasyonu sonrası kan akış hızlarının normale dönmesinin koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (137).

Çalışma grubunu kontrol, orta OSAS ve ağır OSAS olacak şekilde gruplandırarak incelediğimizde nefes tutma testi hız ölçümlerinde ve reaktivite değerlerinde gruplar arası farklılık izlenmedi. Bu da muhtemelen gruplar arası dağılımın eşit olmaması ve örneklemin küçük olması ile ilişkilidir.

Çalışmamızda nefes tutma testinde apne öncesi ve sonrası PaCO₂ değerleri ölçülmedi. PaCO₂ değişikliklerinin reaktiviteye olan etkisi bilinmektedir. Çalışmamızda PaCO₂ değişiklikleri ile CVR ilişkisinin incelenmesi amaçlanmamıştır. Ancak bu çalışmamızın önemli bir kısıtlılığıdır. Çalışmanın diğer

sınırlılıkları; her ne kadar TCD pratik serebral hemodinami avantajları açısından serebral hemodinamikleri çalışmak için ideal bir yöntem gibi görünse de, kör bir testtir ve operatöre bağlıdır. Ancak, operatör deneyimi ile büyük oranda hatalar en aza indirgenir. Başka bir sınırlama da kontrol grubuyla ilgilidir: Kontrol grubu hasta gruba göre daha az olgudan oluşmaktadır. Ayrıca kontrol grubunda sağlıklı olguların da olması polisomnografik sonuçları incelememize olanak vermemiştir.

Klasik kardiyovasküler risk faktörleri (HT, DM, HPL, sigara, vb) inmelerin sadece yarısını açıklayabilir ve günümüzde diğer vasküler risk faktörlerine odaklanmak zorunludur. Uyku sırasındaki solunum bozuklukları ve özellikle OSAS inmede en önemli risk faktörlerinden biri haline gelmektedir. Bazı çalışmalarda, bir aterojenik işaretleyici olarak interlökin-6, OSAS'lı hastalarda inmede önemli bir artış olduğunu gösterdi (192-194). Yapılan bir çalışmada da kan oksijen düzeyi bağımlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (BOLD-fMRI) ile serebrovasküler reaktivite değişiklikleri ölçülerek, OSAS'lı deneklerde azalmış serebrovasküler reaktivite gelecekteki inme riskindeki artış ile ilişkili bulunmuştur (14). Çalışmaya katılan kontrol ve hasta popülasyonumuzda, 3., 6. ve 9. ay takiplerinde inme geçiren olgumuz yoktu. Bu durum muhtemelen kısa takip süresi ve çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilişkilidir. Hastalarımızın uyku polikliniği takipleri düzenli olarak devam etmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 150 olgu alınmış olup, 110'una TCD ile nefes tutma testi yapıldı.
2. Sağlıklı ve hafif OSAS tanılılar kontrol grubuna dahil edildi. 19 kontrol, 91 orta veya ağır OSAS hastası ile çalışma sonuçları incelendi.
3. Çalışma grubunda 78 erkek 32 kadın bulunmaktadır. Cinsiyet dağılımı eşit olmamakla birlikte hastalığın genel dağılımını yansıtmaktadır.
4. Yaş ortalaması kontrol grubunda $46,2 \pm 9,2$, orta OSAS grubunda $43,9 \pm 8,8$, ağır OSAS grubunda $50,2 \pm 8,5$ olarak bulundu. Yaş ortalamaları gruplar arasında benzerdi ve görece genç populasyon vardı.
5. Boy ve kilo dağılımları gruplar arası farklılık göstermedi.
6. BKİ kontrol grubunda 27,7, orta OSAS grubunda 28,7, ağır OSAS grubunda 31,2 olarak bulundu. Obezitenin OSAS'a olan etkileri bilinmekle birlikte, BKİ'deki artış ile serebrovasküler reaktivitedeki düşüş arasında bağlantı saptanmadı.
7. Açlık glukoz, trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL değerleri incelendi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ancak ağır OSAS grubunda açlık glukoz ve trigliserid ortalamaları kontrol grubuna göre yüksek, HDL değeri ise düşük olarak bulundu.
8. OSAS'a eşlik edebilen komorbid hastalıkların gruplar arası dağılımı incelendi. Kontrol hastalarının %10,5, orta OSAS hastalarının %20,0, ağır OSAS hastalarını %26,8'inde hipertansiyon saptandı. OSAS şiddetindeki artış ile hipertansiyon sıklığı arasında korelasyon izlendi.
9. Sigara kullanımı sorgulandı. 19 kontrol hastasının 2'si, 91 OSAS hastasının 26'sı aktif sigara içicisiydi. Pasif içicilik sorgulanmadı. Sigara kullanımı üst hava yolunda kollapsa yatkınlık yapması ile OSAS riskini arttırması nedeniyle önemlidir.
10. Ağır OSAS tanılı 70 hastadan 4'ü septum operasyonu, 3'ü uvula operasyonu geçirmiştir. Operasyon geçiren ağır OSAS tanılı 4 hasta halen düzenli PAP tedavisi kullanımına devam etmektedir. Toplamda 70 ağır OSAS tanılı hastanın 53'ü cihaz kullanmaktadır.

11. IMT değerlerinde gruplar arasında farklılık saptandı. Kontrol grubunda daha yüksek değerler ölçüldü. Grupların sayısal dağılımının eşit olmaması ve örneklemin küçük olması bu durumu açıklayabilir.
12. Ağır OSAS tanılı 4 hastada ekstrakranial arterlerde plak saptandı. Bu aterosklerotik plaklar düşük serebrovasküler reaktivite sebeplerinden biri olarak değerlendirilmedi.
13. TCD ile kan akış hızı ölçümleri kontrol ve OSAS grubunda farklılık göstermedi.
14. Serebrovasküler reaktivite OSAS hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulundu.
15. Normale dönme zamanı OSAS hastalarında kontrollere göre düşük bulundu.
16. Çalışma grubunun 3.,6. ve 9. ay takiplerinde inme geçiren olgu saptanmadı.
17. Sonuç olarak, bu veriler OSAS'lı hastalarda nefes tutma esnasındaki uyarana karşı vazodilatör yanıtın azaldığını göstermektedir.
18. TCD tabanlı CVR testiyle değerlendirilebilen bozuk endotelial yanıt, OSAS hastalarında inme riskini gösteren bir prediktör olarak kullanılabilir.
19. Ancak OSAS'lı hastalarda inme riskini ölçmede kullanılan CVR testindeki optimal bitiş noktalarını bulmak için daha uzun takip süresi ve daha geniş populasyon ile çalışmalar gerekmektedir.
20. Hastaların uyku polikliniği takipleri devam etmekle birlikte yaşam tarzı değişiklikleri, diyet programı, kilo değişiklikleri bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Bu gibi parametrelerin de değerlendirilmesi hastalığın şiddetini ve dolayısı ile inme riskini etkilemektedir. Bu nedenle bu gibi parametrelerinde değerlendirildiği uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ertuğrul A, Rezaki M. Uygunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. Türk Psikiyatri Dergisi 2004; 15: 300-8.
2. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome, consistency of daytime sleepiness. Sleep, 1992; 15: 13-6.
3. Demir B, Mercan S. Uyku Bozuklukları RCHP 1:1 Ocak 2007: 7-20.
4. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46 (2): 187-192
5. 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; 1617-1637
6. Bayram N, Çiftçi B, Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki. Anadolu Kardiyoloji Derg 7: 378-82; 2007
7. Bradley W., Daroff R. Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Fifth Edition. Vol 2; 1947-2010, 2008
8. Tomfohr LM; Ancoli-Israel S; Loreda JS; Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: Data from a randomized controlled trial. SLEEP 2011;34(1):121-126.
9. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnea Eur Respir J 2011;37:1000-28
10. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz Tuberk Toraks. 2005;53(3):299-306
11. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment Neurology. 1998 Oct;51(4):1051-6
12. Benbir G, Karadeniz D. A pilot study of the effects of non-invasive mechanical ventilation on the prognosis of ischemic cerebrovascular events in

- patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurol Sci.* 2012 Aug;33(4):811-8. doi: 10.1007/s10072-011-0835-6. Epub 2011 Nov 3
13. M Müller, M Voges, U Piepgras, K Schimrigk Assessment of Cerebral Vasomotor Reactivity by Transcranial Doppler Ultrasound and Breath-Holding - *Stroke*, 1995 - Am Heart Assoc
 14. Buterbaugh J, Wynstra C, Provencio N, Cerebrovascular reactivity in young subjects with sleep apnea. *S. Sleep.* 2014 Nov 20. pii: sp-00832-13.
 15. Apaydın Doğan E, Öztura İ. Uykuda Görülen Solunum Bozuklukları, *Türkiye Klinikleri* 2007; 3:55-60
 16. Fairbanks D. Snoring: Surgical vs. nonsurgical management. *Laryngoscope* 1984; 94: 1188-1193
 17. Polo O, Tafti M, Frag j, Porkka K, Dejean Y, Billiard M. Why don't all heavy snorers have obstructive sleep apnea 1991; *Am Rev Respir Dis* 143: 1288-1293
 18. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. *Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition.* Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994; 1-16
 19. Hofstein Victor, Mateika Susan. Cardiac arhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-471
 20. Koskenovua M, Partinen M, Sarna S, Kaprio J, Langinvainio H, Heikkila K. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985;23:893-896
 21. Palomaki H, Partinen M, Juvela S, Kaste M. Snoring as a risk faktor for sleep related brain infarction. *Stroke* 1989; 20: 1311-1315
 22. Partinen M, Palomaki H. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 1985; December 14: 1325-1326
 23. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Cetin n. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevelansı. *Tuberkuloz ve Toraks* 1997; 45: 1: 7-11

24. Edlund Matthew, McNamara Eileen, Millmann Richard. Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive Psychiatry* 1991; 32: 130-132
25. Franklin Karl A, Nilsson Johan B, Sahlin Carin, Nslund Ulf. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087
26. Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J. Respir Crit Care Med*, 1996; 154: 279-289
27. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51
28. Barış Yİ, Obstruktif sleep apne sendromunun tarihcesi. In: Barış Yİ (ed). *Obstruktif Sleep Apne Sendromu*. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4)
29. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1985; 6(4): 555-562
30. Lenfant C. Sleep and breathing (Introduction). *Lung Biology in Health and Diseases* 1994; 71: III-IV
31. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. *Laryngoscope* 1987; 1054-1059
32. Kooplann, C. F, Moran, WB. Sleep apnea - an historical perspective. *Otolaryngo. Clin. North. Amer* 1990; 23: 571-575).
33. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med*. 1976; 85:714
34. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc; 1997. p. 29-31.).
35. Caleman j. Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. *Otolaryngeal Clin North Am* 1999; 32: 235-41.

36. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-89.
37. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-63.
38. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month.* 1994; 40: 199-252.
39. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-35.
40. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 193-201.
41. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-62.
42. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive Sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227.
43. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985; 103: 850-5
44. Suratt P, Metier R, Findley L, Pohl S, Wilhoit S. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92: 631-7.
45. Wittels E, Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1990; 23; 751-60.
46. Lindberg E, Taube A. A 10-year follow-up of snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-55.
47. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Surg med Sci* 2007; 3: 7-10.
48. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and lascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-6.

49. Kripke DF, Ancoli S. Prevalence of snoring and Sleep breathing in ages 60-64 years: a population-based survey. *Sleep* 1997; 20: 65-7.
50. Ng TP, Seow A. Prevalence of snoring and Sleep breathing related disordersin Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J* 1998; 12: 198-203.
51. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-51
52. Köktürk O. Uyku apne sendromu, tanı yöntemleri. Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya, 1998.
53. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB. Snoring in a Hispanic-American population. *Arch intern Med* 1990; 150: 597-601.
54. Köktürk O, Tathlıoğlu T, Gürsel G, Fırat H, Çetin N. "Overlap Sendromu" Kronik obstruktif akciğer hastalarında obstruktif sleep apne sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1996; 44: 187-92.
55. McKeran RO, Slavin G, Ward P, Paul E, Mair WG. Hypothyroid myopathy. A clinical and pathologicaal study. *J Pathol* 1980; 132: 35-54.
56. Esteller E, Modolell I, Segarra F. Gastroesophageal reflux and obstructive sleep apnea Syndrome. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2005; 56: 411-5.
57. Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep.* 1997; 20: 645-53.
58. Köktürk O. Solunumsal uyku bozukluklarında tanı yaklaşımları. Solunumsal uyku bozuklukları kursu, Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya, 2000; 54 (TP-216).
59. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese men in Hong-Kong. *Chest* 2001; 119: 62-69.
60. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7:110.

61. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. Chest 1992; 101: 541-9.
62. Shepard JW, Thawley SE. Localisation of upper airway collapse during sleep apnea. AmRev Respir Dis 1990; 141:1350-5.
63. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1998; 46(3): 288-300.
64. Yüksel G., Varlıbaş F., Çömez N., Parkinson Hastalığında Uyku Bozukluğu. Parkinson Hast. Hareket Boz. Der. 9(2): 84-9;2006
65. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47.(1): 117-26.
66. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnoea. European Respiratory Monograph 1998; 10: 75-105.
67. Cutler MJ, Hamdan AL, Hamdan MH, et. Al. Sleep apnea: From the nose to the heart. J Am Board Fam Pract. 2000; 15(2): 128-41
68. Mackay TW. Sleep apnoea: diagnosis and treatment J R Coll Physicians Edinb 38:32-4; 2008
69. Susheel P. Patil, MD, PhD; Hartmut Schneider, MD, PhD; Alan R. Schwartz, MD and Philip L. Smith, MD. Adult Obstructive Sleep Apnea*Pathophysiology and Diagnosis. Chest 2007; 132: 325-37.
70. Aydın H, Sütçigil L: Uykuda Bilişsel İşlevler. Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uyku ve Bozuklukları Özel Sayısı. 2001; 2: 75-8.
71. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2) polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks dergisi 1999; 47(4): 499-511.
72. Aydoğdu M, Çiftçi B, Fırat Güven S et al. İnterstisyel akciğer hastalarında polisomnografi ile uyku özelliklerinin değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006; 54(3): 213-21.
73. Aydın H, Özgen F. The effect of imipramine on depression, XXI. CINP Congress, Glaskow, 12-16 July, 1998, p. 270.
74. Çiftçi B. Genel prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller. Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005, Ankara.

75. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT: Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909-13.
76. Douglas JN. *Clinician's guide to sleep medicine* 2002; 5-12.
77. İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2002; Ankara.
78. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50.
79. DaBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 87-91.
80. Brownell LG, West P, Sweatman P. Protriptyline i obstructive sleep apnea: a double blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037-1042.
81. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416-422.
82. Anon. Practise parameters for treathment of OSA in adults. *Sleep* 1997; 20: 406-22.
83. Teschler H, Farhat AA, Exner V, Konietzko N, Berthon-Jones M. AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 month follow-up. *Eur Respir J.* 1997; 10: 2073-8.
84. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, Sergi M. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med.* 1998; 92: 820-7.
85. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, Patte F. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest.* 1994; 105: 429-33.

86. Özmen ÖA. Obstrüktif uyku apne sendromunda tedavi: Oral apereyler. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3: 81-5.
87. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Toraks Derneği 6. Kış Okulu 2007.
88. Ursavaş A, Göktaş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Olan Hastalarda Obezite ve Kardiyovasküler Hastalıkların Değerlendirilmesi. Türk Toraks Dergisi. 5(2): 079-083; 2004
89. Köktürk O. Uyku apne sendromu sonuçları. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 48 (3): 273-289; 2000
90. Rajagopalan N. Obstrüktive sleep apnea: Not just a sleep disorder. Journal of Postgraduate Medicine 57(2) ;168-175; 2011
91. Aksu T., İlkay E. Obstrüktif uyku apne sendromu. Türk Kardiyoloji Derneği Arş 35: 382-390; 2007
92. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. Can Respir J 2011;18:25-47
93. Dursunoğlu N., Dursunoğlu D., Obstrüktif apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri – Derleme., Anadolı Kardiyoloji Dergisi. 5: 41-5; 2005
94. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.
95. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. Respir Care 2010;55:1333-46.
96. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A critical review. J. In Neuropsychological Society 2004;10: 772-85.

97. Cheshire K, Engleman H, Deary I, et al. Factors impairing daytime performance in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Arch. Intern. Med.* 1992; 152: 538-41.
98. Ursavaş A., Ege E., Uyku apne sendromu ve trafik kazaları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 30(1) 37-41, 2004
99. Aaslid R, Markwalder TM , Nornes H: Noninvasive transcranial doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *Journal of Neurosurgery* 57:769-774,1982
100. Turker Kılıc, Deniz Konya :Temel Noroşirurji, Turk Noroşirurji Derneği Yayınları ; Cilt I: 191-192
101. Newell DW, Aaslid R, Lam A, Mayberg TS, Winn HR. Comparison of flow and velocity during dynamic autoregulation testing in humans. *Stroke* 1994;25:793-7.
102. Rohrberg M, Brodhun R. Measurement of vasomotor reserve in the transcranial Doppler-CO2 test using an ultrasound contrast agent (Levovist). *Stroke* 2001; 32:1298-303.
103. Terborg C, Gora F, Weiller C, Rother J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke* 2000;31:924-9.
104. Cerebrovascular Disorders. A clinical and research classification. WHO Offset Publ. No:43 Ceneva, 1978.
105. Stroke--1989. Recommendations on stroke prevention, diagnosis, and therapy. Report of the WHO Task Force on Stroke and other Cerebrovascular Disorders. *Stroke.* 1989 Oct;20(10):1407-31.
106. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, Hatsukami TS, Higashida RT, Johnston SC, Kidwell CS, Lutsep HL, Miller E, Sacco RL. Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular

Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009;40:2276-2293.

107. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG; TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347: 1713–1716.
108. Elkind MSV, Sacco RL. Serebrovasküler Hastalığın Patogenezi, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. Doğu o.(Çeviri Ed.) Merritt's Neurology. 12. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri.2012; ss:250-263.
109. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar, 2.Baskı, Antalya: Öncü Basımevi, 2005: 39-45.
110. Çoban O. Serebrovasküler Hastalıklar. In: Öge A E. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ders Kitabı, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık; 2004: 195-196
111. Kumral E, Özkaya B, Sağduyu A, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: A hospital based study in the Aegean Region, İzmir, Turkey. Analysis of 2000 stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8:278-288.
112. Nortje J, Menon DK. Applied cerebrovasculer physiology. *Anaesthesia & intensive care medicine* 2004;5 (10) :325-331.
113. Can U. Klinik serebrovasküler fizyoloji. Emre M (Ed.). Nöroloji Temel Kitabı. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevleri. 2013;ss:685-687
114. Aaslid R, Lindegaard K.F, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation Dynamics in humans. *Stroke* 1989;20:45-52.
115. Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra *Stroke* 1981; 12:723-725.
116. Martin RL, Lloyd HG, Cowan A. The early events of oxygen and glukoz deprivation. Setting the scene for neuronal death? *Trends Neurosci* 1994;17.251-7.

117. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994;35 :17-21.
118. Chen M, Lu TJ, Chen XJ, Zhou Y, Chen Q, Feng XY, et al. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. *Stroke* 2008;39:3042-8.
119. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol* 2007;184:53-68.
120. Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology* 2008 ;55:363-89).
121. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: Balkan S. *Serebrovasküler Hastalıklar*, 2.Baskı, Antalya: Öncü Basımevi, 2005: 61-67.
122. Garaway WM, Whinant JP. The changing pattern of hypertension and the declining incidence of stroke. *JAMA* 1987; 258: 214-217.
123. Sacco RL, Benjamin EJ, Brodrick JP et al. Risk factors, panel. *Stroke* 1998; 28: 1507-1517.
124. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH et al. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA* 1995; 274:155-160.
125. Ohene F, Weiner SJ, Sleeper LA et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-294.
126. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittros A, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995; 52(2):129-134.
127. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 1996; 348: 498-505.
128. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM et al. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139:881-893.

129. Joshipura KJ, Aschherio A, Manson JE, et al. Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282:1233-1239.
130. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002; 58: 1525-32.
131. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Vasodilation of Resistance Vessels in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-10.
132. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir. Res.* 2001; 2: 315–9.
133. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
134. Colrain IM, Bliwise D, DeCarli C, et al. The contribution of oxygen desaturation to the development of white matter hyperintensities in elderly male twins. *Sleep* 2002; 25: A3.
135. Kamba, M, Suto, Y, Ohta, Y, et al. Cerebral metabolism in sleep apnea: evaluation by magnetic resonance spectroscopy. *Am J Respir Crit Care Med.*1997; 156:296-8.
136. Kamba M, Inoue Y, Higami S, et al. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, September 1, 2001; 71(3): 334 –9.
137. G. Tekgöl Uzuner, N. Uzuner Cerebrovascular reactivity and neurovascular coupling in patients with obstructive sleep apnea, *International Journal of Neuroscience*, 2016; DOI:10.3109/00207454.2016.1139581
138. Shneerson JM. *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders (2nded)*. 2005. Blackwell Publishing. 229-62

139. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the Clinically Diagnosed Proportion of Sleep Apnea Syndrome in Middle-aged Men and Women. *Sleep*. 1997; 20:705-06
140. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
141. Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Shelton T. The Health Effects of Obstructive Sleep Apnea and the Effectiveness of Treatment with Continuous Positive Airways Pressure: a systematic review of the research evidence. *Br Med J*. 1997;314:851-860
142. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays*. 2004;26:533-42
143. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J* 1997; 10: 2087-90.
144. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007; 131: 1702-9.
145. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity and health risk. *Arc Intern Med* 2000; 160: 898-904
146. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. In: Report of a World Health Organization Consultation on Obesity, Geneva 1997. Switzerland: World Health Organization; 1998; 1-276
147. National Center for Health Statistics. <http://www.cdc.gov/nchs/>.
148. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992; : 377-81.
149. Ogretmenoglu O, Suslu AE, Yucel OT, Onerci TM. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2005; 115: 1493-8.

150. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Risk Faktörleri. Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı 2002; PS-614
151. Rodríguez-Flores M, García-García E, Cano-Nigenda CV, et al. Relationship of obesity and insulin resistance with the cerebrovascular reactivity: a case control study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:2. doi:10.1186/1475-2840-13-2
152. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 1: 126-31.
153. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994; 106: 466-71.
154. Verdaguer M, Levrat V, Lamour C, Paquerea J, Neau JP, Meurice JC. OSAS in women: a specific entity. *Rev Mal Respir*. 2008 Dec;25(10):1279-88
155. Norman D, Loredó JS, Nelesen RA, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Ziegler MG, et al. Effects of continuous positive airway pressure versus supplemental oxygen on 24-hour ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006 May;47(5):840-5
156. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertens Res*. 2009 Jun;32:428-32.
157. Parati G, Ongaro G, Bonsignore MR, Glavina F, Di Rienzo M, Mancia G. Sleep apnoea and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 201-14. 23.
158. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382-8.
159. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *JHypertens*. 2001;19:2271-7.

160. Orr WC, Males JL, Imes NK. Myxedema and obstructive sleep apnea. *Am J Med* 1981; 70: 1061-6 30.
161. Mickelson SA, Lian T, Rosenthal L. Thyroid testing and thyroid hormone replacement in patients with sleep disordered breathing. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 768-75.
162. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003; 7: 185-8.
163. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156-60. 33.
164. Elmasry A, Janson C, Lindberg E, Gislason T, Tageldin MA, Boman G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000; 248:13-20.
165. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 2010; 137: 95-101.
166. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J, et al. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-9.
167. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82-6.
168. Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J, Fletcher JG. Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 525-33.
169. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 799-803.
170. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219-24.

171. Larsson LG, Lindberg A, Franklin KA, Lundback B. Obstructive sleep apnoea syndrome is common in subjects with chronic bronchitis. Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respiration* 2001; 68:250-5.
172. Wilcox I, Mcnamara SG, Collins FL, et al. "Syndrome Z": The interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998; 53(Suppl 3): 25-8. 6.
173. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 2): 419-20.
174. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004; 28: 87-91.
175. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, et al. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002; 121: 1541-7.
176. Yavuz Z, Ursavaş A, Ege E, Ozarda Ilcol Y. Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda homosistein düzeyleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56(1): 37-42
177. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002;90:18–21.
178. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14–22
179. Cao JJ, Thach C, Manolio TA, Psaty BM, Kuller LH, Chaves PH, Polak JF, Sutton-Tyrrell K, Herrington DM, Price TR, et al. C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003;108: 166–170.

180. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedes M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002;33:1782–1785. 31.
181. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004;27:129–133
182. Haller S, Bonati LH, Rick J, et al. Reduced cerebrovascular reserve at CO2 BOLD MR imaging is associated with increased risk of periinterventional ischemic lesions during carotid endarterectomy or stent placement: preliminary results. *Radiology* 2008;249:251–58.
183. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, NÖROLOJİ, Beyin Kan Dolaşımının Anatomi ve Fizyolojisi, 2009, 2. Baskı
184. Shahar E, Whitney CW, Redline E S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
185. Molinari F, Liboni W, Grippi G, Negri E. Relationship between oxygen supply and cerebral blood flow assessed by transcranial Doppler and near – infrared spectroscopy in healthy subjects during breath-holding. *Journal of Neuro Engineering and Rehabilitation* 2006; 3: 16. doi:10.1186/17430003-3-16.
186. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668–73.
187. Patt BT, Jarjoura D, Haddad DN, et al. Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1540–5.
188. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348–53.

189. Shimomura T, Murakami F, Kotani K, Ikawa S, Kono S. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cephalalgia* 1999;4-19: 218-222.
190. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Grover R, Donaldson J, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 1998;18: 27- 32.
191. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure—possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG,NG-dimethylarginine. *Circ J* 2005;69:221–6.
192. Diaz J, Sempere A. Cerebral ischemia, new risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2004;17(Suppl 1):43–50.
193. Attarian H. Reevaluation of obstructive sleep apneas as a risk factor for cerebrovascular disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:337–9.
194. Medeiros CA, De Bruin VM, Andrade GM, Coutinho WM, De Castro-Silva C, De Bruin PF. Obstructive sleep and biomarkers of inflammation in ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2012;126:17–22.

