

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA KOGNİTİF DURUM, OTONOMİK
FONKSİYON, DEPRESYON VE METABOLİK
SENDROMUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma GER

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2017

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA KOGNİTİF DURUM, OTONOMİK
FONKSİYON, DEPRESYON VE METABOLİK
SENDROMUN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Fatma GER

Nöroloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T. C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Fatma GER'e ait" Obstruktif uyku apneli hastalarda kognitif durum, otonomik fonksiyon, depresyon ve metabolik sendromun araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:...../...../.....

Jüri Başkanı

Prof .Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç. Dr. Demet İlhan ALGIN

Nöroloji Anabilim Dalı

Üye

Yrd. Doç. Dr. Ahmet Hakan EKMEKÇİ

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

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemediği için Tez Danışman Hocam Sayın Prof. Dr. Oğuz Osman ERDİNÇ'e uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak hekimlik görgü ve becerilerimin gelişmesine katkıda bulunan sayın hocalarım Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR'e, Prof. Dr. Serhat ÖZKAN'a, Prof. Dr. Nevzat UZUNER'e, Doç. Dr. Ceyhan KUTLU'ya, Yrd. Doç. Dr. Demet İlhan Algın'a, Yrd. Doç. Dr. Demet Funda BAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Gülnur TEKGÖL UZUNER'e, tezimdeki yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Ger, F. Obstrüktif Uyku Apne'li Hastalarda Kognitif Durum, Otonomik Fonksiyon, Depresyon ve Metabolik Sendromun Araştırılması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2017. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku boyunca tekrarlayan üst hava yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan oksijen desatürasyonu ile karakterize bir sendromdur. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına, gündüz aşırı uykululuğa, kognitif fonksiyon bozukluğuna, depresyon yatkınlığına neden olmaktadır. Bu nedenle yaşam ve uyku kalitesi üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Bu çalışmada polisomnografi (PSG) ile OSAS tanısı konulan hastalarda kognitif durum, otonomik fonksiyon bozukluğu, depresyon ve metabolik sendromun araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda sempatik deri yanıtı (SDY), istirahat ve derin solunum sonrasında R-R interval (RRIV) değişkenliği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Montreal Cognitive Assesment (MoCA) testi, Epworth Uykululuk Skalası, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği kullanıldı. Hastaların metabolik sendrom (MS) tanısı için bel çevresi, arteriyel tansiyonu, açlık kan şekeri ve High Density Lipoprotein (HDL) değerleri ölçüldü. Çalışmamızda hasta grubu 73, kontrol grubu 75 bireyden oluşmuştur. Otonomik fonksiyonları etkileyebilecek her türlü etken dışlanmıştır. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,3 \pm 12,1$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,6 \pm 11,9$ 'dir. Hasta grubunda 32 (%44) hastada orta, 41 (%56) hastada ağır OSAS mevcuttur. Çalışmada SDY Amplitüdü, RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV, RRIV Değişkenliği hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı dercede düşük saptandı, SDY latansında iki grup arasında fark saptanmadı. Hasta grubunun trigliserit, açlık kan şekeri değerleri, bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksektir. HDL ölçümü ve MoCA testi değerleri ise hasta grubunda daha düşüktür. Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, metabolik sendrom varlığı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyinde yüksektir. Hamilton depresyon ölçeğinde iki grup açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: OSAS, otonomik fonksiyon, kognisyon, depresyon, MS

ABSTRACT

Ger, F. Investigation of Cognitive Status, Autonomic Function, Metabolic Syndrome and Depression in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Neurology Specialisation Thesis of Medicine, Eskisehir 2017. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterized by blood oxygen desaturation and recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep. Sympathetic activation cognitive impairment, susceptibility to depression, daytime sleepiness are potentiated by increased sensitivity of both peripheral and central chemoreceptors by both hypoxemia and hypercarbia which is the reason of repetitive sleep apnea episodes. In this study we aimed to investigate cognitive status, autonomic dysfunction, depression and metabolic syndrome in patients with OSAS. The sympathetic skin response, RR interval variability at rest and after deep breathing, Hamilton Depression Scale, MoCA test, Epworth Sleepiness Scale and Pittsburgh Sleep Quality Scale were used. For patients diagnosed with metabolic syndrome, waist circumference, blood pressure, fasting blood glucose and HDL were measured. Our study was performed on 73 patients with diagnosis of OSAS and 75 normal individuals. The mean age of patients was $50,3 \pm 12,1$ and $43,6 \pm 11,9$ in the control group. Thirty-two (%44) moderate OSAS, 41 (%56) severe OSAS patients were investigated in this study. SSR amplitude, RRIV, RRIV variability and deep breathing after RRIV values between patient and control groups were statistically lower than the control group. There was no difference between two groups in SSR latency. The triglyceride, fasting blood sugar values, waist circumference, body mass index measurements of the patient group were statistically higher than control group. HDL measurement and MoCA test values were lower in the patient group. Epworth sleepiness scale, Pittsburgh sleep quality scale, metabolic syndrome were statistically significantly higher in the patient group. There was no statistically difference between Hamilton Depression Scale scores significantly

Key Words: OSAS, autonomic function, cognition, depression, MS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. OSAS İçin Tanımlamalar	3
2.1.3. OSAS'nin Farklı Tipleri	5
2.1.4. Tarihçe	6
2.1.5. Risk Faktörleri	6
2.1.6. Epidemiyoloji	8
2.1.7. Patogenez	9
2.1.8. Klinik Bulgular	10
2.1.9. Fizik Muayene Bulguları	12
2.1.10. Tanı	13
2.1.11. OSAS'de Tedavi	16
2.1.12 OSAS'nin Sonuçları	19

	Sayfa
2.2. Sempatik Deri Yanıtı	27
2.2.1. Tanım	27
2.2.2. Sempatik Deri Kayıt Yöntemi	28
2.2.3. Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları	29
2.3. Kalp Hızı Değişkenliği	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Gereç	31
3.2. Yöntem	32
3.2.1. Sempatik Deri Yanıtı ve RRIV Ölçümü	32
3.2.2. Epworth Uykululuk Ölçeği	32
3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index)	33
3.2.4. Hamilton Depresyon Ölçeği	33
3.2.5. MoCA (Montreal Cognitive Assessment)	34
3.3. İstatistiksel Analizler	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	59
EKLER	
EK 1. Epworth Uykululuk Ölçeği	
EK 2. Pittsburg Uyku Kalitesi İndeksi	
EK 3. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi Puanlaması	
EK 4. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği	
EK 5. MoCA Testi Puanlaması	
EK 6. Hamilton Depresyon Ölçeği	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
AF	Atrial fibrilasyon
AHI	Apne Hipopne İndeksi
ASDA	American Sleep Disorders Association (Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği)
AV	Atrioventriküler
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CPAP	Continuous positive airway pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)
DM	Diabetes Mellitus
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Zihinsel bozuklukların tanısal ve istatistiksel el kitabı)
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromyografi
EUS	Epworth uykululuk skalası
HAD	Hamilton Depresyon Ölçeği
HDL	High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
HT	Hipertansiyon
ICD-10	International Classification of Diseases, Tenth Revision (Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması, 10. Revizyonu)
ICSD	The International Classification of Sleep Disorders

	(Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması)
IDF	International Diabetes Federation (Uluslararası Diyabet Federasyonu)
IR	İnsülin Rezistansı
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KOAH	Kronik obstruktif akciğer hastalığı
KVS	Kardiyovasküler sistem
LDL	Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
MS	Metabolik sendrom
NE	Norepinefrin
Non-REM	Non-rapid eye movements (Hızlı olmayan göz hareketleri)
OSAS	Obstruktif uyku apne sendromu
OSS	Otonom sinir sistemi
PAI	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAP	Positive airway pressure (Pozitif Havayolu Basıncı)
PHT	Pulmoner hipertansiyon
PSG	Polisomnografi
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index (Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi)
REM	Rapid eye movements (Hızlı Göz Hareketleri)
RRIV	R-R Interval Variability

	(R-R Aralık Değişkenliği)
SaO2	Oksijen saturasyonu
SDY	Sempatik deri yanıtı
SVO	Serebrovasküler olay
ÜSY	Üst solunum yolu
VKI	Vücut kitle indeksi
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
5-HT	5-hidroksitriptamin

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Obstrüktif Apne	3
2.2. Santral Apne	4
2.3. Mikst Apne	4
2.4. OSAS Tedavi Algoritması	18

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. OSAS Semptomları	11
2.2. OSAS Tanı Kriterleri	13
2.3. OSAS Sınıflandırması	16
2.4. OSAS Sonuçları	19
2.5. IDF (International Diabetes Federation) 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	25
4.1. Demografik Veriler	35
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında HDL, trigliserid, açlık kan şekeri bel çevresi ve vücut kitle indeksi ortalama değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	35
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksi derecelendirmesinin sayı ve yüzde olarak dağılımı	36
4.4. Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom varlığının karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	37
4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler	38
4.6. MoCA Test puanlamasına göre kognitif fonksiyon sınıflandırmasına ilişkin betimsel istatistikler	38
4.7. MoCA alt kategorilerine göre hasta ve kontrol grupları arasında chi-kare testi ile istatistiksel karşılaştırma	39
4.8. Hamilton depresyon ölçeği performanslarına göre hasta ve kontrol gruplarının istatistiki verileri	41
4.9. Orta OSAS ve ağır OSAS Gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ortanca değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	42
4.10. Orta ve ağır OSAS gruplarında HDL, trigliserid, açlık kan şekeri, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değerlerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	43

	Sayfa
4.11. Orta OSAS ve ağır OSAS gruplarının metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	43
4.12. Orta OSAS ve ağır OSAS Gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ortanca değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	44
4.13. MoCA Test puanlamasına göre orta ve ağır OSAS gruplarında kognitif fonksiyon sınıflandırmasına ilişkin istatistikler	44
4.14. Orta OSAS ve Ağır OSAS gruplarında SDY latans, SDY amplitüt, RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV ve RRIV değişkenliği medyan değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler	45

1. GİRİŞ

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının ikinci basımı (ICSD-2) uykuda solunum bozukluklarını ana gruplardan biri olarak almakta, obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), santral uyku apne sendromu ve uykuyla ilişkili hipoventilasyon hipoksemik sendromlar olarak üç kategoriye ayırmaktadır [1]. Bu hastalıklar içinde en sık görülen OSAS'dır. OSAS; Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur [2]. OSAS tanısı ve pozitif hava yolu basıncı tedavisinin seçimi, düzenlenmesi için PSG tetkiki gereklidir [3]. OSAS'ın pek çok semptomu non-spesifiktir ve başka nedenlere bağlı olabilir. Major semptomları gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne ve yüksek sesli horlamadır [4]. Yaş ile görülme sıklığı artar. Orta yaş grubunda % 2-4 prevalansa sahipken yaşlı hastalarda % 20'e kadar yükselir [5]. Orta yaş grubunda erkek kadın oranı 2-3/1 şeklinde görülür [6]. Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için ise değişik ölçekler geliştirilmiştir [7]. Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir [8]. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları ile uyku kalitesinin değerlendirilmesini sağlamaktadır [9].

OSAS'nin otonom sistem üzerindeki etkisi kardiyovasküler sistemin komplikasyonlarının patogenezi üzerinde önemli bir rol oynamaktadır. Sık tekrarlayan apneler sonucunda olan hipoksemi ve hiperkarbi hem periferik hem de santral kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olmaktadır [10].

Otonomik sistemdeki değişiklik, elektrofizyolojik ve biyokimyasal parametrelerle ölçülebilir sempatik ve parasempatik disfonksiyon olarak tanımlanmalıdır. Otonomik değişiklik pek çok elektrofizyolojik testle değerlendirilebilir; sempatik deri yanı (SDY) ve R-R interval değişkenliği (RRIV) bunlardan ikisidir [11].

OSAS'ın nörokognitif ve duyu durum disfonksiyonları ile bağlantılı olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir. OSAS hastalarının bildirdiği başlıca yakınmalar

mental duyarlılık azalması, iş performansı, araç sürüş güvenliği, eğitim ve günlük ev işleri üzerinde önemli negatif sonuçlardır [12]. Uykunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin kognitif ve afektif disfonksiyon patogeneğinde belli bir derecede sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [13].

Metabolik sendrom (MS) çeşitli komorbiditelerin bir araya gelmesiyle oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalık görünümündedir. Erişkin OSAS olgularının çoğunluğu MS bulgularından yakınmaktadır [14]. OSAS'ın bazı bulguları, uyku apnesinin MS'nin bir parçası veya manifestasyonu olduğunu göstermektedir [15].

Çalışmamızın amacı OSAS hastalarında elektrofizyolojik çalışmalarla, anketlerle, fiziksel ölçüm yapılarak ve kan değerlerinin ölçülmesi ile otonomik fonksiyon bozukluğunun, uyku bölünmelerinin ve oksijen desaturasyonunun depresyona, düşük uyku kalitesine, metabolik sendroma eğilimi ve kognisyonda azalmaya neden olup olmadığını araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

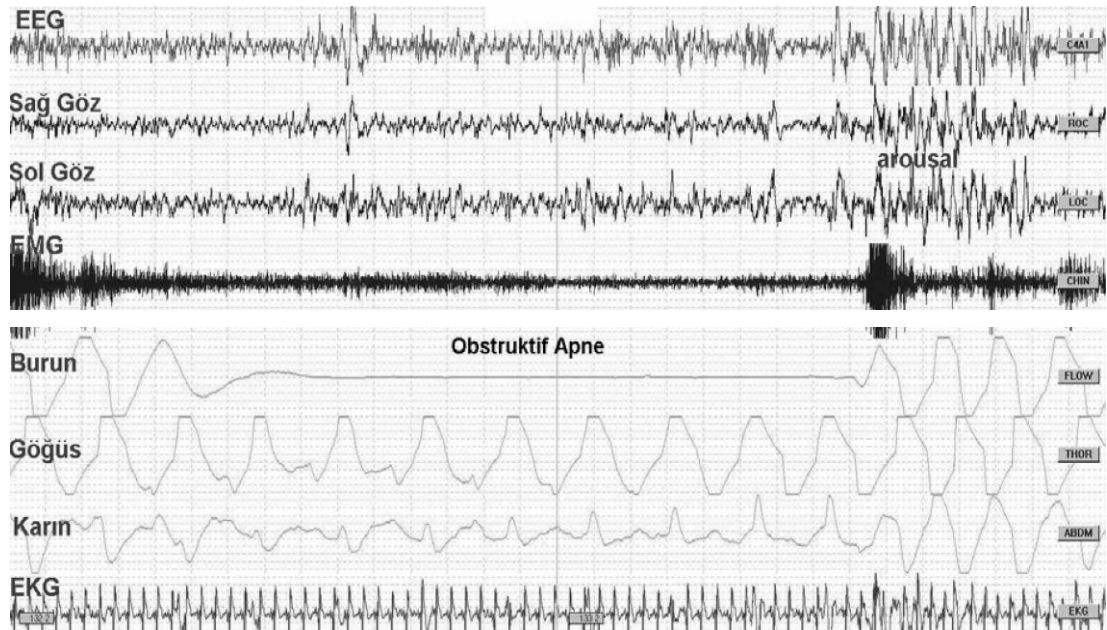
2.1.1 Tanımı

OSAS uyku esnasında tekrarlayıcı ve kan O₂ saturasyonunda düşme ile beraber görülen üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendromdur [16].

2.1.2. OSAS İçin Tanımlamalar

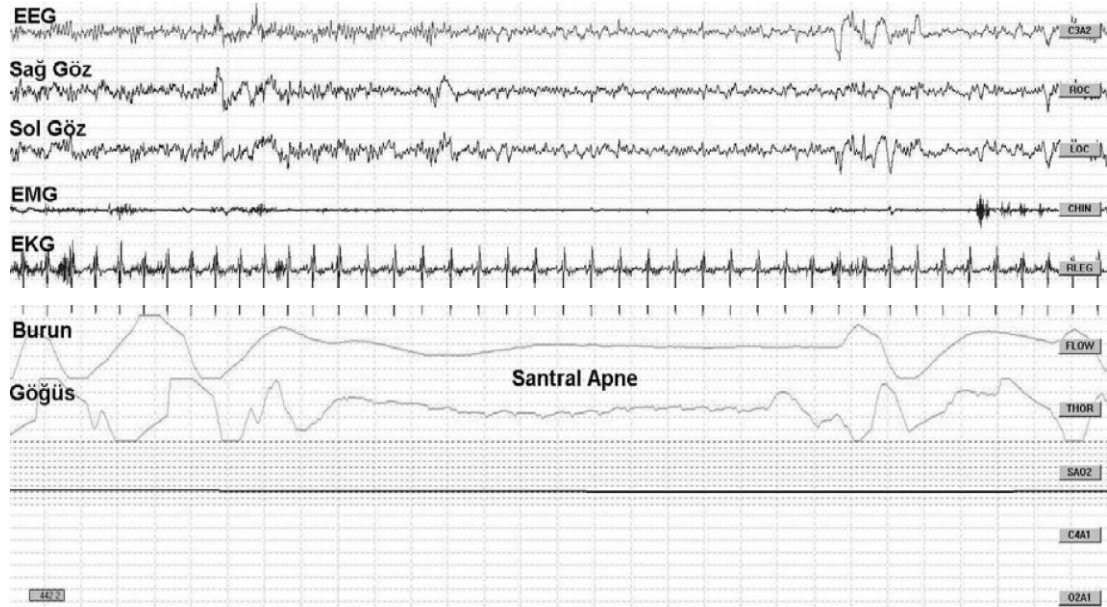
Apne: 10 saniye veya daha uzun süre solunum durması şeklinde tanımlanmaktadır. 3 tip apne vardır [17].

Obstrüktif Apne: Solunum durmasının nedeni, üst solunum yollarındaki obstrüksiyondur. Solunum çabasının sürmesine rağmen, üst solunum yollarında hava akımı sağlanamamaktadır.



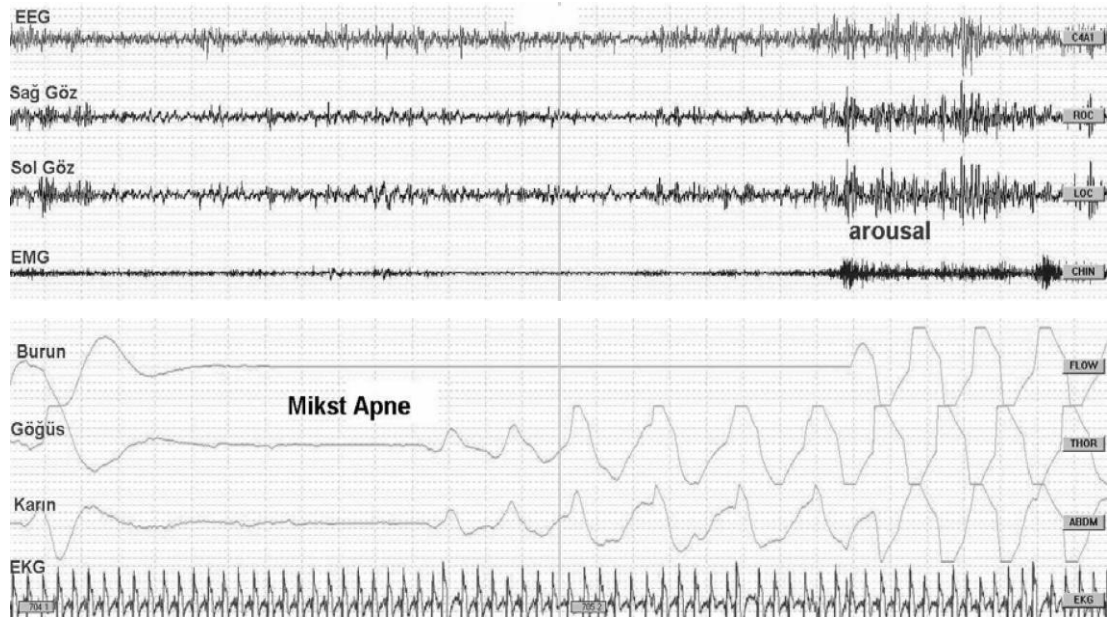
Şekil 2.1. Obstrüktif Apne

Santral Apne: Merkezi sinir sisteminden solunum kaslarına giden sinyallerin azalması sonucu solunumun durmasıdır.



Şekil 2.2. Santral Apne

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen obstrüksiyonun devam etmesidir.



Şekil 2.3. Mikst apne

Hipopne: Hava akımında 10 saniye ya da daha fazla süreyle, $\geq 30\%$ azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda $\geq 4\%$ lük düşme olmasıdır.

Arousal

Mikro-uyanıklık da denilebilen, genellikle anormal solunum paterninin sonlanmasını sağlayan, EEG frekansında en az 3 saniye süreli ani değişikliklerle daha hafif uyku evresine ve uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Apne Hipopne İndeksi (AHİ)

Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen bir değeri ifade eder. Bu tanımlama “Solunum Sıkıntısı İndeksi” olarak da isimlendirilmektedir. Bu ölçeğin 5’ten büyük olması halinde uyku apne sendromundan bahsedilir [2].

2.1.3. OSAS’ın farklı tipleri

Pozisyon bağımlı OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan ($TotalAHİ > 5$) bir olguda, nonsupin-AHİ’nin normal sınırlarda olması (< 5) şartıyla, supin-AHİ’nin nonsupin-AHİ’den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur[18]

REM bağımlı OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan ($TotalAHİ > 5$) bir olguda, NonREM-AHİ’nin normal sınırlarda olması (< 5) şartıyla, REM-AHİ’nin NonREM-AHİ’den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur[19].

Pozisyonel ve REM bağımlı OSAS

Pozisyon ve REM bağımlı OSAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHİ değeri REM döneminde+supin pozisyonunda (REM+Supin-AHİ) yatarken görülmektedir[20].

Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu

Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. ICSD- 2’de ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OSAS’ın bir paterni olarak tanımlanmıştır [21].

Gizli OSAS

Klinik olarak OSAS düşünölen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmaların devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG'nin pozitif bulunması durumudur. OSAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir. Azımsanmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir [22].

Overlap sendromu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliğı için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğın KOA'la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OSAS+KOA birlikteliğı anlaşılmaktadır[23].

2.1.4. Tarihçe

OSAS terimi 1973 yılında, Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniğı kuran, Guilleminault ve arkadaşları tarafından tıp literatürüne girmiştir. 1978 yılında Tilkian ve arkadaşları, OSAS' daki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır [24]

Türkiye'de apne ile ilgili ilk yayın 1973 yılında Barış ve ark. tarafından yapılmıştır [25]. Uyku apne sendromu ilk zamanlar trakeostomi ile tedavi edilmekteydi [26]. Nazal CPAP'ın 1981'de Sullivan ve ark. tarafından geliştirilmesi ile uyku apnesinin invazif olmayan, güvenli, kolay uygulanabilir ve etkili tedavisi gündeme gelmiştir [27]

2.1.5. Risk Faktörleri

- 1.Yaş
- Cinsiyet
- Obezite
- Boyun çevresi
- Irk
- Genetik faktörler
- Sigara, alkol, sedatif kullanımı

- Eşlik eden hastalıklar

Yaş

OSAS prevalansı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır [8]. Apne hipopne indeksi (AHI) seviyeleri ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı gösterilmiştir[28]. 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 (ÜSY) obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır [29].

Cinsiyet

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir [30-32]. Young ve ark. Tarafından yapılan bir çalışmada, uykuda solunum bozuklukları prevalansı AHI>5 olmak kaydıyla, kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır [31].

Obezite

Obezite, OSAS'a eğilimi arttırmaktadır. OSAS riski BKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir [17, 31-33]. OSAS'li olguların %75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır [34].

Boyun çevresi

Boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır [17].

Etnik Köken, Irk

Kripke ve arkadaşları San Diego'da 355 erişkin üzerinde yaptıkları çalışmada, etnik kökenin oksijen desatürasyonu için vücut kitle indeksi (VKI), cinsiyet ve yaştan bağımsız risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir [35].

Genetik Faktörler

Ailesinde OSAS olanlarda riskin 2-3 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir[36]. 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.[36, 37]

Alkol, İlaçlar ve Sigara

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.[38, 39]

Eşlik Eden Hastalıklar

Üst solunum yolu anormallikleri, akciğer (KOAİ vb.), endokrin (Diyabetes mellitus, Hipotroidi), psikiyatrik ve nöromusküler (Amyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Skleroz) birçok hastalıkta OSAS daha sık görülmektedir.[23]

2.1.6. Epidemiyoloji

OSAS, en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir. Her iki cinste, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir[6]. AHI >5 ve gündüz

aşırı uyku hali kriter alındığında prevalansın erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir. Diabetes mellitus prevalansının %3 civarında olduğu düşünülürse OSAS'ın ne derece sık görülen bir hastalık olduğu daha kolay anlaşılabilir[40]. Ülkemizde Köktürk ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OSAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu tespit edilmiştir[36]

2.1.7 Patogenez

OSAS patogenezi ile ilişkilendirilen etkenler lokal, anatomik, nörolojik ve vasküler etkenler ile aynı zamanda ailevi yatkınlığı içerir. Faringeal hava yolunun kollapsı OSAS için temel etkindir. Uyku boyunca üst hava yolunun açıklığını sürdüren üst solunum yolu dilatatör kaslarını da içerecek şekilde kas tonusu azalır. Bunun sonucu üst solunum yolu boşluğunu daraltacak ve direncini arttıracak şekilde bu kaslar gevşer. Hastalık uyku durum bağımlıdır; uykusuzluk boyunca nöral mekanizmalar farinks güvenir ve başarılı bir şekilde açık tutmak için üst hava yolu dilatatör kaslarını aktivitesini arttırmaktadır. Bu sayede apneik olaylar uyanıklık boyunca görülmemektedir ve havayolu kollapstan korunmaktadır. Hem NREM hem de REM uykusunda farengeal boyunda, göğüs duvarında ve çoğu diğer yardımcı kaslarda tonus azalması mevcuttur. Ventilatör pompa kaslarından devamlı negatif intraluminal basınç kombinasyonu ile birlikte azalmış üst havayolu tonusu üst hava yolunu kollapsa daha yatkın hale getirmektedir. Bozuk üst solunum yolu refleksleri de rol oynuyor olabilir. Bazı olgularda artmış ailevi OSAS varlığı anormal kraniyofasiyal özellikler ile ilişkili olabilir. Çocuklarda üst solunum yolu daralmasına neden olan kraniyofasiyal disostozis ve adenotonsiler büyüme önemli etkenlerdir.

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].

2.1.8. Klinik Bulgular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları: Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur[41]. Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama+tanıklı apne+GAUH) OSAS için belirleyicidir [23].

Horlama

Uyku esnasında yumuşak damak ve çevre dokuların titreşimi sonucu oluşan kaba sestir. Uyku esnasında ara sıra meydana gelen obstrüksiyonlar zararsızdır ve normal yetişkin popülasyonda oldukça yaygındır. Uykuda az sayıda hava yolu obstrüksiyonunun meydana geldiği horlama durumları **basit horlama** olarak tanımlanmaktadır. Hemen her gece olan horlamaya ise **habitüel horlama** denmektedir Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir [42].

Horlamaya sebep anatomik nedenler (büyük tonsil, adenoid vejetasyon, septal deviasyon, vb.) obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, cinsiyet, yaş, hipotroidi ve akromegali gibi klinik durumlar olabilir. Olguların %5-10'unda daralma kimi zaman tam tıkanmayla (apne) sonuçlanabilir. Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık arousal (EEG uyanmaları) nedeniyle uykunun tekrarlayan parçalanmasına (fragmentasyon), dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nöro-kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur [23].

Tanıklı Apne

OSAS'lı hastaların eşleri ve 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 inspiriyum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam

eder. Apne epizotları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir.

Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir [43].

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 semptom olmakla birlikte özellikle ağır dereceli OSAS'li hastalar için önemli bir belirteçtir. Gündüz aşırı uykululuk hali hafif-ağır dereceli OSAS'li hastalarda olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir [44].

Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur [45-47].

Uykululuğun öznel derecesini değerlendirmek için değişik ölçekler geliştirilmiştir [7]. Epworth uykululuk ölçeği (EUS) bunlar içinde en çok kabul görenidir [8] (Ek-1).

EUS'de toplam 10 veya daha fazla puan, artmış gündüz uykululuk halini ve 15 üzerindeki puanlar da patolojik uykululuk halinin varlığını düşündürmektedir [48]. EUS Ek-1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. OSAS Semptomları

Majör Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama	Uykuda boğulma hissi
Tanıklı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uyku hali	Noktürnal aritmiler

Tablo 2.1. “Devam” OSAS Semptomları

Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Uyanınca baş ağrısı	Ağız kuruluğu
Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomni	Noktürnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enürezis
Hafıza sorunları, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Çevreye uyum güçlüğü	İşitme kaybı
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Gastro-özofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	

2.1.9. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayenede OSAS'nin kesin tanısını koyduracak bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'nin üst solunum yolu anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler pek çok hastalıkta görülmesi nedeniyle şüpheli bir olgunun nöroloji hekimi tarafından değerlendirilmesi gerekir [49].

Hastalarda sıklıkla sistemik hipertansiyon saptanır. Tipik olarak obez, kalın ve kısa boyunlu morfoloji tanımlanmıştır. Hastalık daha çok orta yaşlı erkeklerde görülmektedir [50]. Ancak OSAS'lilerin en az %40'ının obez olmadığı unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir.

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 orofaringeal bir orifis, retrognati gibi) araştırılmalıdır [35, 51].

Eşlik eden hastalıkların (kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipotroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Özellikle hızlı progresyon gösteren ve erken yaşta kor pulmonale gelişen KOAH'lı olgular muhtemel bir OSAS birlikteliği (overlap sendromu) açısından tetkik edilmelidirler

[49]. Ancak fizik muayene bulgularının hiç birisi hastalık tanısı için şart değildir [50].

Uyku sırasında yatak başı gözlemleri çok önemlidir. Özellikle sırt üst yatış pozisyonunda düzensiz horlama, sık tekrarlayan apne epizodları, paradoksal toraks ve abdomen hareketlerinin gözlenmesi tanıyı destekler [49].

OSAS'un 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). Birçok hastada ise, fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır [49].

2.1.10. Tanı

OSAS'de altın standart tanı yöntemi "Polisomnografi"dir.[52] Yalnızca klinik bulgularla tanı koyma olasılığı %50-70 arasındadır. Tek başına AHİ değerine bakarak OSAS tanısı konulmasının ve hastalık ağırlığının belirlenmesinin de ne derece doğru olduğu tartışma konusudur. Çünkü 10 saniyelik bir apne veya hipopne ile 110 saniyelik bir apne veya hipopne benzer kabul edilmektedir. Oysa verdikleri hasarın benzer olmadığı açıktır [23].

Aynı şekilde, birçok raporda hastalık tanımlanırken yalnızca apne veya hipopne değil, tüm solunumsal olaylar (Solunum çabası artışına bağlı arousal-RERA vb.) tanıma dâhil edilmekte, bu durumda beklenenin üstünde olgu OSAS tanısı almaktadır [2, 44, 53].

Tablo 2.2. OSAS Tanı Kriterleri

Tanı için A,B ve D veya C ve D varlığı gerekir.
A. Aşağıdakilerin en az birinin varlığı:
I. Uyanırken istem dışı uyku epizodları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku veya insomniya hali
II. Soluk tutma ve boğulma hissi ile uyanma
III. Uyku sırasında gürültülü horlama, tanıklı apne

Tablo 2.2. “Devam” OSAS Tanı Kriterleri

B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin görülmesi	
I.	Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay
II.	Her solunumsal olayın bir kısmında veya tamamında solunum çabasının varlığı
C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin görülmesi	
I.	Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay
II.	Her solunumsal olayın bir kısmında veya tamamında solunum çabasının varlığı
D.Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk ilaç veya madde kullanımının ekarte edilmesi	

Klasik tanım olarak; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu tanımda apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır[2]

Genellikle PSG, tüm gece boyunca (full night PSG), 6-8 saat süreyle yapılmaktadır. Yarı gece (split night PSG) yani gecenin ilk yarısında tanının konup, ikinci yarısında CPAP titrasyonunun yapıldığı yöntem rutinde önerilmemektedir[23]

AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda PSG endikedir.

- Uykudaki solunum bozuklukları
 - o USB tanısında
 - o CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
 - o USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
 - o CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde

- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'da) USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
- Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon
- Sirkadiyen ritm bozuklukları

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

PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam olarak 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, tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve, alkol alımına izin verilmemelidir [54, 55].

Polisomnografi kayıt hızı 10 mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır.

OSAS açısından klinik olarak önemi olan olguların belirlenmesi ve bu konudaki çalışmalarda ortak bir dil kullanılabilmesi amacıyla, AHİ dikkate alınarak yapılan sınıflandırma Tablo 1.3.'de görülmektedir [17, 55].

Tablo 2.3. OSAS Sınıflandırması

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

OSAS'nin tanısal kriteri uyku testiyle tespit edilen bulgulara ve uyku hikayesi ve fiziksel muayeneyi içeren kapsamlı bir uyku değerlendirmesi sırasında elde edilen işaret ve semptomlara dayalıdır.

2.1.11. OSAS'de Tedavi

OSAS'nin tedavisini ağız içi araç uygulamaları, cerrahi tedavi, CPAP ve diğer PAP tedavileri oluşturmaktadır. Bunlar içinde en etkili yöntem; AHI'nin 5'in altına inmesine neden olan, OSAS semptomlarında ve sonuçlarında belirgin iyileşme sağlayan CPAP uygulamasıdır [56].

Kilo Verme

Obezite, OSAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHI'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir[57]

Farmakolojik Tedavi

İlk seçilecek tedavi olan PAP cihazlarını hastaların %20'si baştan reddeder, kullananlarda da uzun dönemde uyum oranları %50'ler civarındadır. Bu nedenle, alternatif tedavi arayışlarına girilmiş ve uyku apne hastalarında etkili olabilecek çeşitli ilaçlar üzerinde çalışılmıştır [58, 59].

OSAS'da Kaçınılması Gereken İlaçlar

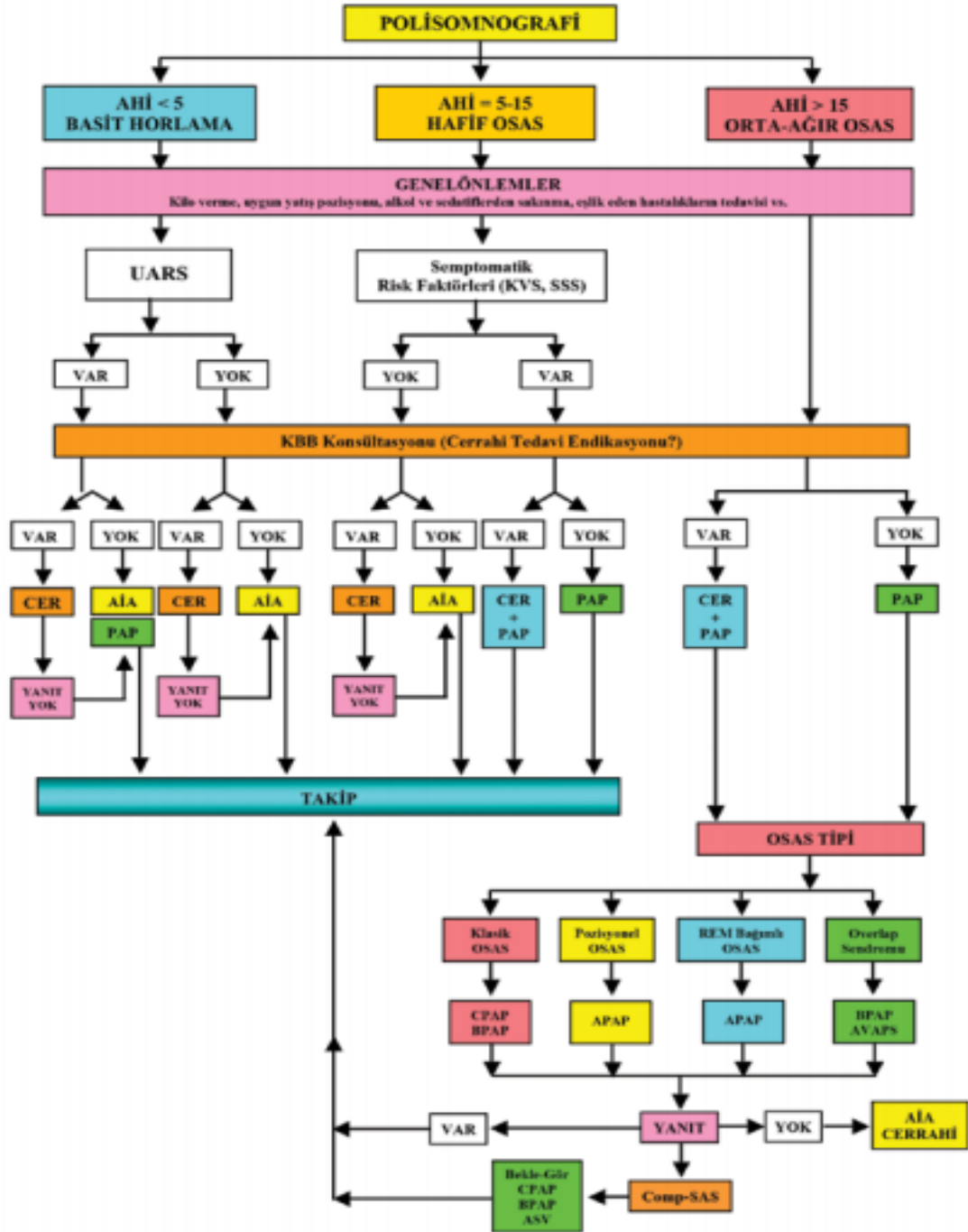
Baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketiapin, metadon, morfin, zolpidemdir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHİ'yi arttırdığı bildirilmiştir.

OSAS tedavisinde kullanılacak, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen saturasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır. İnternal veya eksternal nazal dilatatörlerin de herhangi bir yararı gösterilememiştir. İlaç tedavilerinden yalnızca hipotiroidi saptandığında tiroid hormonu verilmesi ve akromegali varlığında somatostatin uygulaması önem taşımaktadır. Rinit ve/veya adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst havayolu obstrüksiyonu olan, hafif-orta OSAS tanılı çocuk hastalarda intranasal steroid kullanılması önerilmektedir. Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil ve armodafinil ise OSAS tanısı ile CPAP tedavisi verilen ve tedavi uyumu iyi olmasına karşın gündüz uykululuğu süren hastalarda önerilmektedir [53, 57].

Davranışsal Değişiklikler

Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi artırarak OSAS riskini 3 kat arttırmaktadır. Alkol kullanımı ise üst solunum yolu nöromuskuler aktivitesini azaltır, arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle, tüm hastalara sigara ve yatmadan önce alkol kullanmamaları söylenmelidir [60].

OSAS tedavi algoritması şekil 2.4.'te verilmiştir



Şekil 2.4. OSAS'de tedavi algoritması

2.1.12 OSAS'nin Sonuçları

Uyku fizyolojik olarak, solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin dalgalandığı, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı bir dönemdir[61] OSAS hastalarında tüm bu değişimlere cevap yetersiz olmakta ve en başta kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm sistemlerde etkilenim görülmektedir.

OSAS'da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur

- Asifiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları). Bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bu değişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OSAS komplikasyonundan sorumlu tutulmaktadır.
- Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir [61].

Bu iki durumun ortak sonuçlarının olduğu da unutulmamalıdır.

Tablo 2.4. OSAS sonuçları

1-Kardiyovasküler Sonuçları	5- Endokrin Sonuçları
Sistemik hipertansiyon	Libido azalması, empotans
İskemik kalp hastalığı	6-Nefrolojik Sonuçları
Sol kalp yetmezliği	Noktüri
Pulmoner hipertansiyon	Proteinüri
Sağ kalp yetmezliği	Noktürenal enürezis
Kardiyak aritmiler	7-Gastrointestinal Sonuçları
Ani ölüm	Gastro-özofageal reflü
2-Pulmoner Sonuçları	8-Hematolojik Sonuçları
Overlap sendromu	Sekonder polisitemi
Bronşial hiperreaktivite	9-Sosyoekonomik Sonuçları
3-Nörolojik Sonuçları	Trafik ve iş kazaları

Tablo 2.4. “Devam” OSAS sonuçları

Serebrovasküler hastalık	Ekonomik kayıplar
Gündüz aşırı uyku hali	İş kaybı
Sabah baş ağrısı	Evlilik sorunları
Noktürnal epilepsi	Yaşam kalitesinin azalması
Huzursuz ve yetersiz uyku	10-Mortalite
4-Psikiyatrik Sonuçları	11-Diğer
Bilişsel bozukluk	İşitme kaybı
Anksiyete, depresyon	Glokom

OSAS’ın Kardiyovasküler Sistem Sonuçları

OSAS’lılarda uyku sırasında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm riski mevcuttur ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler kökenlidir. OSAS’ın kardiyovasküler sistem etkilerinde birçok mekanizma söz konusudur. Bunlar arasında;

- Sık tekrarlayan apneler sonucunda gelişen hipoksemi ve hiperkarbinin hem santral hem periferik kemoreseptörler aracılığıyla sempatik aktivasyon artışına neden olması
- İnflamatuar yolların aktivasyonu: Sağlıklı bireylere kıyasla OSAS lı hastalarda yüksek serum CRP ve IL-6, TNF-alfa düzeyleri olduğu bu değerlerin OSAS’nin ciddiyetiyle korele olduğu ve CPAP tedavisiyle düzeldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur
- Endotelin yüksekliği ve nitrik oksit üretiminde azalmaya bağlı olarak endotelial disfonksiyon gelişmesi
- Tekrarlayan hipoksemiler sonucu reperfüzyon hasarı ile birlikte serbest radikal düzeyinde artış meydana gelmesi
- Kan koagülasyon anormallikleri yer almaktadır.

OSAS ve Hipertansiyon

OSAS’lı olguların %30-50’sinde sistemik HT saptanır ve ağırlığı OSAS’ın ağırlığı ile ilişkilidir [61]. OSAS ve HT arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma

Wisconsin uyku çalışmasıdır. Bu çalışmada normotansif OSAS hastaları 4 yıl boyunca izlenmiş ve 4 yıl sonrada obezite ve diğer komorbiditelerden bağımsız olarak yeni HT insidansı araştırılmıştır [10]. Bugüne kadar bu konuda yapılmış en geniş kesitsel toplum temelli çalışma olan ve 6132 hasta üzerinde yapılan Sleep Heart Health çalışmasında, cinsiyet ve etkinlik özelliklerinden bağımsız olarak orta yaş ve üzeri erişkinlerde uykuda solunum bozuklukları ve sistemik hipertansiyon arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada AHI ve kan basıncı arasında bir ilişki gösterilmiştir [62, 63].

OSAS'li bir hasta hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca noktürnal hipertansiyona sahip olabilir veya hem gündüz, hem gece hipertansif olabilir. Bu da göstermektedir ki, OSAS'li hastalarda uyku boyunca sık tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri kemo ve baroreseptörlerin duyarlılığında değişikliğe yol açarak gündüz hipertansiyonunun varlığına da neden olmaktadır [64]. Ayrıca, OSAS'li hastalarda CPAP tedavisi ile gece ve gündüz kan basınçlarında gerileme saptanmaktadır [61].

Hipoksi majör bir faktör gibi görünmemektedir. Çünkü oksijen tedavisi ile bu hastaların kan basıncında değişiklik olmamıştır.

OSAS ve Kardiyak Aritmiler

OSAS'da en sık rastlanan aritmi kalp hızının siklik değişkenliğidir[65] Bu aritmide apnenin erken dönemlerinde bradikardi varken, solunumun tekrar sağlanmasıyla taşikardi ortaya çıkar. Bradikardi apnenin başlamasıyla birlikte başlar ve derinliği hipoksinin şiddetiyle doğru orantılıdır. Bradikardi artmış vagal aktivitede artışa bağlıdır [65, 66].

Hastalarda oksijen desatürasyonu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalarda, supraventriküler bradiarritmi ve taşiaritmilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Oksijen saturasyonu %60'ın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin artış izlenmektedir. Ortalama noktürnal SaO₂<90 olan OSAS'li grubun %82'sinde prematüre ventriküler vurular saptanırken, SaO₂>90 olan grubun %40'ında saptanmıştır. Bradiaritmiler sıklıkla fazik REM uykusunda gelişmektedir [67].

OSAS ve İskemik Kalp Hastalığı

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, hipertansiyon vs.) nedeniyle zordur. Uyku sırasında apneik epizotlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Miyokard iskemisinin belirtisi olan ST segment depresyonu KAH hikâyesi olmayan OSAS'lilerde uyku sırasında görülmüş ve CPAP tedavisi ile ST depresyonu azalmıştır [32]. Önceden KAH olan olgularda ise apneik epizodlar sırasında ST depresyonun daha da belirginleştiği görülmüştür [55]. Bu çalışmalar OSAS olan hastalarda KAH açısından değerlendirme yapılması gerekliliğini göstermektedir.

OSAS ve Sol Kalp Yetmezliği

Obstrüktif apne sırasında kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiriyum intratorasik negatif basınç artışına neden olur. Miyokardiyumda transmural basınç ve venöz dönüş artar. İnterventriküler septumda sola yer değiştirme olur, sol ventrikül stroke volüm ve afterload azalır. HT, hipoksi ve sempatik aktivite artışında eklenmesi ile sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül yetmezliğine neden olur. Sol ventrikül yetmezliği sonucunda pulmoner ödem gelişmektedir. OSAS'li olgularda sol ventrikül hipertrofisinin CPAP tedavisi ile normale döndüğünü gösteren çalışmalar mevcuttur [68].

OSAS ve Sağ Kalp Yetmezliği

OSAS'li olgularda hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar [10]. Ancak PHT'nun OSAS'ye değil, eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı olduğunu ileri süren yayınlar da mevcuttur.

OSAS ve Serebrovasküler Hastalık

İnmeli hastaların %45-90'ında OSAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM'de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM'de artar. OSAS'lilerde ise hipoksi ve apne süresi ile bağlantılı olarak arteriyel ve intrakranial kan basıncı artar ve hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla serebral kan akımı azalır. Ancak frontal bölgede kortikal arousallara bağlı olarak serebral kan akımı artmaktadır [69].

OSAS ve Nöropsikiyatrik Sonuçları

OSAS'lı olguların uykuları apne, hipopne veya bacak hareketlerine bağlı uyanıklık reaksiyonları ile fragmente olur. Uyku devamlılığı bozulur. Yüzeysel uyku süresi artar, derin uyku ve REM uykuları suprese olur. Uyku yapısında meydana gelen bu değişikliklerin neden olduğu devamlı uyuma isteği, çabuk yorulma, dikkat eksikliği, cinsel işlev bozuklukları gibi klinik sonuçlarının depresyon başta olmak üzere birçok psikiyatrik hastalık gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir [70].

Psikiyatrik hastalığı olan olguların uyku yapılarında da bazı farklılıklar bulunmaktadır. Örneğin depresif hastalarda %80'nden fazla oranda uykuya dalmakta güçlük çekme, gece içinde sık sık uyanma nedeniyle uyku bütünlüğünde bozulmalar, sabah erken uyanma ve sıkıntı hissi nedeniyle tekrar uyuyamama, yetersiz ve dinlendirici olmayan bir uyku periyodu özelliklerinden bir veya birkaçı görülebilir. Genç olgularda uykuya başlamada problem görülürken, ileri yaşlardaki olgularda uyku devamlılığındaki problemler ön plâna çıkar. Depresyon şiddetlendikçe uyku sorunları da belirginleşmeye başlar. Bu nedenle uyku problemleri aynı zamanda depresyon tanısının da konulmasını kolaylaştırır [71].

OSAS ve depresyonu olan olguların uyku yapısına baktığımızda ise uykuya dalmakta zorluk, uyku latansında uzama, uyanıklık süresinde artma ve uyku devamlılığında bozulma, erken uyanma, yavaş dalga uykusunda (N3) azalma, yüzeysel uykuda artma, REM latansında kısalma (<65 dk) REM uykusu yüzdesi yoğunluğunda artış olduğu görülmektedir [72]. Depresyon, OSAS'da görülen en sık ruh durumu bozukluğudur. Kadınlarda depresif semptomlar daha fazladır.

Uyku apnesindeki yaygın noropsikolojik disfonksiyon kavramını mevcut verilerin desteklemediği, bazı kognitif alanlar etkilenirken diğerlerinin etkilenmediği vurgulanmalıdır. Uygulama fonksiyonlarının özellikle bozulması prefrontal korteksin etkilenme ihtimaline işaret etmektedir. Uykunun kesilmesi, aralıklı hipoksemi ve prefrontal korteks disfonksiyonu bağlantısını kuran inandırıcı bir model geliştirilmiştir. Uykunun kesilmesi ve aralıklı hipokseminin uyku ile bağlantılı onarım süreçlerinin etkinliğini azalttığı öne sürülmektedir; bu da merkezi sinir sistemindeki fonksiyonel hemostazın bozulması ve beyinin belli bölgelerindeki nöron ve glia hücrelerinin yaşam sürelerinin değişmesi ile sonuçlanır. Bu model aynı zamanda prefrontal bölgenin uyku sırasındaki fonksiyonunu da ayrıntılandırmaktadır ve uykunun bölünmesine özellikle hassas olduğunu ve hipokseminin onarım işlemlerinin oluşabilmesi için uygun olmayan bir hücresel ortam yarattığı öne sürülmektedir [73].

OSAS'ın kognitif etkisi üzerine yapılmış çalışmalar sınırlıdır. İntermittan hipoksiye maruz bırakılan fare modelinde uzun süreli maruziyetin ağır uyku apnesini modellediği ve öğrenme ve hafıza bozukluklarına neden olduğu gösterilmiştir. Hipokampusun Cornu Ammon 1 (CA1) bölgesi intermittan hipoksiye duyarlılık göstermiştir ve inflamatuvar (TNF-alfa, siklooksijenaz-2, çözünebilir nitrik oksit sentaz) ve oksidatif stres cevabı (lipid peroksidasyonu ve karbonillenmiş proteinler) daha fazla bulunmuştur[74] Bu da OSAS'nin kognisyon üzerine olan olumsuz etkisini destekler niteliktedir.

OSAS ve Metabolik, Endokrinolojik Komplikasyonlar

AHI ve oksijen saturasyonu (SaO₂) ile insülin direnci arasında net bir ilişki vardır. Metabolik etkiler oksijen desaturasyonu ile ilişkili olup, OSAS'de insülin direnci %20 dolayındadır. CPAP kullanımına başladıktan 3 ay sonra metabolik bozukluk düzelir [61].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Tip-2 DM %30 oranında görülür. Tip-1 DM'li çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda OSAS sıktır. OSAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, DM bazal ventilatuvar fonksiyonları baskılar. Hipoksi, insülin duyarlılığında azalma, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artmaya yol açmaktadır [14].

OSAS ve Metabolik Sendrom Birlikteliği

Metabolik sendrom (MS) ve OSAS arasındaki yakın ilişki ilk kez 1990'lı yılların sonlarına doğru fark edilmiştir ve birçok çalışmada OSAS'nin MS gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. MS farklı komorbiditelerin bir araya gelmesi ile oluşan ve çeşitli organları tutan sistemik bir hastalık görünümündedir. Erişkin OSAS olgularının çoğunluğu MS bulgularından yakınmaktadır [14].

OSAS'nin bazı bulguları, uyku apnesinin MS'nin bir parçası veya manifestasyonu olduğunu düşündürmektedir. Son 20 yıl içinde OSAS'li hastalarda metabolik disfonksiyonun çeşitli tiplerinin varlığı saptanmış ve 1990'lı yılların sonunda OSAS ile MS arasındaki ilişki nedeniyle "sendrom Z" olarak isimlendirilmiştir [15]. Buna karşılık obezite ve insülin direnci/ diabetes mellitus temelinde gelişen MS'nin OSAS'ye zemin oluşturması OSAS'ın metabolik bir hastalık olduğunu ya da MS'nin bir bileşeni olduğunu desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada da, OSAS'nin şiddeti arttıkça MS tanı kriterlerinin görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir [75].

Tablo 2.5. IDF (International Diabetes Federation) – 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Bel çevresinin erkekte 94 cm, kadında 80 cm'ye eşit veya üzerinde olmasıyla birlikte, hastada aşağıdaki 4 kriterden 2 tanesinin bulunmasıyla metabolik sendrom tanısı koyulur:
a) Kan trigliserid düzeyinin 150 mg/dl olması veya artmış trigliserid düzeyi için ilaç tedavisi alıyor olmak,
b) Kan HDL kolesterol erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl 'nin altında olması veya düşük olan HDL için ilaç tedavisi alıyor olmak,
c) Sistolik kan basıncının 130 mmHg veya diyastolik kan basıncının 85 mmHg 'ye eşit veya üzerinde olması ya da antihipertansif ilaç kullanıyor olmak
d) Açlık kan şekerinin 100 mg/dl' ye eşit veya üzerinde olması ya da Tip 2 DM tanısının bulunması

MS, OSAS hastalarında sıklıkla bulunur. Son yıllarda obezite prevalansında artışa paralel olarak MS prevalansında da artış olmuştur [76]. Obezite MS'nin ana belirleyici bulgularındandır ve aynı zamanda OSAS gelişiminde de bilinen risk faktörüdür. OSAS ile özellikle android tip santral obezite, hipertansiyon ve glukoz intoleransının varlığı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. MS'li hastalarda abdominal ve boyun bölgesinin yağlanması OSAS ve restriktif akciğer hastalıklarına predispozisyon yaratır [77]. OSAS'deki uyku bölümleri ve intermitten hipoksi ile tekrarlayan obstruktif olaylar, MS'de görülen çeşitli kardiyometabolik bulguların gelişimini tetikleyen patogenetik mekanizmaları aktifleştirir [76].

OSAS'deki intermitten hipoksinin tekrarlayan epizotlarını takiben reoksijenasyon gerçekleşir ve iskemi-reperfüzyon etkisine yol açar. Bunun sonucunda da reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretilmektedir. ROS inflamatuvar yolu kontrol eden NF-kb (nuclear factor kappa-light -chain-enhancer of activated B cells) gibi transkripsiyon faktörleri upregüle eder. OSAS'de görülen uyku bölünmeleri ve baskılanması, nörohumoral yolu etkiler, sistemik inflamasyonu aktive eder ve oksidatif stres duyarlılığını artırır [78]. NF-kb inflamatuvar yoldaki bazı genlerin transkripsiyonunda anahtar rol oynar ve MS ile ateroskleroz patogenezinde rol oynar [79]. NF-kb aktivasyonunun OSAS ve kardiyometabolik riskler arasında anahtar rolü vardır. Artmış oksidatif stress NF-kb "yi stimüle eder ve inflamasyonu ortaya çıkarır. Kontrol gruplarına göre OSAS'li hastaların dolaşımdaki nötrofil ve monositlerde artmış NF-kb bağlanma aktivasyonuna sahip olduğu ve CPAP tedavisi ile şiddetli OSAS'lerde bunun düzeltilebildiği saptanmıştır [80].

OSAS'de en çok çalışılan sitokinler TNF- alfa ve IL-6 dir. Obez kişilerde beyaz yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonu TNF-alfa ve IL-6 nin kaynağıdır. MS'de dolaşımdaki hücrel adezyon molekülleri artmaktadır. OSAS'li hastalarda da dolaşımdaki soluble hücrel adezyon moleküllerinin artmış olduğu veya dolaşımdaki monosit ekspresyonunun arttığı ve bunun her ikisinin de CPAP tedavisi ile düzeldiği saptanmıştır [81]. Protrombotik faktörlerden fibrinojen ve PAI-1, MS'nin en önemli bileşenlerindedir. Fibrinojen inflamatuvar uyarıya cevap olarak karaciğerden sentezlenir. OSAS'li hastalarda fibrinojen düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır. PAI-1 yağ kökenli bir protrombotik faktördür ve OSAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak artmış olduğu gösterilmiştir [82]. Batın bilgisayarlı

tomografi çekimlerinde viseral yağ birikimi 100 cm^2 ise MS için tanısal bir bulgudur. Total vücut ağırlığı, VKI ve vücut yağ dağılımı OSAS ile koreledir. Her 6 kg/m^2 artış obstruktif uyku apne riskini 4 kat artırmaktadır. Obezite ve OSAS arasında resiprokal bir ilişki vardır. Obezite sadece OSAS riskini arttırmamakta, aynı zamanda uyku apnesi de kilo alım ve obeziteyi arttırmaktadır. OSAS'nin viseral yağ dağılımı üzerine bağımsız etkisi vardır OSAS hastalarda CPAP tedavisinin visseral yağ birikimini azalttığı gösterilmiştir [83].

MS'nin en önemli 2 parametresi IR ve abdominal obezitedir. IR DM'nin belirleyicisidir. Eger OSAS, IR şiddetini arttırırsa bu dolaylı olarak diğer metabolik durumları (hipertansiyon, hipertrgliseridemi ve visera obezite gibi) etkiler. OSAS, IR ve MS'nin hepsi santral obezite ile ilişkilidir [84]. Obezitenin anatomik/mekanik yük ve solunum kontrolü üzerine olan negatif etkisi nedeniyle üst havayolu kollapsı gelişiminde önemli etyolojik faktör olduğuna inanılmaktadır. Viseral yağ metabolik olarak aktif bir dokudur ve fazla miktarda proinflamatuvar veya vazoaktif maddeler üretir Bunlar da metabolik ve vasküler fonksiyonların regülasyonunda önemli roller oynar [85]. Sleep Heart Health çalışmasında 6440 erkek ve kadında yapılan çalışmada OSAS subgrupları arasında total kolesterol açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Ancak AHI ile HDL arasında ters bir orantı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle gençlerde AHI ile trigliserid düzeyleri arasında doğru orantı olduğu saptanmıştır [86].

2.2.Sempatik Deri Yanıtı

2.2.1.Tanım

Otonom sinir sistemi (OSS) her organ ve sistem için spesifik etkileri olan kompleks bir yapıdır. Bu nedenle OSS bozukluğunun tanısını koymak zordur. Tanıda kullanılan metodlardan biri de sempatik deri yanıtıdır (SDY) SDY deri yüzeyinden kaydedilen potansiyel değişimin adıdır ve sudomotor aktiviteyi temsil eder. Polisinaptik refleks arkı aktivasyonunun bir sonucudur. Refleks arkı ile kolinerjik ekrin ter bezlerini aktive eder. SDY refleks arkının efferent kısmı spinal kordun T1-L2 kısmından kaynaklanıp paravertebral sempatik gangliyonda sonlanan nöronların miyelinli sempatik liflerinden oluşmaktadır. Postgangliyonik lifler miyelinsizdir ve ekrin ter bezlerini innerve ederler. Refleks arkının merkezi kısmı henüz tam olarak

anlaşılamamıştır. Hipotalamus, beyin sapının ventrolateral kısmı, frontal lobun medial ve bazal kısımları ve temporal lobun medial kısmı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [87].

Derinin elektriksel olarak aktif olduğu 100 yıldan daha uzun süredir bilinmektedir. Her ne kadar Vigoroux (1879), Fere (1889) bu konudaki ilk gözlemleri bildirmişler ise de ilk defa Tarchanoff (1890), SDY'nin derideki ter bezleri ile ilişkili olduğunu saptamıştır. 1904'te Veraguth, 'Das psychogalvanische reflex phenomen' adlı bir monograf yazmıştır. Bu monograf birçok fizyolog ve psikoloğun ilgisini çekmiştir. Tanımlanan yöntemin, emosyonların ölçülmesinde kullanılabileceği yargısı, 'Psikogalvanik Refleks' adı ile çok uzun süre psikiyatri, psikoloji ve hatta kriminoloji alanında kullanılmasına yol açmıştır. Daha sonraları buna galvanik deri refleksi adı verilmiştir. Bunun en önemli otonomik reflekslerden biri olduğu ve sempatik sinir sistemi aktivitesini yansıttığı kesinlik kazanmıştır. SDY'lerin klinik nöroloji alanına girmesi oldukça yenidir. Buna ait çalışmalar 1920'li yıllarda başlamakla beraber, 1960'lı yıllarda Sourek, insanda SDY'lerin klinik uygulamasını, klinik/anatomik korelasyonları en sistematik şekilde çalışan araştırmacıdır. Çok daha yenilerde elektrofizyolojik gelişmelerden yararlanmak üzere, Goadby ve Dowman (1973), Fagius ve Wallin (1980), Shahani (1984), disotonomik belirtilerle giden hastalarda SDY'leri ayrıntılı olarak incelemişlerdir [88].

2.2.2. Sempatik Deri Kayıt Yöntemi

SDY ısı ve termoregülasyon ile ilişkili olduğuna göre, inceleme yapılacak EMG odasının ısısı uygun olmalıdır. Derinin ayak derisi üzerinde yaklaşık 32°C civarında tutulmalıdır. Kayıtlama deride, kılsız bölgeden yapılmalı ve referans elektrod ise deride kıllar olabilen bir bölüme konmalıdır. Rutinde en sık el ve ayaklar kullanıldığı için, buna göre tanımlama yapılabilir. Gümüş klorür disk elektrodlar, elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına, ya da ön kol anterior yüzeyine konur. Ayak için ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta is ayak bileği hizasına sarılır. Analiz zaman 5 veya 10 saniye olmalıdır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz ayarlanmalıdır. Amplifikasyon durumuna göre değiştirilir. SDY'leri uyarmak için

çok değişik uyarımlar kullanılabilir. Ancak bunlar içinde en pratiği kol ve bacağıın büyük mikst sinirlerinden birini uyarmaktır. Rektangüler tek elektrik şoklar ile sabit akım uyarımı verilir. 0,2-0,5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde şoklar kullanılır: Median, peroneal, sural ve supraorbital sinirler bipolar yüzeysel elektrik şoklarla uyarılır. Verilen elektrik şoklar hastanın kabul edebileceği ve ağrılı olmayan şoklar olmalıdır. Stimulasyon düzenli, monoton ve ardışık şekilde verilmemelidir. Bu durum SDY'lerde habitüasyona (alışmaya) yol açar. Düzensiz aralıklarla ve beklenmedik şekilde verilirse habitüasyona engel olunur [88].

2.2.3. Sempatik Deri Yanıtının Klinik Kullanım Alanları

SDY klinik nörolojide özellikle periferik nöropatili hastaların otonomik bozukluklarının tanımlanmasında kullanılır. SDY en çok diyabetik ve üremik hastalarda ince miyelinsiz liflerin lezyonlarının tanımlanmasında kullanılır.

Anormal SDY ayrıca familial amiloid nöropati, alkolik nöropati ve lepramatöz nöropatide görülür. Tip 1 herediter motor ve sensöral nöropatili hastalarla yapılan bir çalışmada 15 hastanın 5'inde SDY yokluğu gözlenmiştir. SDY yokluğu ayrıca otonomik bozuklukları olan akut ve kronik inflamatuvar nöropatili hastalarda görülür

Anormal SDY HIV(+) hastalarda, hastalığın asemptomatik erken dönemlerinde de görülür. Karpal tünel sendromlu hastalarda da düşük amplitüdü SDY görülür. Yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki multiple skleroz hastalarının %50'sinden fazlasında SDY anormallikleri bulunur. Parkinson hastalığında SDY latansında uzama ve amplitüdde azalma gözlenmiştir. ALS hastalarının %40'ında SDY yokluğu ve ayrıca latansda uzama ve amplitütte düşme görülür. Wilson hastalığı, Huntington Hastalığı, Duchenne musküler distrofi ve diğer distrofilerde de SDY anormallikleri gözlenmiştir. Shwalen ve arkadaşlarının iskemik inme geçiren hastalarda yaptıkları çalışmalarda SDY latanslarında uzama ve amplitütlerde düşme görülmüştür. Epileptik hastalarda da SDY değişiklikleri olduğuna dair raporlar bulunmaktadır [87].

2.3. Kalp Hızı Değişkenliği

Bir EMG laboratuvarında EMG cihazını kullanarak, belki yapılabilecek tek kardiyovasküler test, kalp atım değişkenliğinin ölçülmesidir Daha özel terim ile buna R-R interval değişkenliği (RRIV) adını veriyoruz. RRIV kalbin otonom başlıca parasempatik fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılan non-invaziv testlerden

biridir [89]. Bu testler 1970'lerden itibaren başlıca Ewing ve ark. tarafından kullanılmaya başlanmıştır [88, 89]. Kalp hızını sempatik ve parasempatik denge, hümoral mekanizmalar ve kalbin iletimini sağlayan dokunun intrinsek ritmi sağlar.

Kalp hızı değişkenliği (KHD), vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon yeteneğinin bir bulgusu iken KHD'de düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. KHD'de azalmanın ani kardiyak ölüm riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir [90]

Derin solunumda R-R intervali sinusoidal biçimde değişir. İnspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır [88] RRIV'yi değerlendirmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Biz çalışmamızda Stalberg tarafından tanımlanan yöntemi kullandık. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir, trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleksi ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile eşzamanlı olarak üretilen "atım event pulse" bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulslar arasındaki zaman farklı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır;

RR maksimum RR minimum/ Ortalama RR X 100 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi) [91]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Hastalıkları Anabilim Dalı Polikliniği'ne horlama, gündüz aşırı uykululuk hali tanıklı apne şikâyetleri ile başvuran, uyku laboratuvarında PSG ile OSAS tanısı konulan, American Academy of Sleep Medicine (AASM) uluslararası skorlamasına göre orta ya da ağır evre olarak evrelendirilen, CPAP tedavisi endikasyonu bulunan OSAS hastaları incelenmiştir. Çalışma için Eskişehir Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23 Temmuz 2015 tarihli 03 sayılı yazı ile onay alınmıştır. Çalışmaya aşağıda belirtilen şartları taşıyan 73 hasta ile 75 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dâhil edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu 18 yaş üstü ve ilkokul mezunu olanlar arasından seçilmiştir. Hasta grubunda yer alan olguların hepsinin ayrıntılı anamnezleri alınıp; fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Katılımcıların hepsinde diyabet, periferik damar hastalığı, kalp yetmezliği, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, alkolizm, polinöropati ve ilaç kullanımı (antikolinergik, beta bloker vs.) gibi otonomik sinir sistemi fonksiyonlarını etkileyebilecek her türlü faktör ekarte edilmiştir. Hastaların nöropatisinin ekarte edilmesi için hastalara tuzak nöropati ve polinöropati protokolüne göre EMG yapılmıştır ve nöropatisi olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Psikiyatrik hastalığı, demansı, ateş yüksekliği ve enfeksiyonu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınacak tüm bireylere testlerin uygulanmasından önce yapılacak işlemler hakkında ayrıntılı bilgi verilip; testlerin yapılması konusunda onayları alınmıştır. OSS fonksiyonlarının elektrofizyolojik incelenme protokolü sempatik sinir sistemi için SDY, parasempatik sinir sistemi için de hem istirahatte hem de derin solunum sırasında hesaplanan RRIV ile yapılmıştır. Hastalara hekim tarafından, yüz yüze soru cevap şeklinde Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği, MoCA (Montreal Cognitive Assessment) testi, Hamilton depresyon ölçeği uygulanmıştır. Cevaplarda beklenen kavramlar her hastaya aynı cümlelerle açıklanmıştır. Hastaların boyun çevresi, bel çevresi, ağırlığı, boyu ve arteriyel tansiyonu ölçülmüştür. Vücut kitle indeksi (VKİ), ağırlık/boy^2 (kg/m^2) olarak hesaplanmıştır. Metabolik sendrom değerlendirilmesi için hastalardan kan örneği alınarak açlık kan glukozu, HDL, trigliserit çalışılmıştır.

3.2. Yöntem

3.2.1. Sempatik Deri Yanıtı ve RRIV Ölçümü

Yapılan çalışmayla ilgili olarak çalışmaya başlanılmadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığından onay alınmıştır. Çalışma Eylül 2015 ile Eylül 2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Nöroloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Medtronic marka EMG cihazı ile hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların her iki üst ekstremitelerinden SDY, istirahat halinde ve derin solunum sırasında elde edilen RRIV değerleri incelenmiştir. SDY, her iki üst ekstremitelerde yapılmıştır. Aktif elektrod sağ el avuç içine, referans elektrod el sırtına yerleştirilmiştir. Uyarı sol el bileğinde median sinir üzerinden 20-100 mA şiddetinde verilmiştir SDY latans için stimulus artefaktının başlangıcından ilk defleksiyonun genelde negatif başlangıcına kadar olan süre ölçülmüştür. Üç yanıt kaydedilip ortalaması SDY olarak kabul edilmiştir RRIV, değerlendirmesinde prekordiyal alana referans elektrodlar yerleştirilmiştir. Hastadan oturur pozisyonda önce istirahat sırasında kayıtlama yapılmıştır. Sonra 5 sn inspiryum ve 5 sn ekspiryum olmak her 10 sn de bir dakikada 6 kez olacak şekilde derin nefes alıp vermesi sırasında kayıtlama yapıldı. RRIV Stalberg tarafından tanımlanan yöntemle göre yapılmıştır. Bu yöntemde filtreler 5-100 Hz olarak seçilir; trigger mod kullanılır ve süpürme her bir EKG kompleks ile tetiklenir. Her bir tetikleyici potansiyel ile eşzamanlı olarak üretilen "atım event pulse" bilgisayarın internal saatine gönderilir. Ardışık pulslar arasındaki zaman farkı ölçülür ve cihazda bulunan özel bir yazılım aracılığı ile 1 dakikalık zaman aralığındaki R-R interval değişimi şu formülle hesaplanır

RR maksimum - RR minimum / Ortalama RR x 100 (en uzun ve en kısa RR mesafeleri arasındaki farkın tüm tepeler arasındaki mesafelerin ortalamasına bölümünün yüzde olarak ifadesi)[91]

3.2.2. Epworth Uykululuk Ölçeği

Epworth uykululuk ölçeği uyku bozuklukları çalışmalarında gün boyu uykululuğu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Hastanın farklı durumlarda nasıl kolaylıkla uykuya daldığını belirlemek için kendi kendine uygulanan, 8 sorudan oluşan bir ölçektir. Sorular 0-3 arasında skorlanır. Toplam skor

0-24 arasında değişir. Yüksek skorlar uykululuğu gösterir. Toplam skor 2-10 arasında normal kabul edilirken, 10'dan büyük değerler patolojik uykululuk belirticidir [92].

3.2.3. Pittsburgh Uyku Kalite ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index)

Subjektif uyku kalitesi, uyku latans uyku süresi, habituel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilaç kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir [9]. Pittsburgh uyku kalite ölçeği soruları Ek-2' de verilmiştir [93].

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi toplam 24 soru içerir. Bu soruların 19'u kendini değerlendirme sorusudur, beşi bireyin eşi veya bir oda arkadaşı tarafından yanıtlanır. İndeksin puanı hesaplanırken hastanın eşi veya arkadaşının yanıtladığı sorular puanlamaya dâhil edilmez. Puanlama yedi bileşen halinde gruplandırılmıştır. Bu bileşenler;

- 1- Öznel uyku kalitesi
- 2- Uyku latansı
- 3- Uyku süresi
- 4- Alışılmış uyku etkinliği
- 5- Uyku bozukluğu
- 6- Uyku ilacı kullanımı
- 7- Gündüz işlev bozukluğu'dur.

Bu yedi bileşenin toplam puanı 0-21 arasındadır. Toplam puanın beş ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini gösterir. Pittsburgh uyku kalite indeksinin puanlaması Ek-3 'de verilmiştir [93].

3.2.4. Hamilton Depresyon Ölçeği

Hamilton depresyon ölçeği (HAM-D), hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir [94]. Son bir hafta içerisinde yaşanan depresyon semptomlarını sorgulayan 17 maddeden oluşur. HAM-D ilk kez hastanede yatan hastalar için geliştirilmiş olduğu için daha çok

depresyonun melankolik ve fiziksel semptomları üzerinde durur. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek 53 puan alınır. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu göstermektedir [95]. Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından da test edilmiştir [96] (Ek-6)

3.2.5. MoCA (Montreal Cognitive Assessment)

Montreal kognitif değerlendirme toplam puanı 30 olup yaklaşık bir hastaya uygulanma süresi on dakikadır ve puanlaması yaklaşık iki dakika sürmektedir. MKD'nin hafif kognitif bozukluğu saptamadaki sensitivitesi %90 spesifitesi %87 olarak bulunmuştur. MKD'ye göre <21 ağır bilişsel bozukluk, 21-25 arası orta bilişsel fonksiyon bozukluğu, 26-27 hafif bilişsel fonksiyon bozukluğu ve 28-30 bilişsel fonksiyon bozukluğu yok olarak değerlendirildi.[97]

Montreal kognitif değerlendirme ile 30 puan üzerinden sekiz bölümde kognitif değerlendirme yapılmaktadır. (Ek-5)

3.3. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler 'SPSS for Windows 21' paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak nitel değişkenlerde oran (yüzde), nicel değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma veya ortanca (interquartile aralık) verilmiştir. Kategorik değişkenler bakımından gruplar arası farklılık incelemesinde chi-kare testi uygulanmıştır. Ölçümsel değişkenlerden normal dağılıma sahip olanlar 'Bağımsız Örnekler-T' testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler 'Mann-Whitney-U' testleri kullanılarak gruplar arası ölçümleri karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için ($p < 0.05$) olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 73 hasta, 75 kontrol olmak üzere 148 bireyden oluşmaktadır. Hasta grubu 24 (%33) kadın, 49 (%67) erkek; kontrol grubu 28 (%37) kadın, 47 (%63) erkek bireyden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,3 \pm 12,1$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,6 \pm 11,9$ 'dur. Hasta grubunda 32 (%44) hastada orta, 41 (%56) hastada ağır OSAS mevcuttu.

Tablo 4.1. Demografik veriler

	Hasta	Kontrol
Katılımcı sayısı	73	75
Yaş ortalaması	$50,3 \pm 12,1$	$43,6 \pm 11,9$
Cinsiyet k e	24(%37,3) 49 (%62,7)	28(%32,9) 47(67,1)

Tablo 4.1. Demografik veriler devam

	Orta OSAS	Ağır OSAS
Katılımcı sayısı	32 (%44)	41 (%56)
Cinsiyet k e	13(%40,6) 19(%59,4)	11(%26,8) 30(%73,2)
AHI ortalaması	20,9	52,1

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında HDL, trigliserid, açlık kan şekeri bel çevresi ve vücut kitle indeksi ortalama değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

	Hasta Od+Sd	Kontrol Od+Sd	P Değeri
HDL	$44 \pm 11,2$	$55 \pm 17,6$	$<0,001^{***}$
Trigliserit	130 ± 52	96 ± 53	$<0,001^{***}$
Açlık Kan Şekeri	95 ± 11	89 ± 11	$0,004^{**}$
Bel Çevresi	102 ± 12	87 ± 16	$<0,001^{***}$
Vücut kitle indeksi	29 ± 5	25 ± 4	$<0,001^{***}$

HDL, trigliserid, bel çevresi, vücut kitle indeksi ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Hasta bireylerin trigliserid, bel çevresi, vücut kitle indeksi ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir, Hdl değeri istatistiksel olarak hasta grubunda anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,001$)

Açlık kan şekeri ortalama değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır Hasta bireylerin açlık kan şekeri ortalama değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0,01$)

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında vücut kitle indeksi derecelendirmesinin sayı ve yüzde olarak dağılımı

Vücut kitle indeksi derece		Grup		Total
		Kontrol	Hasta	
0-18,4		1	0	1
		100,0%	0,0%	100,0%
18,5-24,9		35	15	50
		70,0%	30,0%	100,0%
25-29,9		28	25	53
		52,8%	47,2%	100,0%
30-34,9		11	23	34
		32,4%	67,6%	100,0%
35-44,9		0	9	9
		0,0%	100,0%	100,0%
>45		0	1	1
		0,0%	100,0%	100,0%
Total		75	73	148
		50,7%	49,3%	100,0%

Vücut kitle indeksi derecesi arttıkça hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla birey olduğu görülmektedir.

Hastaların HDL, trigliserid, bel çevresi, açlık kan şekeri ve arteriyel tansiyonları ölçülmüştür. International Diabetes Foundation (IDF)-2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri'ne göre metabolik sendrom tanısı alan hasta ve kontrol grubu bireyleri değerlendirilmiştir ve değerler tabloda verilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendrom varlığının karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

Metabolik Sendrom		Grup		P Değeri
		Kontrol	Hasta	
Yok		68	47	<0,001 ** *
		59,1%	40,9%	
Var		7	26	
		21,2%	78,8%	
Total		75	73	
		50,7%	49,3%	

Metabolik sendrom varlığı değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p < 0,001$) Hasta grubunda metabolik sendrom varlığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ve kontrol grubundaki bireylere Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) uygulandı. Testler değerlendirildi ve puanlandı. MoCA Testi alt kategorileri için ortalama değerleri ve standart deviasyonu MoCA Testi, Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği medyan değerleri tabloda verilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve Kontrol Gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği Ortanca Değerlerinin Karşılaştırılmasına İlişkin İstatistikler

	Grup		P değeri
	Hasta Median	Kontrol Median	
Epworth	8 (5-12)	4 (2-6)	p<0,001***
Pittsburgh	5 (3-7)	3 (2-4)	p<0,001***
Hamilton	6 (4-14)	7 (3-11)	0,279
MoCA Testi	27 (25-28)	29 (27-30)	p<0,001***

Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, MoCA Testi medyan değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark bulunmaktadır. Hamilton depresyon ölçeği medyan değerleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.6. MoCA Test puanlamasına göre kognitif fonksiyon sınıflandırmasına ilişkin betimsel istatistikler

		Grup		Total
		Hasta	Kontrol	
MoCA Sınıflama	Normal	52	65	117
		44,4%	55,6%	100,0%
	MCI	20	10	30
		66,7%	33,3%	100,0%
	Demans	1	0	1
		100,0%	0,0%	100,0%
Total		73	75	148
		49,3%	50,7%	100,0%

MoCA Test puanlamasına göre ≤ 21 demans, 21-26 arası MCI, ≥ 26 ise normal olarak değerlendirildi. Yapılan istatistiğe göre hasta grubunda 20 birey MCI iken bu sayı kontrol grubunda 10 olarak bulundu. Kontrol grubunda 65 hasta normal puan alırken hasta grubunda bu sayı 52 idi.

Tablo 4.7. MoCA alt kategorilerine göre hasta ve kontrol grupları arasında chi-kare testi ile istatistiksel karşılaştırma

		Grup			P Değeri
		Hasta	Kontrol	Toplam	
Görsel	1,00	2 100%	0 0%	2 100%	0,12
	2,00	3 60%	2 40%	5 100%	
	3,00	9 75%	3 25%	12 100%	
	4,00	24 52,2%	22 47,8%	46 100%	
	5,00	35 42,2%	48 57,8%	83 100%	
Adlandırma	1,00	0 0,0%	1 100%	1 100%	0,25
	2,00	24 58,5%	17 41,5%	41 100%	
	3,00	49 46,2%	57 53,8%	106 100%	
Dikkat	2,00	1 100%	0 0,0%	1 100%	0,35
	3,00	2 50%	2 50%	4 100%	
	4,00	3 60%	2 40%	5 100%	
	5,00	17 63%	10 37%	27 100%	

Tablo 4.7. “Devam” MoCA alt kategorilerine göre hasta ve kontrol grupları arasında chi-kare testi ile istatistiksel karşılaştırma

	6,00	50 45%	61 55%	111 100%	
Lisan	1,00	1 100%	0 0,0%	1 100%	p<0,05
	2,00	22 68,7%	10 31,3%	32 100%	
	3,00	50 43,2%	65 56,8%	115 100%	
Soyut Düşünme	1,00	5 83,3%	1 16,7%	6 100%	0,98
	2,00	68 47,9%	74 52,1%	142 100%	
Gecikmeli Hatırlama	0,00	2 100%	0 0,0%	2 100%	p<0,001***
	1,00	5 71,4%	2 28,6%	7 100%	
	2,00	10 100%	0 0,0%	10 100%	
	3,00	23 59,0%	16 41,0%	39 100%	
	4,00	26 43,3%	34 56,7%	60 100%	
	5,00	7 23,3%	23 76,7%	30 100%	
Yönelim	5,00	6 46,2%	7 53,8%	13 100%	0,52
	6,00	67 49,6%	68 50,4%	135 100%	
Toplam		73 49,3%	75 50,7%	148 100%	

MoCA alt kategorilerine (görsel, adlandırma, dikkat, lisan, soyut düşünme, gecikmeli hatırlama, yönelim) yönelik olarak hasta ve kontrol grupları arasında chi-kare analizi ile yapılan bu istatistikte gecikmeli hatırlama ve lisan kategorilerinde kontrol grubunun hasta grubundan istatistiksel olarak daha iyi puanlar aldığını saptanmıştır. Görsel, adlandırma, dikkat, soyut düşünme ve yönelim kategorilerinde ise hasta ve kontrol grupları arasından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 4.8. Hamilton depresyon ölçeği performanslarına göre hasta ve kontrol gruplarının istatistiki verileri

			Grup		Total
			Kontrol	Hasta	
Hamilton Skoru	0-7		56	46	102
			54,9%	45,1%	100,0%
	8-15		12	9	21
			57,1%	42,9%	100,0%
	16-28		7	16	23
			30,4%	69,6%	100,0%
>28		0	2	2	
		0,0%	100,0%	100,0%	
Total			75	73	148
			50,7%	49,3%	100,0%

Hamilton Depresyon Ölçeği'nde aldıkları puanlara göre hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, hasta grubunda 16-28 arası puan alan 16 birey varken bu sayının kontrol grubunda 7 olduğu aynı zamanda hasta grubunda 2 bireyin 28 puanın üstünde alırken kontrol grubunda hiçbir bireyin 28 puanı geçmediği görülmektedir.

Tablo 4.9. Hasta ve Kontrol Gruplarında SDY latans, SDY amplitüt, RRIV, Hiperventilasyon sonrası RRIV ve RRIV değışkenliği medyan değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

	Grup		P değeri
	Hasta medyan	Kontrol medyan	
SDY Latans (ms)	1984 (1635-2210)	1858 (1568-2184)	0,47
SDY Amplitüt (mV)	1,59 (0,97-2,9)	1,32 (0,62-2,3)	p< 0,05*
RRIV (%)	35 (24-48)	24 (15-33)	p<0,001***
Hiperventilasyon sonrası RRIV (%)	66 (46-93)	45 (30,5-65)	P<0,001***
RRIV Değişkenliği (%)	39 (25-53)	27 (17-37)	P<0,001***

SDY amplitütleri, RRIV, Hiperventilasyon sonrası RRIV ve RRIV değışkenliği hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hasta grubunun SDY amplitütleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. RRIV Hiperventilasyon sonrası RRIV cevabı ve RRIV değışkenliği, hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur.

ESOGÜ Tıp Fakóltesi Hastanesi Nöroloji Elektrofizyoloji Kliniđince bir gece PSG ile OSAS tanısı almış; AHI değerlerine göre orta ve ağır OSAS tanılı hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. 24 kadın(%32,9) 49 erkek(%67,1) çalışmaya katılmıştır. Hastaların AHI değerleri ortalaması 37,8±19,8 idi. 32 hastada orta 41 hastada ağır OSAS mevcuttur.

Ağır ve orta OSAS hastalarının hdl, trigliserit, açlık kan şekeri, bel çevresi, vücut kitle indeksi değerleri tabloda verilmiştir.

Tablo 4.10. Orta ve ağır OSAS gruplarında HDL, trigliserid, açlık kan şekeri, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değerlerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

	Grup		P Değeri
	Orta OSAS medyan	Ağır OSAS medyan	
HDL	47(35-59)	44(33-55)	0,17
Trigliserid	121(95,5-152)	142(109-168)	0,91
Açlık kan şekeri	95(89-101)	97(86-108)	0,48
Bel çevresi	98(90-105)	103(95,5-110)	0,65
Vücut kitle indeksi	28(26-31,7)	30(27-33)	0,23

Orta ve ağır OSAS gruplarında HDL, trigliserid, açlık kan şekeri, bel çevresi ve vücut kitle indeksi değerlerinin ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Orta ve ağır OSAS gruplarında metabolik sendrom varlığı değerlendirilmiştir. İstatistikleri tabloda değerlendirilmiştir.

Tablo 4.11. Orta OSAS ve ağır OSAS gruplarının metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

Metabolik Sendrom	Osas Derece		p Değeri
	Orta	Ağır	
Var	23	24	0,99
	48,9%	51,1%	
Yok	9	17	
	34,6%	65,4%	
Total	32	41	
	43,8%	56,2%	

Orta ve ağır OSAS gruplarında metabolik sendrom varlığı değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Orta OSAS ve ağır OSAS grubundaki bireylere Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği ve Montreal Cognitive Assessment (MoCA) uygulandı. Testler değerlendirildi ve puanlandı. MoCA Testi alt kategorileri için ortalama değerleri ve standart deviasyonu, MoCA Testi, Epworth uykululuk ölçeği, Pittsburgh uyku kalite ölçeği, Hamilton depresyon ölçeği medyan değerleri tabloda verilmiştir.

Tablo 4.12. Orta OSAS ve ağır OSAS Gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ortanca değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

	Grup		P değeri
	Orta OSAS Median	Ağır OSAS Median	
Epworth	8 (6-11)	9 (7-12)	0,53
Pittsburgh	4 (3-6)	5 (3-8)	0,68
Hamilton	6 (4-13)	6 (4-15)	0,62
MoCA Testi	27 (26-28)	26 (25-28)	0,11

Orta OSAS ve ağır OSAS gruplarında Epworth Uykululuk Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği ortanca değerlerinin karşılaştırılması ile elde edilen verilerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 4.13. MoCA Test puanlamasına göre orta ve ağır OSAS gruplarında kognitif fonksiyon sınıflandırmasına ilişkin istatistikler

		Grup		Total	
		Orta Osas	Ağır Osas		
MoCA Sınıflama	Normal		25	27	52
			48,1%	51,9%	100,0%
	MCI		7	13	20
			35%	65%	100,0%
	Demans		0	1	1
			0%	100%	100,0%
Total			32	41	73
			43,8%	56,2%	100,0%

MoCA Testinden aldıkları puanlara göre orta ve ağır OSAS grubu karşılaştırıldığında ağır OSAS grubunda %65 MCI tespit edilmişken bu oran orta OSAS için %35'tir.

Tablo 4.14. Orta OSAS ve Ağır OSAS gruplarında SDY latans, SDY amplitüt, RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV ve RRIV değişkenliği medyan değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin istatistikler

	Gruplar		P değeri
	Orta OSAS medyan	Ağır OSAS Medyan	
SDY Latans (ms)	1837 (1481-2219)	1858 (1615-2163)	0,75
SDY Amplitüt (mV)	1,3 (0,7-2,3)	1,29 (0,64-2,3)	0,87
RRIV (%)	24 (15-31,5)	23 (16,5-34)	0,6
Hiperventilasyon sonrası RRIV (%)	47,5 (31,5-72,5)	45 (29,5-58)	0,39
RRIV Değişkenliği (%)	24,2 (16-32,3)	18,5 (15,7-22,3)	0,019

Orta OSAS ve ağır OSAS gruplarında SDY latans, SDY amplitüt, RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV ve medyan değerlerinin karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. RRIV değişkenliği ağır OSAS grubunda orta OSAS grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür ($p<0,05$)

5. TARTIŞMA

OSAS hava yolu kollapsına veya daralmasına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı (hipopne) veya durması (apne) ile karakterize bir hastalıktır. Tekrarlayan solunum durmaları desatürasyonlara ve uyku bölünmelerine neden olarak önemli nöro-davranışsal ve kardiyak sonuçlar doğurabilmektedir [98, 99]. Yapılan çalışmalarda OSAS prevalansı % 1-5 arasında değişmektedir [29]. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OSAS prevalansının %0,9-1,9 olduğu tespit edilmiştir [100].

Polisomnografik çalışma sonucu OSAS'nin gerek tanısı ve gerekse ağırlılığının belirlenmesinde en çok kullanılan kriter AHI'dir. AHI'ne göre OSAS; ($5 < AHI < 15$) hafif dereceli OSAS ($16 < AHI < 30$) orta dereceli OSAS, (> 30 AHI) ağır OSAS olarak alt gruplara ayrılır [55]. Çalışmamıza orta ve ileri OSAS'liler kabul edilmiş olup; AHI değerlerine göre 32 hastada orta, 41 hastada ağır OSAS mevcuttu. Orta OSAS grubunun AHI ortalaması 20,9 ağır OSAS grubunun AHI ortalaması 52,1 idi.

OSAS yaşı, cinsiyet, obezite, sigara, alkol ve sedatif kullanımı ile eşlik eden bazı hastalıklar ileri sürülen başlıca risk faktörleridir [36]. Yaşlanma ile vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti ve ventilasyonun kontrolünde ortaya çıkan değişiklikler OSAS eğilimini arttırmaktadır [29]. OSAS'nin en sık 40-65 yaş grubunda görüldüğü ve 65 yaşından sonra prevalansının azaldığı bildirilmiştir [44, 101]. Çalışmamızda hasta grubu 24 (%37,3) kadın 49 (%62,7)erkek olarak 73 bireyden oluşmuştur. Kontrol grubu 28 (%32,9) kadın 47 (67,1) erkek olarak 75 bireyden oluşmuştur. Hasta grubunun yaş ortalaması $50,3 \pm 12,1$, kontrol grubunun yaş ortalaması $43,6 \pm 11,9$ dur. Hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde önemli bir risk faktörü olarak bilinen yaş açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin hasta ve kontrol grubunun yaşlarının birbirine yakın seçilmesi olduğu düşünülmüştür.

Erkek cinsiyeti de OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Epidemiyolojik çalışmalarda seksenli yıllarda erkek/kadın oranı 10/1 - 7/1 gibi yüksek bulunmuştur [29]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise cinsiyet farkının bu kadar yüksek olmadığı ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak bildirilmiştir. Nieto ve arkadaşları [62] tarafından 6132 kişi üzerinde yapılan tarama çalışmasında, OSAS

tanısı konulan olguların %37 kadarının kadın olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda OSAS'li olgularımızın %67,1'ü erkek, %32,9'u kadındı. AHI'ye göre olguların cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.($p>0,05$)

Obezite, OSAS gelişiminde ve progresyonunda önemli bir risk faktörüdür [83, 102]. Ciddi obezitesi olan bireylerde OSAS sıklığı, normal kilolu bireylere göre 2 kat artmıştır. Dahası bazal kilosunun %10'unu kaybeden OSAS'li bireylerde OSAS progresyonunun 6 kat azaldığı ve OSAS şiddetinde %20'den fazla azalma olduğu görülmüştür [34, 103]. Üst solunum yolunu çevreleyen dokuda yağ birikimi, daha küçük bir üst solunum yolu lümenine ve kollaps riskinde artışla apneye predispozan olabilmektedir [104]. Aynı zamanda trunkal obezite göğüs kompliyansını ve fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltmakta, oksijen ihtiyacında artışa neden olmaktadır [102].

Obezitenin derecesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan en yaygın parametre vücut kitle indeksidir. National Center for Health Statistics, VKI'ni (<18) düşük kilolu, (18,5-24,9) normal, (25,0-29,9) kilolu, (30-34,9) obez (35-39,9) ileri derecede obez (>40) morbid obez olarak tanımlamıştır [105].

$$BMI = \text{Vücut Ağırlığı (kg)} / \text{Boy Uzunluğunun Karesi (m}^2\text{)}$$

Klinikte görülen obez hastaların %50-77'sinde OSAS saptandığı bildirilmiştir [106]. ABD'de yapılan bir değerlendirmede 30-69 yaş arası erişkinlerde aşırı kilolu veya obez olmanın ($VKI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) toplumdaki OSAS'NİN %41'inden sorumlu olabileceği tahmin edilmiştir [107].

Hoffstein ve ark. çalışmalarında apnesi olan hastalarda apne olmayan hastalara göre BKİ ve boyun çevresi değerlerini belirgin olarak yüksek bulmuşlardır [108]. Öğretmenoğlu ve ark. da BKİ, vücut yağ kitlesi ve vücut yağı yüzdesini AHI ile en çok ilişkili olan değerler olarak bulmuşlardır [109]. Saraç ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada retrospektif olarak incelenen 806 OSAS'li hastanın 513'ünde (%63.6) $BMI>30$ ve 88'inde ise (%10.9) $BMI>40$ olarak saptanmıştır [110].

Güven ve ark. OSAS'li 67 olgudan, hafif OSAS'lilerin %69'unun, orta ve şiddetli OSAS'li olanların %77'sinin obez ($BMI>29$) olduğunu saptamışlardır [111].

Akhan ve ark. ise 199 OSAS'li olgudan %76'sında BMI'nin 26'nın üzerinde olduğunu saptamışlardır [112]. Çalışmamızda hasta grubundaki bireylerin BMI'ya göre; 15'i (%20,5) normal, 25'i (%34,2) kilolu, 23'ü (%31,5) obez, 9'u (%12,3) ileri derecede obez ve 1'i (%1,5) morbid obezdir. Kontrol grubundaki bireylerin 1'i (%1,4) zayıf, 35'i (%46,7) normal, 28'i (37,3) kilolu ve 11'i (%14,6) birey obezdir. Kontrol grubunda ileri derecede obez ve morbid obez birey yoktur. Kontrol grubunun BMI ortalaması $25,3\pm 4,5$ hasta grubunun ise $29,4\pm 5$ olarak bulunmuş ve diğer çalışmalara benzer şekilde iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0,01$). Orta OSAS grubunun BMI ortalaması $28,6\pm 3,4$ ağır OSAS grubunun BMI ortalaması $30,09\pm 5,8$ olarak bulunmuştur. Orta ve ileri OSAS grupları ise kendi aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ileri OSAS grubunda BMI değerinin daha yüksek olduğu görülmektedir.

OSAS hastalarında trigliserit, LDL değerleri ile total kolesterol/ HDL oranı artmışken HDL değerinin düşmüş olduğu görülür [113]. Aynı zamanda OSAS'NİN yüksek açlık kan şekeri seviyeleri, bel çevresi artışı, insülin rezistansı gibi birçok karakteristik özelliği bulundurması nedeniyle metabolik sendromla birlikteliği söz konusu olmaktadır. Çünkü, metabolik sendrom da abdominal obezite, hipertansiyon, trigliserit yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, Tip 2 diyabet gelişme riskinin artmasıyla karakterize bir sendromdur [114]. Obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve metabolik sendromun kombinasyonu "sendrom Z" olarak anılmaktadır [15]. Açık bir görüş birliği olmamasına rağmen, hipotalamik-pituiter aksta meydana gelen değişiklikler, tekrarlayan hipoksi, inflamasyon ve adipokinlerin neden olduğu reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu, OSAS ve metabolik sendromda hücre düzeyinde görülen değişikliklerden sorumlu olduğu düşünülmektedir.[115]

Marshall ve ark. yaptıkları bir kohort çalışmada apnesi olmayan grupta diyabet prevalansı % 4,7 iken; ağır apneli grupta bu oran % 17,7 idi. Ağır apne için hesaplanan odds ratio (OR) 4,37 idi. 4 yıllık süre içinde Diyabet insidansı apnesi olmayanlarda % 2,2 iken; ağır apneli olanlarda % 20 idi [116]. Reichmuth ve ark. yaptıkları prospektif başka bir çalışmada AHI>15 olanların diyabet gelişme riski için odds ratio değerini 4,06 olarak saptamışlardır [117]. Buradaki durum apnenin DM gelişimine etkisini akla getirmektedir. Fransa'da Meslier ve ark. yaptığı bir

çalışmada genel populasyona göre OSAS'İİ hastalarda tip 2 DM ve IGT frekansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla bu frekanslar % 30,1 ve % 20). Fransa'da genel populasyonda tip 2 DM frekansı 45-74 yaş arası bireylerde % 3,5 -8,6 arasında olduğu belirtilmiştir [118]. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında açlık kan şekeri karşılaştırıldığında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olan açlık kan şekeri yüksekliği saptanmıştır. ($p<0,01$)

Bozkurt ve ark. 158 hasta ve 51 kontrol ile yaptıkları bir çalışmada; hasta grubu AHI indexlerine göre hafif, orta ve ağır OSAS olarak gruplandırılmıştır. Her birinde Görülen MS oranı sırasıyla %30,0 %35 ve %44'tür. Kontrol grubunda MS sıklığı %27,5 olarak bulunmuştur. Ayrıca MS en az bir komponentini içeren hasta sayısı %77,8'dir [119]. Japon OSAS hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada 719'u erkek 89'u kadın toplam 819 OSAS'li ve 89 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu taranmıştır. Metabolik sendromun AHI derecesi ve erkek cinsiyetle ilişkili olarak hasta grubunda daha sık ortaya çıktığı saptanmıştır [120].

Coughlin ve ark. yaptıkları bir vaka-kontrol çalışmasında OSAS'li hastalardaki metabolik sendrom komponentlerini karşılaştırmışlardır. AHI>15 olan 61 OSAS hastası ile 43 kontrol arasında yapılan bir çalışmada bağımsız bir ilişki görülmekle beraber OSAS'İİ hastalardaki metabolik sendrom için odds ratio 9,1 olarak bulunmuştur. OSAS ile sistolik ve diastolik kan basıncı, açlık insülini, trigliserid, HDL-K, T-Kol arasında bağımsız ilişki görülmüştür[121]. Parish ve ark. retrospektif bir çalışmada OSAS olmayanlara göre OSAS'li grupta daha yüksek Metabolik Sendrom prevalansı saptamışlardı. OSAS'li grupta metabolik sendrom prevalansı % 60 iken, OSAS olmayan grupta % 40 olarak bulunmuştur [76]. Bizim çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalarla benzer olarak hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunda daha düşük HDL seviyeleri saptanırken, trigliserid, bel çevresi total kolesterol değerlerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ileri seviyede anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Orta ve ağır OSAS grupları arasında ise HDL, trigliserid, açlık kan şekeri seviyeleri, bel çevresi ölçümleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmamızda gruplar arasında metabolik sendromun varlığı ile ilgili yapılan analizlerde hasta grubunda 26 (%35,6), kontrol grubunda 7 (%9,3) bireyde metabolik sendrom varlığı saptanmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel

olarak ileri seviyede anlamlandırılan metabolik sendrom varlığı saptanmıştır. ($p<0,001$) Orta OSAS grubunda 23 (%71) Ağır OSAS grubunda 24 (%58) bireyde metabolik sendrom saptanmış olup istatistiksel fark bulunmamaktadır.

Epworth Uykuluk Ölçeği (ESS), uyku bozukluklarında öznel gündüz uyku hali olup olmadığını değerlendirmek için tasarlanmış basit ve onaylanmış bir testtir[92] Portekiz’de Guimaraes ve ark. OSAS’li hasta grubunda yaptığı prospektif bir çalışmada ESS tedaviye cevabı ölçmek amaçlı kullanılmış ve CPAP tedavisi sonrası hastaların ESS puanlarında düşme saptanmıştır [122]. Meksika’da Maritza Sandoval-Rincón ve ark. nın ESS validasyonu için yaptığı OSAS, narkolepsi, depresyon tanılı hastalardan oluşan bir çalışmada ESS’nin güvenilirlik katsayısı oldukça yüksek bulunmuş (0,89) ESS skorunun en yüksek olduğu grup OSAS olarak belirlenmiştir.[123] Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu ESS değerlendirildiğinde hasta grubunun ESS skorunun istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark orta ve ağır OSAS grupları arasında saptanmamıştır. Scarlata ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada PSG ile 254 OSAS tanısı almış olan hasta üzerinde çalışılmıştır. Hastalarda Epworth Uykululuk Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği uygulanmıştır. Hastaların AHİ ile ESS arasında zayıf korelasyon gözlenirken Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği arasında hastalık şiddeti korelasyonu gözlenmemiştir[124]. Çalışmamızda ESS ile AHI arasında korelasyon gözlenmemiştir ($p>0,05$)

Bertolazi ve ark. Brezilya toplumunda Pittsburgh uyku kalite ölçeği validasyonu için yaptıkları bir çalışmaya 43 OSAS, 21 insomnia, 19 depresyon hastası dâhil edilmiş ve 21 bireyden oluşan kontrol grubuyla çalışılmıştır. OSAS’liler için ortalama (\pm SD) PSQI-BR skoru 8.1 ± 4.0 , insomnia için 12.8 ± 3.7 , depresyon için 14.5 ± 3.7 kontrol grubu içinse 2.5 ± 2.0 olarak bulunmuştur. İstatistiksel analiz One Way ANOVA kullanılarak yapılmış ve kontrol grubuna göre hasta grubunda Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) [125].

OSAS’de uykunun bölünmesi, tekrarlayan hipoksemi , iş performansında azalma, motorlu taşıt kazaları için artmış risk oluşturur. Bununla birlikte, apnenin en

yaygın ve dikkati çeken belirtileri aşırı gündüz uyku hali, hafıza ve konsantrasyon bozukluğu, sinirlilik, baş ağrısı ve depresyon, libido azalması ve impotanstır [126].

Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D), hekimlerin hastalardaki depresyonun şiddetini ölçmek için kullanabilecekleri 17 soruluk bir testtir. Max Hamilton tarafından 1960'ta yayımlanmıştır ve hala depresyonun derecesini ölçmek için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir [94]. Biz de çalışmamızda depresyon sorgulanması amacıyla HAM-D kullandık. Çalışmaya herhangi bir psikiyatrik yakınması olmayan hasta ve kontrol grubu bireyleri dâhil edildi.

Yapılan çalışmalarda depresyon vakalarında OSAS komplikasyonlarının görülme sıklığının genel popülasyona göre %11-18 arttığı saptanmıştır [127]. OSAS ve depresyonu olan olguların uyku yapısına baktığımızda, uykuya dalmakta zorluk, uyku latansında uzama, uyanıklık süresinde artma ve uyku devamlılığında bozulma, erken uyanma, yavaş dalga uykusunda (N3) azalma, yüzeysel uykuda artma, REM latansında kısalma (<65 dk) REM uyku yüzdesi yoğunluğunda artış olduğu görülmektedir [72].

Means ve ark. çalışmalarında OSAS ve depresyon ilişkisini hipotetik bir model ile açıklamışlardır. Hipoksemi ve uyku bölünmelerinin; gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk ve irritabilite gibi doğrudan etkilerinin olduğu belirtilmiş, bu belirtilerin depresif-somatik bulgulara benzer olduğu, ancak bunların tek başına depresyona neden olmadığı vurgulanmıştır. Tedavi edilmeyen olgularda; stresle karakterize kronik bir hastalığa dönüşen OSAS'nin bu doğrudan etkilerinin stresle başa çıkma becerisinde azalma, aktivite düzeyinde azalma, daha az sosyal ilişki kurma gibi ikincil etkilere de neden olduğu belirtilmiştir. Sonuç olarak bu etkilerin hem duyusal /bilişsel hem de depresif/somatik belirtiler oluşmasına katkıda bulunabileceği yazılmıştır [128].

Tsuneto ve ark. yaptığı 60 OSAS ve 34 kontrol grubundan oluşan OSAS'de yaşam kalitesi ve depresyonun araştırıldığı bir çalışmada OSAS şiddeti ile depresyon arasında bir ilişki bulunmamışken, kontrol grubuna göre OSAS'li hastalarda daha kötü yaşam kalitesinin olduğu ve depresyon sıklığının arttığı saptanmıştır [129].

Millman ve ark. OSAS'li hastaların %45'inde depresif semptomların (SDS skor>50) olduğunu, hastalığın ağırlığı ile depresyon skoru arasında ilişki olmadığını ve nazal CPAP uygulaması ile SDS skorunun normale gerilediğini saptamışlardır. Bu sonuçtan yola çıkarak, OSAS'nin kendisinin tedavi ile düzelebilen depresif semptomlara yol açtığını düşünmüşlerdir [130].

Pillar ve Lavie'nin OSAS'li hastalarda psikiyatrik semptomları değerlendirdiği 2271 bireyde yapılan bir çalışmada erkeklerde OSAS'ın varlığı veya şiddeti ile depresyon ve anksiyete arasında ilişki gösterilememişken, kadınlarda diğer faktörlerden bağımsız olarak depresyon ve anksiyete skorunun yüksek olduğu saptanmış. Ayrıca kadınlarda ağır OSAS olanların hafif OSAS'ı olanlara kıyasla daha yüksek anksiyete ve depresyon skoruna sahip olduğu görülmüştür [131]. Bizim çalışmamızda da ağır OSAS grubunda kadınlarda HAM-D skoru erkeklere göre 3 puan daha yüksek bulunmuş ancak bu istatistiksel bir fark oluşturmamıştır

Miho ve ark. 19 depresif bozukluk, 13 bipolar bozukluk olan 32 hasta ile yaptıkları bir çalışmada PSG ile 19 hastada AHI>5, 15 hastada AHI>10, 10 hastada AHI>20 olarak gruplandırılmış ve HAM-D skoru ile AHI derecesi arasında ilişki bulunamamıştır [127]. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının HAM-D skorları arasında istatistiksel fark saptanmamış olmakla birlikte hasta grubunda 16-28 arası puan alan 16 birey varken bu sayının kontrol grubunda 7 olduğu aynı zamanda hasta grubunda 2 bireyin 28 puanın üstünde alırken, kontrol grubunda hiçbir bireyin 28 puanı geçmediği saptanmıştır. Aynı şekilde orta ve ileri OSAS grupları arasında da HAM-D skoru açısından fark saptanmamıştır ($p<0,05$)

Araştırmalar OSAS'nin endokrin, kardiyovasküler ve metabolik sistemlerin işlev bozukluğuna ek olarak, dikkat ve bellek gibi çoklu bilişsel alanlarda işleyişi olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir [132].

Yaffe ve ark. OSAS hastalarında görülen hafif kognitif bozukluk veya bunamanın uyku fragmentasyonu veya uyku süresi ile ilgili olmadığını aralıklı hipoksemi nedenli meydana geldiğini gösterdi [133]. Bu bulgu, kemirgenlerde, aralıklı hipoksiye maruz kalmanın hipokampustaki artmış apoptoz ile ilişkili olduğunu gösteren hayvan çalışmalarıyla uyumludur [74]. Ayrıca, voksel bazlı morfometri ile hipokseminin, hafıza ve yürütücü işlevlerden sorumlu beyin

bölgelerinde (örn., frontal, parietal ve temporal alanlar ve hipokampus) gri cevher azalmasını göstermiştir [134]. Bu bulgular OSAS'deki aralıklı hipoksinin bilişsel işlev bozukluğunda ve gri cevher azalmasında önemli bir rol oynayabileceğini ve bunun da bunamanın gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. İkincisi, hipoksik koşullara maruz bırakılan farelerde, serebral amiloid plak oluşumu ve tau fosforilasyonunda artış gösterilmiştir [135]. Beyindeki β -amiloid birikimi ve tau fosforilasyonu, OSAS ve demans arasındaki bağlantıya katkıda bulunabilecek Alzheimer hastalığının (AD) ortak özelliklerinden biridir. Üçüncüsü, OSAS ve demans kompleks genetik ve çevresel etkileşimleri içeren karmaşık hastalıklardır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, apolipoprotein epsilon 4 (APOE4) allelinin, OSAS riskini arttırdığını göstermiştir [136]. APOE4 alleli, genel popülasyonda bilişsel düşüş ve bunama gelişimiyle ilişkilidir. Bu bulgular, OSAS ve demans arasında ortak bir genetik altyapı olduğunu düşündürmektedir.

OSAS hastalarında kognitif bozulma yaşa bağlıdır. İki çalışma, şiddetli OSAS'lı orta yaşlı erişkinlerin, eşit derecede şiddetli OSAS'li genç erişkinlere göre bilişsel bozukluğa sahip olma oranının çok daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur[137, 138]. Çalışmanın yeni bir meta-analizi, OSAS'li hastaların sözel epizodik bellekte (hemen geri çağırma, gecikmiş hatırlama, öğrenme ve tanıma) ve görsel uzaysal epizodik bellekte (hemen ve gecikmiş hatırlama) sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha fazla bozulma olduğunu ancak görsel, görsel-mekansal öğrenmede fark olmadığı saptanmıştır [139]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak MoCA testinin lisan ve gecikmeli hatırlama alanlarında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak ileri anlamlılık derecesinde fark saptanmıştır. Hasta grubunun toplam MoCA skoru da kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktür (hasta MoCa skoru:25,3 kontrol MoCA skoru:27,9 ($p<0,001$)). Aynı zamanda görsel, adlandırma ve toplam MoCA skorlarında ileri yaş OSAS'liler kendi grupları içinde değerlendirildiğinde daha düşük performans sergilemiştir (<50 yaş OSAS'lilerde MCI oranı %16,1 50-69 yaş grubunda %29 60-69 yaş grubunda ise %46,7) Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmalara benzerdir.

Yaffe ve ark. demans bulgusu olmayan 298 kadına yönelik yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada, OSAS'li kadınların 5 yıl sonra hafif bilişsel bozukluk veya demans geliştirme riskinin arttığını tespit etmiştir. OSAS'nin uzun

sürekli bellek bozukluğundaki kilit rolünü vurgulamışlardır. Bu çalışma çoğunlukla beyaz, daha yaşlı kadınları (ortalama yaş: 82.3 yıl) içerdiğinden, bu bulgular erkekler, daha genç nüfus veya etnik olarak farklı nüfus için genelleştirilemez [133]. Bizim çalışmamızda OSAS'li kadın ve erkek bireyler arasında demans gelişimi açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$)

OSAS'li hastalarda sempatik hiperaktivite bulunduğu gösterilmiştir. OSAS'li hastalarda idrar katekolamin düzeylerinin arttığı, CPAP tedavisi sonrasında hem plazma hem idrar katekolaminlerinde anlamlı düşüş olduğu, bu seviyelerin normale düştüğü birçok çalışmada bildirilmektedir [140]. Narkiewicz ve ark. OSAS'li hastalarda normal bireylere kıyasla selektif kemorefleks sensitivitesinin arttığı göstermişlerdir. Ayrıca hem uyanıklık hemde uyku sırasında barorefleks duyarlılığının azaldığı CPAP kullanımı ile bu bozukluğun düzeltilebildiği gösterilmiştir [141]. Sonuçta sempatik aktivite artışı ile istirahatteki kalp hızı artar, EKG'de R-R interval değişkenliği azalır. OSAS olan hastalarda KHD'nin incelenmesi ile sempatik nöral aktivitenin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir [142].

Son dönemde yapılan çalışmalarla OSAS'nin diğer nedenlerden bağımsız olarak tekrarlayan hipoksiye bağlı bir polinöropati nedeni olduğu ileri sürülmüştür [143, 144]. Otonomik disfonksiyon elektromyonörografi (ENMG) testiyle sempatik deri yanıtı (SDY) ve R-R aralık değişkenlik (RRAD) analizleriyle non invaziv olarak değerlendirilebilir. Literatürde OSAS'da otonomik disfonksiyonu ENMG ile değerlendiren az sayıda çalışma vardır. Ito ve ark., OSAS ve OSS arasındaki ilişkiyi ve tedavi cevabını göstermek amacıyla RRIV, düzeltilmiş QT aralığı ve kalp hızı değişkenliğini kullanarak yaptıkları çalışmada OSAS'ın OSS etkilediğine ilişkin sonuçlar bulmuşlar ve tedavi ile bu etkilenimin gerilediğini saptamışlardır [145].

Zakrzewska ve ark. otonomik semptomları olan 34 OUAS hastası ($AHI>5$) ile 32 sağlıklı olguyu karşılaştırılmış, OSAS grubunda SDY latansının kontrol grubuna göre uzadığı gözlenirken RRAD inde anlamlı farklılık saptanmamıştır [11] Pierzchała ve ark. ise tedavi olmamış 26 ağır OSAS'li olgu ile 27 kontrol grubunu karşılaştırmış ve bu olguların sempatik deri yanıtlarına bakmıştır, sonuçta OUAS'lı olguların 10'unda SDY gözlenmezken, geriye kalan OSAS'li olgularda kontrol grubuna göre SDY amplitüdüde azalma gözlenmiştir [146].

Evlice ve ark. yaptığı 40 hasta ve 20 sağlıklı bireyden oluşan bir çalışmada Gruplar karşılaştırıldığında SDY latanslarında ve R-R aralık değişkenlikleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, ağır OSAS olgularında kontrol grubuna göre SDY amplitüdlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir [147].

Biz bu çalışmada OSAS hastalarında OSS fonksiyonlarında herhangi bir bozukluğun olup olmadığını incelemeye çalıştık. Çalışmada OSS fonksiyonlarının değerlendirilmesi, SDY testi ve RRIV kullanılarak yapıldı. Çalışma PSG ile OSAS tanısı konmuş 73 hasta ile yaş ve cinsiyet dağılımı açısından uyumlu 75 sağlıklı kontrol grubundan oluştu. 73 hasta AHI skorlarına göre 32 orta($15 < \text{AHI} < 30$) ve 41 ağır ($\text{AHI} > 30$) olarak gruplandırıldı. Elektrofizyolojik çalışmalarda OSAS dışı otonom sinir sistemini etkileyebilecek her türlü etken çalışma dışı tutuldu.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlarda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında istirahatte RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV ve iki RRIV değişkenliği değerlerinde hasta grubunda belirgin düşüklük gözlendi ve bu istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıydı ($p < 0,001$). Hasta ve kontrol grupları arasında SDY latansına bakıldığında anlamlı fark bulunmamışken, SDY amplitütünün hasta grubunda istatistiksel olarak daha düşük olduğu görüldü ($p < 0,05$) Orta ve ileri OSAS grupları kendi arasında karşılaştırıldığında ileri grupta RRIV değişkenliğinin istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlenirken ($p < 0,05$) istirahatte RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV, ve SDY amplitütünde ileri OSAS grubunda daha düşük değerler elde edilirken bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

OSAS’de tekrarlayan apneler, desatürasyonlara ve uyku bölünmelerine neden olarak önemli nöro-davranışsal ve kardiyak sonuçlar doğurabilmektedir.

Çalışmamızda otonom sinir sistemi fonksiyonlarını değerlendirmek için SDY ve RRIV testleri, uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite Ölçeği, gündüz aşırı uykululuğun değerlendirilmesi için Epworth uykululuk ölçeği, depresyon değerlendirilmesi için Hamilton Depresyon Ölçeği ve kognitif yıkımın değerlendirilmesi için Montreal Cognitive Assessment (MoCA) testi kullanılmıştır.

Bireylerin bel çevresi, arteriyel tansiyonları, açlık kan glukozu, HDL ve trigliserit değerleri ölçülerek IDF (International Diabetes Federation) 2005 MS tanı kriterlerine göre metabolik sendrom varlığı saptanmıştır.

- Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında yapılan SDY amplitütü, RRIV, hiperventilasyon sonrası RRIV ve RRIV değişkenliğinde hasta grubunda alınan yanıtların kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ve ileri istatistiksel anlamlılık seviyesinde fark saptanmıştır. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalara benzer olarak OSAS’ın otonom sinir sistemini etkilediğini göstermektedir
- SDY latansı değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır.
- RRIV değişkenliğinde orta ve ağır OSAS grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur. Ağır hasta grubunun RRIV değişkenlik cevabı daha düşüktür. SDY latans ve amplitütü, RRIV ve hiperventilasyon sonrası RRIV değerlerinde orta ve ağır OSAS grupları arasında fark bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir.
- Pittsburgh uyku kalite ölçeği ve Epworth uykululuk ölçeği ile yapılan değerlendirmede hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı. Hasta grubunun uyku kalitesi daha bozuk, gündüz uykululuğu daha fazlaydı. Orta ve ağır OSAS grupları kendi arasında değerlendirildiğinde fark saptanmadı. OSAS’ta görülen uyku fragmentasyonunun bu sonuca sebep olduğu düşünülebilir.
- MoCA testi sonucuna göre hem toplam puanda, hem de gecikmeli hatırlama ve lisan alt kategorilerinde hasta grubunun daha kötü performans sergilediği görülmüştür ve bu istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlıdır. Bu durum hipokampusun ve korteksin hipoksiye daha duyarlı olan bölgelerinde görülen erken hasarın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

- MoCA testinden aldıkları puanlara göre orta ve ağır OSAS grubu karşılaştırıldığında ağır OSAS grubunda %65 MCI tespit edilmişken bu oran orta OSAS için %35'tir.
- Hamilton depresyon ölçeği ile yapılan değerlendirmede hem hasta ve kontrol grubu bireyleri, hem de orta ve ağır OSAS grupları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.
- HDL, trigilserit, açlık kan şekeri seviyesi, bel çevresi, arteriyel hipertansiyon varlığı ölçülerek hasta grubunda kontrol grubuna göre metabolik sendrom varlığının daha sık olduğu saptanmıştır.
- Orta ve ağır OSAS grupları arasında metabolik sendrom varlığı açısından istatistiksel fark yoktur.

KAYNAKLAR

1. Strohl, K.P. and S. Redline, Nasal CPAP Therapy, Upper Airway Muscle Activation, and Obstructive Sleep Apnea 1–3. *American Review of Respiratory Disease*, 1986. 134(3): p. 555-558.
2. Iber, C., et al., The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Vol. 1. 2007: American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL.
3. Kuna, S.T., D.G. Bedi, and C. Ryckman, Effect of Nasal Airway Positive Pressure on Upper Airway. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 138: p. 969-975.
4. MİÇOOĞULLARI, G. and R.O. GÖZÜ, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Klinik Değerlendirme: Anamnez (Horlama, Tanıklı Apne, Gündüz Uykululuk Hali). *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2007. 3(23): p. 38-41.
5. Ancoli-Israel, S., et al., Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*, 1991. 14(6): p. 486.
6. Young, T., J. Skatrud, and P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama*, 2004. 291(16): p. 2013-2016.
7. Bradley W., et al., *Neurology in clinical practise*, Fifth Edition. 2008: p.; 1947-2010.
8. Tomfohr, L.M., et al., 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): p. 121-126.
9. Buysse, D.J., et al., Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med*, 2008. 4(6): p. 563-571.
10. Rajagopalan, N., Obstructive sleep apnea: not just a sleep disorder. *Journal of postgraduate medicine*, 2011. 57(2): p. 168.

11. Zakrzewska-Pniewska, B., et al., Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of clinical neurophysiology*, 2004. 21(6): p. 435-439.
12. Aloia, M.S., et al., Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2004. 10(05): p. 772-785.
13. Cheshire, K., et al., Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 1992. 152(3): p. 538-541.
14. Jean-Louis, G., et al., Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*, 2008. 4(3): p. 261-72.
15. Wilcox, I., et al., "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*, 1998. 53(suppl 3): p. S25-S28.
16. Lugaresi, E., et al., Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep*, 1979. 3(3-4): p. 221-224.
17. Schwab RJ, Goldberg AN, and P. AL, Sleep apnea syndromes. In Fishman, AP(ed), *Fishman Pulmoner Diseases and Disorders*. 1998: p. 1617-37.
18. Mador, M.J., et al., Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *CHEST Journal*, 2005. 128(4): p. 2130-2137.
19. Haba-Rubio, J., et al., Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *CHEST Journal*, 2005. 128(5): p. 3350-3357.
20. Oksenberg, A., E. Arons, and K. Nasser, Vander T; Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body po-sition. *J Clin Sleep Med*, 2010. 6(4): p. 343-348.
21. Ogunrinde, O., H. Yue, and C. Guilleminault, Upper airway resistance syndrome. *Chest PCCSU Article (07.01. 11)*. www.chest.org, 2011.

22. Hutter, D.A., B.K. Holland, and H. Ashtyani, Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients. *Sleep medicine*, 2004. 5(5): p. 501-506.
23. Demir, A., et al., Türk Toraks Derneği obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Turkish Thoracic Journal*, 2012. 13(Suppl 1): p. 1-73.
24. Medicine, A.A.o.S., *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*. 2005: American Acad. of Sleep Medicine.
25. Baris, Y., M. Artvinli, and M. Ozesmi, Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airways obstruction in an obese patient. *Bulletin de physio-pathologie respiratoire*, 1972. 9(3): p. 630-630.
26. Lugaresi, E., et al., Effets de la trachéotomie dans les hypersomnies avec respiration périodique. *Rev Neurol (Paris)*, 1970. 123(4): p. 267-268.
27. Sullivan, C., et al., Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet*, 1981. 317(8225): p. 862-865.
28. Caleman, J., Oral and maxillofacial surgery for the management of OSAS. *Otolaryngeal Clin North Am* 1999. 32: p. 235-41.
29. Stradling, J., Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*, 1995. 50(6): p. 683-689.
30. Phillips, B.A., M.I. Anstead, and D.J. Gottlieb, Monitoring Sleep And Breathing: Methodology: Part I: Monitoring Breathing. *Clinics in chest medicine*, 1998. 19(1): p. 203-212.
31. Young, T., Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing: what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*, 1993. 16(8): p. S1-S2.
32. Chesson Jr, A.L., et al., The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*, 1997. 20(6): p. 423-487.

33. Kwan, S., et al., Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *The American Review of Respiratory Disease*, 1991. 143.
34. Smith, P.L., et al., Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of internal medicine*, 1985. 103(6_Part_1): p. 850-855.
35. Kripke, D., et al., Prevalence of sleep-disordered breathing in ages 40–64 years: a population-based survey. *Sleep*, 1997. 20(1): p. 65.
36. Köktürk, O., Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1998. 46: p. 193-201.
37. Schmidt-Nowara, W.W., et al., Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Archives of internal medicine*, 1990. 150(3): p. 597-601.
38. Guilleminault, C., et al., Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome: prospective studies on retrospective cohorts. *Lung biology in health and disease*, 1994. 71: p. 557-574.
39. Schwab, R.J., et al., Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1995. 152(5): p. 1673-1689.
40. Köktürk, O., Uykuda solunum bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6. Kış Okulu Kitabı*, Ilıca-Çeşme. 2008.
41. Malow, B., Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, 2005: p. 589-93.
42. Martikainen, K., et al., Natural evolution of snoring: a 5-year follow-up study. *Acta neurologica scandinavica*, 1994. 90(6): p. 437-442.

43. Padma, A., N. Ramakrishnan, and V. Narayanan, Management of obstructive sleep apnea: A dental perspective. *Indian Journal of dental research*, 2007. 18(4): p. 201.
44. KÖKTÜRK, O., Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Turkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*, 2008. 1(1): p. 40-45.
45. Dement, W.C. and M.M. Mitler, It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *Jama*, 1993. 269(12): p. 1548-1550.
46. Johns, M.W., Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of sleep research*, 2000. 9(1): p. 5-11.
47. Douglas, N.J. and O. Polo, Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The Lancet*, 1994. 344(8923): p. 653-655.
48. Johns, M.W., A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 1991. 14(6): p. 540-545.
49. Köktürk, O., Obstrüktif uyku apne sendromu. Klinik özellikler. *Tuberk Toraks*, 1999. 47: p. 117-126.
50. Krieger, J., Clinical presentations of sleep apnoea. *European Respiratory Monograph*, 1998. 10: p. 75-105.
51. Ip, M.S., et al., Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest Journal*, 2000. 118(3): p. 580-586.
52. Patil, S.P., et al., Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest Journal*, 2007. 132(1): p. 325-337.
53. Randerath, W.J., et al., Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. 2011, Eur Respiratory Soc.
54. AYDIN, H. and L. SÜTCÜGİL, Uykuda Bilişsel İşlevler. *Turkiye Klinikleri Journal of Psychiatry*, 2001. 2(2): p. 75-78.

55. Köktürk, O., Uykunun izlenmesi (2): Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 1999. 47(4): p. 499-511.
56. Sharma, S. and A. Mohan, *Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea*.
57. Sharma, S.K., Wake-up call for sleep disorders in developing nations! *Indian Journal of Medical Research*, 2010. 131(2): p. 115-119.
58. Hedner, J., L. Grote, and D. Zou, Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep medicine reviews*, 2008. 12(1): p. 33-47.
59. Lindberg E. Taube A. A 10 year follow-up snoring in men. *Chest* 1998; 114: 1048-55.
60. Young, T., P.E. Peppard, and D.J. Gottlieb, Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. 165(9): p. 1217-1239.
61. Köktürk, O., *Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları*. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2000. 48: p. 273-289.
62. Nieto, F.J., et al., Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Jama*, 2000. 283(14): p. 1829-1836.
63. Lattimore, J.-D.L., D.S. Celermajer, and I. Wilcox, Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003. 41(9): p. 1429-1437.
64. Fleetham, J., et al., Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Canadian respiratory journal*, 2011. 18(1): p. 25-47.
65. Gula, L., et al., Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart*, 2004. 90(3): p. 347-352.

66. Erman, M.K., et al., Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*, 2007. 3(4): p. 387-392.
67. Flemons, W.W., J.E. Remmers, and A.M. Gillis, Sleep apnea and cardiac arrhythmias: is there a relationship? *American Review of Respiratory Disease*, 1993. 148(3): p. 618-621.
68. Dursunoğlu, N., Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2005. 5: p. 41-5.
69. Mohsenin, V. and R. Valor, Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 1995. 76(1): p. 71-76.
70. Aloia, M.S., et al., Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*, 2005. 6(2): p. 115-121.
71. Bakar Ebru , Y.H., Tanınmlayıcı Bir Çalışma: Obstrüktif Uyku Apne Sendromuna (OSAS) Eşlik Eden Psikiyatrik Hastalıklar. *New/Yeni Symposium Journal*, 2008.
72. Abad, V.C. and C. Guilleminault, Sleep and psychiatry. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2005. 7(4): p. 291.
73. Beebe, D.W. and D. Gozal, Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *Journal of sleep research*, 2002. 11(1): p. 1-16.
74. Gozal, D., J.M. Daniel, and G.P. Dohanich, Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *Journal of Neuroscience*, 2001. 21(7): p. 2442-2450.
75. Çelik, D.Y. and G. Kızıltan, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Metabolik Sendrom İlişkisi. *5EYLÜL*: p. 202.

76. Parish, J.M., T. Adam, and L. Facchiano, Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 2007. 3(5): p. 467-472.
77. Tiengo, A., G. Fadini, and A. Avogaro, The metabolic syndrome, diabetes and lung dysfunction. *Diabetes & metabolism*, 2008. 34(5): p. 447-454.
78. Everson, C.A., C.D. Laatsch, and N. Hogg, Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2005. 288(2): p. R374-R383.
79. Schafer, H., et al., Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest Journal*, 2002. 122(3): p. 829-839.
80. Greenberg, H., et al., Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor- κ B in cardiovascular tissues in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*, 2006. 343(2): p. 591-596.
81. Dyugovskaya, L., P. Lavie, and L. Lavie, Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002. 165(7): p. 934-939.
82. von Känel, R., et al., Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic syndrome: an investigation in 2 different study samples. *Metabolism*, 2007. 56(7): p. 969-976.
83. Wolk, R. and V.K. Somers, Sleep and the metabolic syndrome. *Experimental Physiology*, 2007. 92(1): p. 67-78.
84. Young, T., et al., Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*, 2002. 162(8): p. 893-900.
85. Alam, I., et al., Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity Reviews*, 2007. 8(2): p. 119-127.

86. Newman, A.B., et al., Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease Risk Factors The Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*, 2001. 154(1): p. 50-59.
87. Kucera, P., Z. Goldenberg, and E. Kurca, Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *BRATISLAVSKE LEKARSKE LISTY.*, 2004. 105(3): p. 108-116.
88. Ertekin, C., Santral ve periferik EMG. *Otonom Sinir Sistemi* 2006: p. 889-899.
89. Shields, R.W., Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function. *Cleve Clin J Med*, 2009. 76(Suppl 2): p. S37-40.
90. Schönauer, M., et al., Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2008. 5(4): p. 336-344.
91. Stålberg, E.V. and M.A. Nogués, Automatic analysis of heart rate variation: I. Method and reference values in healthy controls. *Muscle & nerve*, 1989. 12(12): p. 993-1000.
92. İzci B, A.S., Fırat H, et all. , Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale Sleep Breath 2007.
93. Buysse, D.J., et al., The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, 1989. 28(2): p. 193-213.
94. Hamilton, M., A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1960. 23(1): p. 56-62.
95. Williams, J.B., A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*, 1988. 45(8): p. 742-747.
96. Akdemir, A., et al., Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin geçerliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 1996. 4(4): p. 251-259.

97. Rossetti, H.C., et al., Normative data for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in a population-based sample. *Neurology*, 2011. 77(13): p. 1272-1275.
98. Edlund, M.J., M.E. McNamara, and R.P. Millman, Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive psychiatry*, 1991. 32(2): p. 130-132.
99. Schlosshan, D. and M. Elliott, Sleep• 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 2004. 59(4): p. 347.
100. Köktürk, O., et al., Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*, 1997. 45(1): p. 7-11.
101. Maspero, C., et al., Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva stomatologica*, 2015. 64(2): p. 97-109.
102. Fritscher, L.G., et al., Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obesity surgery*, 2007. 17(1): p. 95-99.
103. Peppard, P.E., et al., Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*, 2000. 284(23): p. 3015-3021.
104. Shelton, K.E., et al., Adipose tissue deposition in sleep apnea. Discussion. *Sleep*, 1993. 16(8): p. S103-S105.
105. Statistics, N.C.f.H., Health, United States, 2011: With special feature on socioeconomic status and health. 2012.
106. Wolk, R., A.S. Shamsuzzaman, and V.K. Somers, Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, 2003. 42(6): p. 1067-1074.
107. Young, T., P.E. Peppard, and S. Taheri, Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of Applied Physiology*, 2005. 99(4): p. 1592-1599.
108. Hoffstein, V. and S. Mateika, Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*, 1992. 5(4): p. 377-381.

109. Öğretmenoğlu, O., et al., Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, 2005. 115(8): p. 1493-1498.
110. Saraç, S., et al., Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Ek Hastalıklar ile Obezite İlişkisi.
111. Güven, S., et al., Obstruktif uyku apne sendromunda risk faktörleri. *Toraks Derneği*, 2002. 5.
112. Akhan, G. and Ş. Peker, Obstruktif Uyku Apne Sendromlu (OSAS) Olgularda Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. *Türk Toraks Dergisi/Turkish Thoracic Journal*, 2011. 12(3).
113. Börgel, J., et al., Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *European Respiratory Journal*, 2006. 27(1): p. 121-127.
114. Gruber, A., et al., Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovascular diabetology*, 2006. 5(1): p. 22.
115. Nieuwenhuizen, A.G. and F. Rutters, The hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in the regulation of energy balance. *Physiology & behavior*, 2008. 94(2): p. 169-177.
116. Marshall, N.S., et al., Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study. *J Clin Sleep Med*, 2009. 5(1): p. 15-20.
117. Reichmuth, K.J., et al., Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2005. 172(12): p. 1590-1595.
118. Meslier, N., et al., Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Journal*, 2003. 22(1): p. 156-160.

119. Bozkurt, N.C., et al., Visceral obesity mediates the association between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2016. 14(4): p. 217-221.
120. Sasanabe, R., et al., Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research*, 2006. 29(5): p. 315-322.
121. Coughlin, S.R., et al., Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*, 2004. 25(9): p. 735-741.
122. Guimarães, C., et al., Epworth sleepiness scale in obstructive sleep apnea syndrome—An underestimated subjective scale. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*, 2012. 18(6): p. 267-271.
123. Sandoval-Rincón, M., et al., Validación de la escala de somnolencia de Epworth en población mexicana. *Gaceta médica de México*, 2013. 149(4): p. 409-416.
124. Scarlata, S., et al., Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. *Journal of medical screening*, 2013. 20(4): p. 220-226.
125. Bertolazi, A.N., et al., Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep medicine*, 2011. 12(1): p. 70-75.
126. Culebras, A., Repercusión de la apnea del sueño en neurología. *Revista de neurología*, 2003. 36(1): p. 67-70.
127. Hattori, M., et al., Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome screening in mood disorder patients. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 2009. 63(3): p. 385-391.
128. Means, M.K., et al., Changes in depressive symptoms after continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 2003. 7(01): p. 031-042.

129. Akashiba, T., et al., Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest Journal*, 2002. 122(3): p. 861-865.
130. Millman, R.P., et al., Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of clinical psychiatry*, 1989.
131. Pillar, G. and P. Lavie, Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest*, 1998. 114(3): p. 697-703.
132. Kales, A., et al., Severe obstructive sleep apnea—II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *Journal of chronic diseases*, 1985. 38(5): p. 427-434.
133. Yaffe, K., et al., Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama*, 2011. 306(6): p. 613-619.
134. Canessa, N., et al., Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2011. 183(10): p. 1419-1426.
135. Zeng, Y.-m., et al., Effect of chronic intermittent hypoxia on the expression of Nip3, cell apoptosis, beta-amyloid protein deposit in mice brain cortex. *Chinese medical journal*, 2009. 122(1): p. 68-73.
136. Luzon, A. and J. Hubbard, Sleep apnea, apolipoprotein epsilon 4 allele, and TBI: mechanism for cognitive dysfunction and development of dementia. *Journal of rehabilitation research and development*, 2009. 46(6): p. 837.
137. Alchanatis, M., et al., Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and breathing*, 2008. 12(1): p. 17-24.
138. Ayalon, L., S. Ancoli-Israel, and S.P. Drummond, Obstructive sleep apnea and age: a double insult to brain function? *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2010. 182(3): p. 413-419.

139. Wallace, A. and R.S. Bucks, Memory and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep*, 2013. 36(2): p. 203-220.
140. Heitmann, J., et al., Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*, 2004. 23(2): p. 255-262.
141. Narkiewicz, K., et al., Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*, 1999. 99(9): p. 1183-1189.
142. Pomeranz, B., et al., Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1985. 248(1): p. H151-H153.
143. Lüdemann, P., et al., Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2001. 70(5): p. 685-687.
144. Dziewas, R., et al., Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2007. 78(3): p. 295-297.
145. Ito, R., et al., Successful treatment of obstructive sleep apnea syndrome improves autonomic nervous system dysfunction. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2005. 27(2-3): p. 259-267.
146. Pierzchała K, Ł.-R.B., Ograbek M, Tazbirek M, Neurophysiological investigations in patients with sleep apnoea syndrome. *Wiad Lek*, 2002. 55: p. 685-690.
147. Evlice, A., et al., Neuropathy and Dysautonomia in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Noropsikiyatri Arsivi-Archives Of Neuropsychiatry*, 2015. 52(1): p. 24-28.

