

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA SERUM
PRO-BNP DÜZEYLERİ, VENTRİKÜL FONKSİYONLARI
VE KARDİYOVASKÜLER SONUÇLAR**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EMİNE GENCER**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. TANSU ULUKAVAK ÇİFTÇİ**

**ANKARA
NİSAN 2010**

TEŞEKKÜR

Gerek uzmanlık eğitimim süresince gerek tezimin hazırlanmasında güler yüzlü ve iyimser tavrıyla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve hep daha da kolaylaştıran tez hocam Doç.Dr.Tansu Ulukavak Çiftçi'ye,

Asistanlığım boyunca engin bilgilerinden çokça faydalandığım, desteklerini, samimiyetlerini ve sevgilerini daima hissettiğim tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Beş yılı aşkın süredir beraber çalıştığım, acısıyla tatlısıyla birçok anıyı paylaştığım, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta Uz.Dr.Ayhan Varol olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarını bizler için kolaylaştıran, ellerinden gelenin hep en iyisini yapmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Ercan Özkan, Nurhayat Çetin, Mediha Özkök ve Üzeyir Sarıtaşçı olmak üzere tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hemşireleri, personeli, sekreterleri ve teknisyenlerine,

Hem tez çalışmam esnasında hem de asistanlığım süresince dostluğu ile kuvvet kazandığım, yapıcı eleştirileri ile hep destek olan uyku laboratuvarı hemşiresi Gül Adıyaman'a,

Tez olgularını toplamam esnasında başını sıkça ağrıttığım, buna rağmen sabırla ve samimiyetle yardımlarını ortaya koyan ve çok emek sarfeden uyku teknisyenleri Yalçın Yıldırım, Ercüment Lale ve Özgür Karaca'ya,

Tüm hayatım boyunca emeklerini ve sevgilerini benden asla esirgemeyen, bugünlere gelmemde benden çok daha fazla pay sahibi olan başta sevgili anne ve babam olmak üzere tüm aileme,

Hayatımın ve bu çalışmanın her aşamasında sevgisiyle yanımda olan, yolum karanlığa düştüğünde bana ışık tutan sevgili eşim Uz.Dr.Ercan Gencer'e ve tabiki ondan çaldığım vakitler ve gösterdiği sabır için biricik kızım Ela'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Emine Gencer

Nisan 2010

KISALTMALAR

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

AKG: Arter Kan Gazı

ANP: Atrial Natriuretic Peptide

ASDA: American Sleep Disorders
Association

BKI: Beden Kitle İndeksi

BNP: Brain Natriuretic Peptide

BPAP: Bilevel Positive Airway
Pressure

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CNP: C-type Natriuretic Peptide

CPAP: Continous Positive Airway
Pressure

EEG: Elektroansefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EOG: Elektrookülografi

ESS: Epworth Sleepiness Scale

GAUH: Gündüz Aşırı Uyku Hali

HPL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

ICSD: International Classification of
Sleep Disorders

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

MR: Manyetik Rezonans

NREM: Non Rapid Eye Movement

ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi

OSAS: Obstructive Sleep Apne
Syndrome (Obstrüktif Uyku Apne
Sendromu)

PMLS: Periodic Movements of the
Legs during Sleep

PSG: Polisomnografi

RAA: Renin Anjiyotensin
Aldesteron

REM: Rapid Eye Movement

RERA: Respiratory Effort-Related
Arousal

UARS: Üst Solunum Yolu
Rezistansı Sendromu

USB: Uykuda Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Solunum Yolu

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.UYKU.....	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Tarihçe	3
2.1.3.Uyku Fizyolojisi	5
2.1.3.1.Uyku Evreleri.....	5
2.1.4.Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	8
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	10
2.2.1.Genel Tanımlar	10
2.2.2.Epidemiyoloji.....	12
2.2.3.Fizyopatolojisi	12
2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri.....	17
2.2.4.1.Semptomlar	17
2.2.4.2.Fizik Muayene	19
2.2.4.3.Tanı yöntemleri.....	20
2.2.5.OSAS Sınıflaması:	25
2.2.6.OSAS Tedavisi:	27
2.2.6.1.Genel Önlemler.....	28
2.2.6.2.Medikal Tedavi:	29
2.2.6.3.Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi.....	29
2.2.7. Uyku Apne Sonuçları.....	33
2.2.7.1.Kardiyovasküler Etkiler.....	34
2.2.8.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar.....	36
2.2.8.1.OSAS ve Hipertansiyon.....	36
2.2.8.2.OSAS ve Aritmiler.....	37
2.2.8.3.OSAS ve Koroner Arter Hastalığı	37
2.2.8.4.OSAS ve Kalp Yetmezliği	38
2.3.BRAİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP).....	40
2.3.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları	40
2.3.2. Brain Natriüretik Peptid Sekresyonu	43
2.3.3. Brain Natriüretik Peptidin Moleküler Özellikleri	44
2.3.4. Brain Natriüretik Peptidin Fizyolojik Etkileri	45
2.3.5. BNP'nin Kullanıldığı Klinik Durumlar	46
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	48

3.1.Çalışma Grupları	48
3.2.Kullanılan Gereçler	48
3.2.1.Çalışma Formu.....	48
3.2.2.Polisomnografi.....	49
3.2.3.Serum pro-BNP tayini	49
3.3.Uygulanan Yöntemler.....	50
3.4.Sonuçların Analizi.....	51
4.BULGULAR.....	52
4.1.Demografik Özellikler açısından değerlendirme	52
4.2.Klinik özellikler açısından değerlendirme	53
4.3.AHI ve ESS açısından değerlendirme	54
4.4.Pro-BNP düzeyleri açısından değerlendirme	54
4.5. Oksijen Satürasyonları, Desatürasyon süreleri ve Pro-BNP düzeyleri açısından değerlendirme.....	58
5.TARTIŞMA.....	60
6.SONUÇ	69
7.KAYNAKLAR	70
8.ÖZET	83
9.SUMMARY	85
10.ÖZGEÇMİŞ	87

1.GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) toplumda % 1-5 oranında görülen bir hastalıktır (1). Tanısı uykuda yapılan polisomnografi kaydı ile obstrüktif tipte apne veya hipopnelerin hesaplanması (apne-hipopne indeksi-AHI) ile konulur (2). Tedavisi ise günümüzde pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulayan cihazlarla yapılmaktadır (3).

OSAS hakkında son zamanlarda yapılan birçok çalışmada sadece üst solunum yolları ile ilgili bir hastalık olmadığı, sistemik etkilerinin de olduğu yönündedir. Hatta bazı çalışmalarda metabolik sendrom ile birlikteliği gösterilmiştir (4).

OSAS'ta kalp fonksiyonlarının değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bazılarında OSAS-kalp yetmezliği ilişkisi bulunmuşken bazılarında ise bulunamamıştır. Pro-BNP, ventriküllerden duvar gerilimi artışı sonucu salınan bir madde olan BNP'nin (brain natriüretic peptide) ön maddesidir (5). OSAS'ta da uykuda derinleşen hipoksemi ve sonrasında sol ventrikül dilatasyonu oluşur. Bu anlamda OSAS'lı hastalarda pro-BNP düzeylerinde farklılık bulunabilir ise OSAS'lı hastalarda oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklar için erken bir belirteç olarak kullanılabilir. Aynı zamanda OSAS 'lı hastalarda CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeylerinde değişiklik saptanırsa bu hastalarda apne-hipopne değerlerinde düzelme ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin de azalabileceği söylenebilir.

Sunulan alışmada, OSAS'lı hastaların serum pro-BNP düzeyleri ölçülerek kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır, ayrıca OSAS'lı hastaların CPAP tedavisi öncesi ve sonrası serum pro-BNP düzeyleri karşılaştırılmıştır. Aynı zamanda pro-BNP'nin hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipoksi ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Böylece pro-BNP'nin OSAS'lı hastalarda oluşan kardiyovasküler disfonksiyon için erken bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.UYKU

2.1.1.Tanım

Uyku, kişinin uygun duyuşsal ya da başka uyaranlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir (6). Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır. Yüzyıllardır insanlar için ilgi odağı olan ancak son yüzyıla kadar bir sır olmaya devam eden uyku, kimilerince “ölümün kardeşi” olarak tanımlanmış, Hamlet'te ise, Shakespeare tarafından “hayatın geçici bir tatili” olarak yorumlanmıştır (6).

2.1.2.Tarihçe

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik bir bölümünü harcadığımız uykunun gizemini çözmek için insanoğlu asırlar boyunca çaba harcamıştır. Pozitif bilimlerin henüz gelişmediği dönemlerde mitolojik olaylarla uyku anlaşılmaya ve anlatılmaya çalışılmıştır (7).

Uyku hakkında bilinen ve tahmin edilen tüm özellikler uyku tanrısı Hipnoz'a atfedilmiştir. Ayrıca MÖ 3. yüzyılda Büyük İskender döneminde Pontus devletinde yaşayan Dionizos isimli kralın ileri derecede obez olduğu, gündüz aşırı uyku hali ve horlamalarının olduğu, solunum durmalarının boğulur gibi olduğu ve uyandırmak için etine iğne batırıldığı bildirilmiştir. Birçok büyük düşünür, Aristo,

Hipokrat, Freud ve Pavlov uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır (7).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834'de yayınlanmıştır (8).

Uyku apne sendromunun yine farkında olmadan bir başka tanımı ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yapılmıştır. Charles Dickens, seri yayın olan “ Posthumous Papers of the Pickwick Club” da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığını, horladığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliğinin olduğunu bildirmiştir (6).

Hans Berger 1928 yılında insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve uyanıklıkla uyku sırasında oluşan elektriksel aktivite farklarını göstermiştir (7).

Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu REM uykusunu EEG'de göstermişlerdir. Dement ve Kleitman 1956'da uykunun sıklık değişimlerini göstermişlerdir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956 da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır (7,9).

1965'te ise Gastaut ilk kez polisomnografiyi kullanmıştır (6,10). Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (11). 1975'te ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (7).

1981'de ise Collin Sullivan tarafından OSAS tedavisinde CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ilk olarak uygulanmıştır (6).

2.1.3.Uyku Fizyolojisi

Uyku homojen bir süreç değildir. Beynin farklı bölgeleri tarafından kontrol edilen ve birbirinden farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren bazı evrelerden oluşur. REM uyku ve NREM uyku adı altında iki uyku evresi tanımlanmıştır. NREM uyku da yine EEG özelliklerine göre üç alt evreye ayrılmıştır (12).

2.1.3.1.Uyku Evreleri

Non-REM Uykusu (NREM): 3 evreden oluşur. 1. ve 2. evrelere yüzeyel uyku, 3.evreye ise derin uyku da denmektedir (13).

- ✓ NREM evre-1: Tüm gece uykusunun % 1- 5'i
- ✓ NREM evre-2: Tüm gece uykusunun % 40-50'si
- ✓ NREM evre-3: Tüm gece uykusunun % 20-25'i

REM Uykusu: Paradoksal uyku da denilmektedir. Tüm gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur (13).

Uyku evrelerinin dağılımı yaşla değişkenlik gösterir. REM süresinde yaşla değişiklik olmazken, çocuklar erişkinlere kıyasla daha fazla, yaşlılar ise daha az yavaş dalga uykusu (NREM evre 3) uyurlar (Tablo 2.1) (13).

Tablo 2.1. Yaşa Göre Uyku Evrelerinin Dağılımı (13)			
Uyku Evreleri	Çocuk	Genç Erişkin	Yaşlı
Uyanık	<	5	>
REM	=	20-25	=
NREM-1	<	1-5	>
NREM-2	=	40-50	>
NREM-3	>	3-8	<
NREM-4	>	10-15	0
Toplam (saat)	10-12	8-10	6-8

NREM uykuda EEG senkronudur ve uyku içcikleri, K-kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar ayırt edici özellikleridir. NREM evreleri (evre 1, 2, ve 3) giderek derinleşen uykuyu ifade eder (12).

Uykunun yarısını oluşturan NREM evre-1 ve 2'nin işlevleri halen bilinmemektedir. NREM evre 3 uykusu ise fiziksel dinlenmeyi sağlar. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle derin uyku döneminde salgılır. Erişkinlerde ise hücre yenilenmesini ve organizmanın onarımını hızlandırır. Uyku sırasında vücut ısısında düşme özellikle NREM uykusunda oluşur. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir (13).

REM uykusunda, EEG'de karışık frekanslı hızlı aktivite, EMG kayıtlarında belirgin kas atonisi görülür. Termoregülasyon büyük oranda kaybolur. Hızlı göz hareketleri, kas seğirmeleri, ve kardiyorespiratuvar düzensizlikler olur. Alt evrelere ayrılmaz. İnsanlarda REM uykusunda mental aktivite rüya görme ile ilişkilidir. Spinal motor nöronların beyin sapı mekanizmalarıyla inhibe edilmesi sonucu postural motor tonus kaybolur. REM uykusu paradoksal uyku, aktif uyku, rüya uykusu olarak da adlandırılır. Buradaki

paradoks, beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklıktakine benzemekle birlikte bireyin uyur durumda ve uyaranlara yanıtsız olmasıdır (12). Bu dönemden yoksun bırakılanlarda psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesi nedeniyle ruhsal dinlenmemizi sağlayan bir dönem olduğu sanılmaktadır (13).

Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme bir uyku siklusu denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (13). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (14). Sağlıklı bir genç erişkin, uykuya NREM Evre 1 uyku ile girer. Evre 1 uyku genellikle sadece birkaç dakika sürer ve bir geçiş uykusu özelliği gösterir. Evre 1 uyku kolaylıkla bölünebilir, uyanma eşiği düşüktür. Evre 1 uykuyu evre 2 uyku takip eder. Evre 2 uykunun tipik özellikleri EEG'de uyku iğciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesidir. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. Evre 2 uykuda uyanıklık oluşturmak için daha şiddetli bir uyaran gereklidir. Evre 3 uyku, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika civarında sürer, çoğu zaman "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" ya da "derin uyku" olarak da adlandırılır. İlk REM periyoduna geçmeden önce derin uyku tekrar yüzeyelleşir. 5-10 dakika süren ve vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan bir evre 2 uykudan sonra ilk REM periyoduna girilir. Bu dönem sıklıkla 1-5 dakika sürer, ilk REM uyku dönemi ise yaklaşık 80 dakika sonra görülür. Daha sonra NREM ve REM uyku yaklaşık 90 dakikalık döngülerle gece süresince devam eder (12).

2.1.4.Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Modern anlamda ilk sınıflama 1979 yılında Association of Sleep Disorders Centers tarafından yapılmış ve "Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders" adıyla yayınlanmıştır (15).

Uyku tıbbındaki hızlı gelişme ve bilgi birikimi nedeniyle kısa sürede bu sınıflama güncelliğini kaybetmiştir. 1991 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association-Yeni ismi American Academy of Sleep Medicine) "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (International Classification of Sleep Disorders-ICSD)'nı oluşturmuştur (16). Bu sınıflama 84 uyku bozukluğu içermektedir ve 4 ana gruptan oluşmaktadır.

Aradan geçen yıllarda eleştiriler doğrultusunda sınıflamanın yeniden güncellenmesi, 2005 yılında yeniden hazırlanarak "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması -2" (International Classification of Sleep Disorders Version 2 -ICSD-2)' adıyla yayınlanmıştır (17).

Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-2 sınıflaması 85 uyku bozukluğunu kapsamakta ve 8 ana gruptan oluşmaktadır (Tablo2.2).

Tablo 2.2. ICSD-2 sınıflaması (17)
✓ İnsomnialar ✓ Uykuda solunum bozuklukları ✓ Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler ✓ Sirkadyen ritim uyku bozuklukları ✓ Parasomniler ✓ Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları ✓ İzole semptomlar, normal varyantları ✓ Diğer uyku bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları; uyku sırasında solunum şeklinde patolojik düzeydeki değişikliklere ve hastalarda morbidite-mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denilmektedir.

ICSD-2'ye göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 5 ana başlıkta incelenir:

1- Santral uyku apne sendromu:

- Primer santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Yüksek irtifada görülen santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- İlaçlara bağlı santral uyku apnesi
- Çocukluk çağı primer santral uyku apnesi

2-Obstrüktif uyku apne sendromu:

- Erişkin
- Pediatrik

3-Uykuya bağlı hipoksemi/hipoventilasyon sendromları:

- Uyku ilişkili nonobstrüktif alveoler hipoventilasyon, idiyopatik
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

4-Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları

- Pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi sendromu
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromu
- Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemi sendromu

5-Diğer

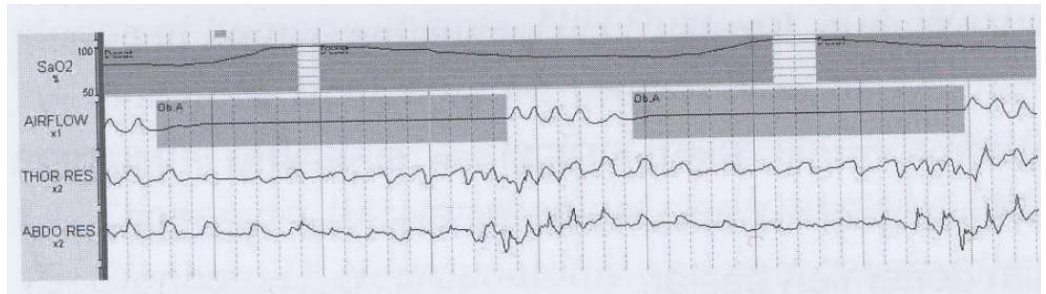
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.2.1.Genel Tanımlar

Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye süre kesilmesi ile karakterize bir durumdur. Obstrüktif, miks ve santral apne olarak değerlendirilir (18).

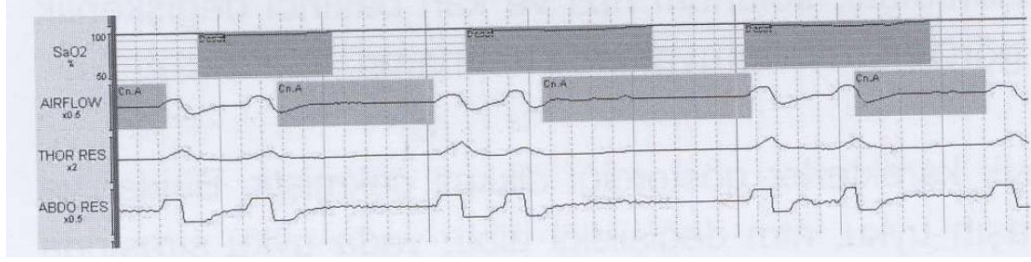
Hipopne: En az 10 saniye süreyle uyku sırasında solunum amplitüdünün bazal seviyeye göre net bir şekilde, en az %50 oranında azalması ve solunum amplitüdünde belirgin düşmeyle beraber oksijen satürasyonunda en az %3'lük azalma veya arousal olmasıdır (19,20).

Obstrüktif Apne ve Hipopneler: Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımında bozukluk olması, apne ya da hipopne gelişmesidir (5) (Şekil 2.1).



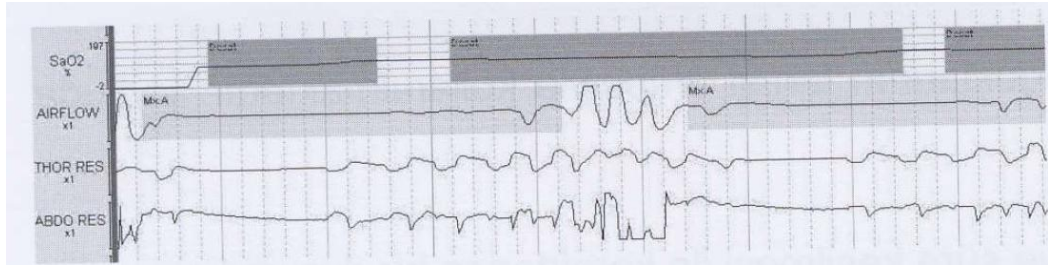
Şekil 2.1: Obstrüktif Apne

Santral Apne ve Hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının olmamasıdır (20) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Santral Apne

Miks Apne ve Hipopneler: Santral apne ya da hipopne gibi başlayıp, obstrüktif apne ya da hipopne gibi sonlanan durumlardır Olayın başlangıcında solunum çabası yoktur, ancak solunum çabası başlamasına rağmen apne ya da hipopne devam eder (18) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3: Miks Apne

Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır (20).

Apne- Hipopne İndeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (20).

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır (20).

RERA (Respiratory Effort-Related Arousal): Apne ya da hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousalla sonlanan bir durumdur (20).

Solunum Bozuklukları İndeksi (RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların her saat başına düşen sayısıdır (20).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır (20).

OSAS: Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (21).

2.2.2.Epidemiyoloji

Uykuda görülen solunum rahatsızlıklarının sık görülen bir şekli olan obstrüktif uyku apnesi (OSAS), genel erişkin popülasyonda %1-5 arasında görülür (1).

Türkiye'de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (22). Erkeklerde (%4), kadınlara oranla (%2) 2 kat daha fazla görülür (23). Irklar arasında da farklılık gösterebilir, siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık görülür (24).

2.2.3.Fizyopatolojisi

ÜSY, burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan ve çok amaçlı kullanılan komplike bir yapı olup OSAS açısından en önemli bölümü farenkstir. Farenks yalnızca basit bir havayolu değil, solunum, sindirim ve fonetik gibi birçok fizyolojik fonksiyonu olan dinamik bir pasajdır (25).

Tablo 2.3: Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler (25)	
1. GENEL FAKTÖRLER	✓ Cinsiyet –Yaş ✓ Obezite ✓ Horlama ✓ İlaçlar ✓ Genetik
2. ANATOMİK FAKTÖRLER	✓ Spesifik anatomik lezyonlar ✓ Boyun çapı ✓ Baş ve boyun pozisyonu ✓ Nazal obstrüksiyon
3. MEKANİK FAKTÖRLER	✓ Havayolu çapı ve şekli ✓ Supin pozisyonu ✓ ÜSY rezistansı ✓ ÜSY kompliyansı ✓ İntraluminal basınç ✓ Ekstraluminal basınç ✓ Torasik kaudal traksiyon ✓ Mukozal adheziv etkiler ✓ Vasküler faktörler
4. NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER	✓ ÜSY dilatör kasları ✓ Dilatör kas/ Diafragma ilişkisi ✓ ÜSY refleksleri
5. SANTRAL FAKTÖRLER	✓ Hipokapnik apneik eşik ✓ Periyodik solunum ✓ Arousal ✓ Sitokinler

OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Ancak bu obstrüksiyon çoğu kez tek düzeyde meydana gelmez. Bu olayın aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında, hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Ancak bu olay anatomik, mekanik,

nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması hala tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş "subatmosferik intraluminal basınç", "ekspiratuar daralma", "azalmış ventilatuar motor output" ve "Starling rezistansı" gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile "birleşik teori" oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farengstir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeral tonüste azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle, pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyanstaki ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden

başlar. Ancak bu mekanizmalar siklusun nasıl başladığını açıklayamamaktadır. Teori olarak; azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibasyona neden olan yutma işlemi gibi basit bir nedenle tetiklenebilir veya sekresyonlara sekonder geçici hipoksi veya mikroatelektaziler olayı tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne veya hipopneye neden olabilir (25).

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir. Ancak temel özellikler küçük faringeal lümen ve transmural basınçtır. Subatmosferik intraluminal basınç transmural basıncın artmasına katkıda bulunursa da uykuda ÜSY obstrüksiyonunun yegâne olası mekanizması değildir. Ayrıca olayın ÜSY'da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü hergeçen gün önem kazanmaktadır (25).

2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

2.2.4.1. Semptomlar

OSAS' ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (GAUH) (Tablo 2.4) (26,27). Genel olarak bu semptomlar yıllar içinde gelişir ve artan kilo, yaş veya menopoza geçişle artar. Riskli hastaları belirlemek için detaylı uyku öyküsü ve fizik muayene temeldir (28).

Tablo 2.4: OSAS semptomları (20)	
Majör Semptomlar ✓ Horlama ✓ Tanıklı apne ✓ Gündüz aşırı uyku hali	Kardiyopulmoner Semptomlar ✓ Uykuda boğulma hissi ✓ Atipik göğüs ağrısı ✓ Noktömal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar ✓ Uyanınca baş ağrısı ✓ Yetersiz ve bölünmüş uyku ✓ İnsomni ✓ Karar verme yeteneğinde azalma ✓ Hafıza zayıflaması, unutkanlık ✓ Karakter ve kişilik değişiklikleri ✓ Çevreye uyum güçlüğü ✓ Depresyon, anksiyete, psikoz ✓ Uykuda anormal motor aktivite	Diğer Semptomlar ✓ Ağız kuruluğu ✓ Gece terlemesi ✓ Noktömal öksürük ✓ Noktüri, enürezis ✓ Libido azalması, empotans ✓ İşitme kaybı ✓ Gastro-özofageal reflü

Horlama: Horlama OSAS'lılarda görülen en sık semptomdur. OSAS'lıların sadece %6'sı horlama tanımlamaz fakat bu olguların horlama algılamasında bozukluk olabilir (24). Horlama uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OSAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (20). Horlaması olanlarda yüksek OSA prevalansı olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %56 dır (28).

Tanıklı Apne: OSAS'lı hastaların eşleri veya yakınları gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronasal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir (20).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Gündüz aşırı uykululuk OSAS'ı çağrıştıran en önemli bulgudur; sebebi ise her obstrüktif olayı takiben görülen arousala bağlı uyku kırılmalarıdır (28). GAUH nonspesifik bir belirti olup birçok patolojik durumda görülebilir ve toplumun %30-50'si OSAS olmadan orta veya ağır GAUH tarifleyebilir (23,29). GAUH'un şiddetini belirlemek için, Epworth uykululuk skalası gibi birçok standart anket oluşturulmuştur ve gündüz semptomlarıyla birlikte skorun 10'un üzerinde olması pozitif kabul edilir (30) (Tablo 2.5).

Tablo 2.5:Epworth Uykululuk Skalası (30)

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

0 - Kesinlikle yoktur 1 - Az olasılık vardır 2 - Orta olasılık vardır 3 - Yüksek olasılık vardır	✓ Oturur durumda ve gazele/ kitap okurken ✓ Televizyon seyredirken ✓ Pasif olarak toplum içinde otururken (Ör: tiyatro veya konferans izlerken) ✓ Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğu sırasında ✓ Öğleden sonraları uzanınca ✓ Birisi ile oturup konuşurken ✓ Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken ✓ Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken
---	---

2.2.4.2.Fizik Muayene

Fizik muayenede esas amaç, sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. OSAS' lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve dis hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir (20).

Obezite (Beden Kitle İndeksi>29kg/m²), özellikle üst vücut yarısında, OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Buna rağmen OSAS %50 oranında obez olmayanlarda da görülebilir (24).

Üst vücut yarısının şişmanlık derecesini gösteren boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, bayanlarda 38 cm'nin üzerinde olması OSAS için iyi bir belirleyicidir (20).

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış, ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar, küçük bir orofarengeal orifistir. Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır (20).

2.2.4.3.Tanı yöntemleri

2.2.4.3.1.Radyolojik tanı

ÜSY'nun görüntülenmesi, OSAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir. Ancak OSAS tanısından çok uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılırlar (31). İdeal üst hava yolları görüntüleme modalitesi ucuz, radyasyon içermeyen ve non-invaziv olanıdır (32).

- a. **Sefalometri:** Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standartlaşmış lateral grafisidir. Bu teknik kolay uygulanabilen, BT ve MR'a göre daha ucuz ve her yerde yapılabilecek bir yöntemdir. Obstrüktif uyku apne problemlerine öncülük eden kraniofasial defektlerin tespitinde yararlıdır (33). Maksillomandibüler cerrahi düşünülen veya ağız içi araç kullanılacak olan hastalarda uygulanması gereken bir yöntemdir (34).

- b. Bilgisayarlı Tomografi:** BT nazofarenksten larenkse kadar hava yolu, yumuşak doku ve kemik yapıların görüntülenmesinde idealdir. Supin pozisyonda çekilir ve yeterli hacimsel bilgi alınabilir. Üst solunum yollarının dinamik olarak görüntülenmesi de yapılabilmektedir (33). Radyasyon içermesi dezavantajıdır. Rutinde kullanılmamaktadır.
- c. MR:** MR görüntüleme de üst hava yolları ve yumuşak doku hakkında yeterli bilgi vermektedir. Birçok değişik planda çekim yapılabilmekte ve hacimsel bilgi elde edilebilmektedir. Uyku sırasında uygulanabilmekte ve radyasyon içermemektedir. Tarayıcının yüksek sesi ve kapalı ortam klostrofobisi olan hastalar için sorun oluşturmaktadır (34). Rutinde kullanılmamaktadır.
- d. Akustik refleksiyon:** ÜSY'na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, bu nedenle aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir. Önemli bir diğer avantajı, ÜSY'nun dinamik görüntülenmesine imkan sağlamasıdır. Ancak ÜSY'nın anatomik yapısı hakkında bilgi veremez (32).
- e. Floroskopi:** Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Lateral floroskopi ve polisomnografi'nin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi ismi verilir. İnceleme sırasında dil ve farengeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. AP görüntülerde alınmadıkça yalnızca iki boyutlu görüntü sağlar. Radyasyon maruziyetinin de olması rutin kullanımını sınırlamaktadır (32).

2.2.4.3.2.Endoskopik Tanı:

OSAS' lı olgularda dinamik hava yolu değışikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerdendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. İşlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (32).

2.2.4.3.3.Yardımcı tanı yöntemleri:

OSAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasalar da, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle, kan ve idrar tetkiklerinden EKG ve kan gazlarına kadar birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo 2.6) (31).

Tablo 2.6. OSAS'da yardımcı tanı yöntemleri (31)

- 1. Kan tetkikleri**
- 2. İdrar tetkikleri**
- 3. Akciğer grafisi**
- 4. Solunum fonksiyon testleri**
- 5. Arteriyel kan gazları**
- 6. Arteriyel kan basıncı**
- 7. EKG**
- 8. EKO**
- 9. Gündüz aşırı uyku halinin değerdendirilmesi**
 - ✓ **Multipl uyku latansı testi (MSLT)**
 - ✓ **Uyanıklığın korunması testi (MWT)**

2.2.4.3.4.Pulse oksimetri

Transkutanöz nokturnal pulse oksimetri OSAS'ın başlangıç taramasında artan bir şekilde kullanılmaktadır (35). Oksijen desatürasyonu obstrüktif apneyle birlikte sıklıkla fakat hipopne ve artmış üst solunum yolu rezistansında görülmeyebilir. Aynı zamanda diğer kardiyovasküler ve solunumsal patolojilerde de görülerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. OSAS tanısında nokturnal pulse oksimetrenin sensitivitesi %31 ile %98, spesifitesi %41 ile %100 arasındadır (36,37).

2.2.4.3.5.Taşınabilir cihazlar

Tanıya ulaşabilme olasılığın arttırmak ve maliyeti düşürmek amacıyla polisomnografik kaydın tamamının ya da bir kısmının taşınabilir ve ideal olarak teknisyen yardımına gereksinim duyulmaksızın yapılabilir olduğu sistemler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Taşınabilir cihazlar genellikle hastanın evinde gözetimsiz kayıt yapmak amacıyla tasarlanırlar. Gözetimsiz ev çalışmalarıyla ilgili yeterli desteği sunabilecek kanıtlar olmamakla birlikte uygun düzenleme ve hasta seçimi, dikkatli izlem ve polisomnografinin imkân dâhilinde olması durumunda ev çalışmaları uygun bir yöntem gibi görünmektedir (38). Yüksek test öncesi olasılık, beden kitle indeksi, horlama, cinsiyet, boyun çevresi gibi kanıtlanmış ölçütlerin kullanılması, negatif ya da tanısal olmayan ev çalışması durumunda polisomnografinin imkân dâhilinde olması, tedavi için PSG ile CPAP titrasyonu olanaklarının bulunması, hem klinik bulguları hem de kayıt cihazından elde edilen verileri değerlendirebilecek yeterlilikte uyku hekiminin bulunması durumlarında bu cihazlardan yararlanılabilir. Taşınabilir cihazlarla yapılan ve

pozitif sonuçlanan çalışma hastanın kliniğiyle uyumlu ise yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir (38). Negatif ya da tanısal olmayan çalışma durumunda mutlaka laboratuarda izlemli polisomnografi yapılmalıdır.

2.2.4.3.6.Polisomnografi (PSG)

Obstrüktif uyku apne tanısında altın standart yöntem PSG'dir. PSG, uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi vermektedir. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2.7'da görülmektedir (2).

Tablo 2.7. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler (2).

- 1. Elektroensefalografi (EEG)**
- 2. Elektrookülografi (EOG)**
- 3. Elektromiyografi (EMG-cene)**
- 4. Oronazal hava akımı**
- 5. Torakoabdominal hareketler**
- 6. Oksijen satürasyonu**
- 7. Elektrokardiyografi (EKG)**
- 8. Elektromiyografi (EMG-Anterior tibial kas)**
- 9. Vücut pozisyonu**

Veriler elde edildikten sonra polisomnografinin skorlanması ve yorumu Rechtschaffen ve Kales kriterlerine uygun olarak yapılır (39).

OSAS' da karakteristik PSG bulguları ise;

- Yüzeyel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
- Sık tekrarlayan apneler (Genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousal' lar saptanır.
- Klinik önemi olan olgularda AHI > 15' dir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (20,26,27).

2.2.5.OSAS Sınıflaması:

AHI'ye göre OSAS derecelendirmesi yapılabilir (26,27).

Hafif: Hafif dikkat gereken aktivitelerde uykululuk ve AHI: 5-15/saat

Orta: Bir miktar dikkat gereken aktivitelerde uykululuk ve AHI: 15-30/saat

Ağır: Aktif dikkat gerektiren aktivitelerde uykululuk ve AHI: 30/saat Apne Sayısı >5/saat

ICSD-2'ye göre OSAS tanısı için **A, B, ve D veya C ve D** olmalıdır:

A: Aşağıdakilerden en az biri:

- i. Gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk veya sabahları dinlenmeden uyanma
- ii. Uykuda boğulma hissi
- iii. Yatak eşinin söz ettiği horlama, tanıklı apne veya her ikisi

B: Polisomnografik bulgular:

- i. Uyku saati başına en az 5 adet solunumsal olay (apne, hipopne, veya RERA)
- ii. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

C: Polisomnografik bulgular:

- i. Uyku saati başına en az 15 solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
- ii. Solunumsal olayların tamamı ya da bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

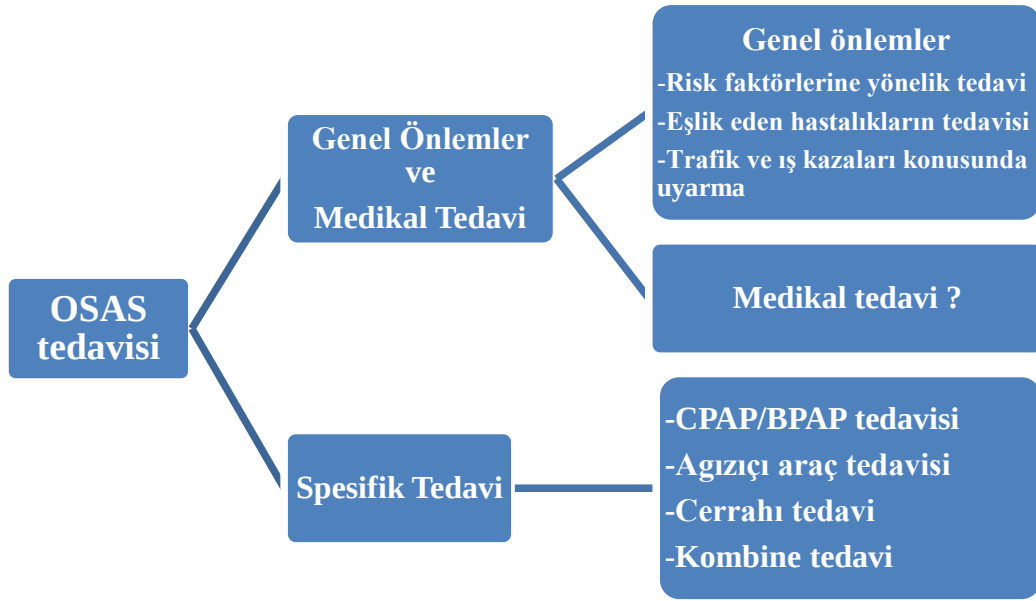
D: Yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik hastalık, ilaç kullanımı ile açıklanamaması (17).

2.2.6.OSAS Tedavisi:

OSAS' nun tedavisinde amaç;

- 1) Semptomları azalmak,
- 2)Medikal komplikasyonları (Hipertansiyon, MI, stroke, erken ölüm, vs) önlemek,
- 3) Kaza yapma riskini azaltmak,
- 4) Yaşam kalitesini artırmaktır (40).

OSAS 'ta uygulanabilecek tedavi şekilleri Şekil 2.5'te gösterilmiştir (41).



Şekil 2.5: OSAS'ta tedavi şekilleri

2.2.6.1.Genel Önlemler

1. **Kilo Verme:** Medikal ya da cerrahi olarak kilo vermenin hastalık üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Young ve arkadaşları vücut ağırlığının yaklaşık olarak %10'unu veren uyku apneli hastaların apne-hipopne indekslerinde %26'lık bir azalma olduğunu göstermişlerdir (42).
2. **Sigaranın Bıraktırılması**
3. **Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma**
4. **Yatış Pozisyonu:** Uyku apne ve horlamada en eski tedavi yöntemlerinden biri lateral yatış postürünün sağlanmasıdır. Çoğu hastada uykuda sırt üstü yatış pozisyonu sırasında uyku ile ilişkili solunum olayları artmaktadır. Eğer hastanın yan yatış pozisyonu ile OSAS'ın kontrolünün efektif bir şekilde sağlanmasının yanı sıra REM ve non-REM uykusu sırasında gece oksijenizasyonu ve uyku devamlılığı etkin bir şekilde sürdürülebiliyorsa pozisyonel tedavi yaklaşımı önerilebilir. Bu amaçla, hastanın gece kıyafetinin sırtına bir cep içine tenis topu yerleştirilmesi ile elde edilen "uyku topu" gece boyu lateral yatış postürünün devamının sağlanması için kullanılabilir. Bu tarz önlemler ile hasta lateral yatış pozisyonunda uyumaya alışacak ve zamanla fiziksel bir hatırlatmaya ihtiyaç duymayacaktır (43).
5. **Eşlik eden hastalıkların tedavisi**

2.2.6.2. Medikal Tedavi:

Farengial dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç ne yazık ki mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde en çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır. Ancak henüz deneme aşamasında olan ve ilk sonuçlarının yüzgüldürücü olduğu söylenen ilaç çalışmaları da vardır (41).

2.2.6.3. Pozitif Havayolu Basıncı Tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir Pozitif havayolu basıncı (Positive airway pressure=PAP) tedavisi orta ve ağır dereceli OSAS'da seçilebilecek tedavi seçeneğidir (44). Sürekli pozitif havayolu basınç tedavisi (continuous positive airway pressure, CPAP) Sullivan ve arkadaşları tarafından 1983 yılında dünyaya tanıtılmıştır (45).

Günümüzde orta ve ağır dereceli OSAS'da en temel tedavi yöntemi PAP tedavisidir.

PAP'ın etki mekanizması: PAP cihazı basınçlı hava üreten bir cihazdır. Amaç üst solunum yolunda lümen içindeki basıncı atmosfer basıncına göre daha yüksek basınçlı hale getirmektir. Böylece hava akımının normal olmasını sağlar (46).

PAP Tedavisi Endikasyonları

AASM'nin hazırladığı rapora göre;

- 1.Orta ve ağır dereceli ($AHI > 15$) OSAS'lılarda,
- 2.Hafif dereceli ($AHI > 5-15$) OSAS'lı olupta beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında PAP endikasyonu doğmaktadır (46).

PAP Tedavisinin Yararları:

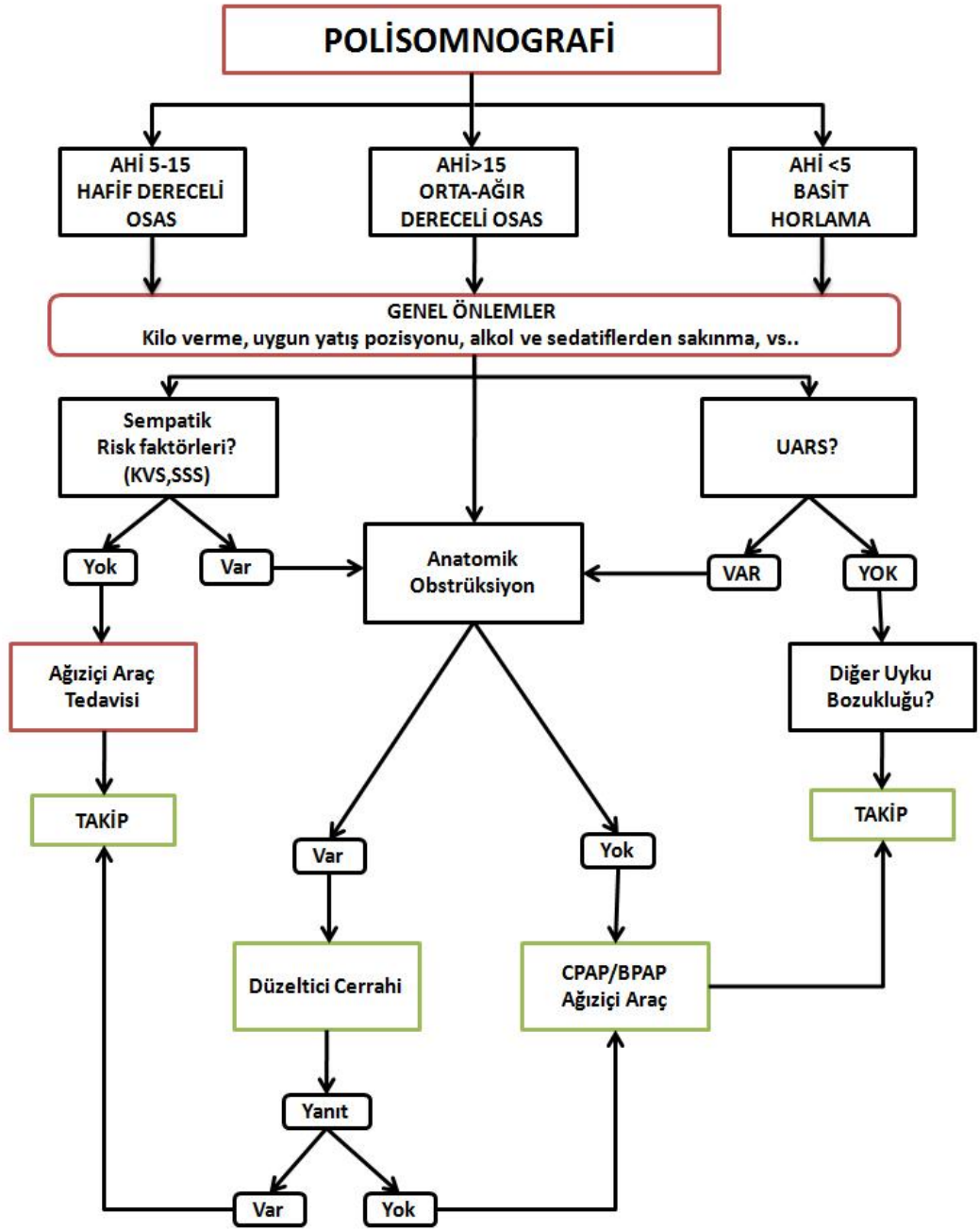
PAP tedavisinin çok sayıda etkisi bildirilmiştir. (47):

1. Gündüz aşırı uyku halini düzeltir,
2. Kardiyovasküler hastalık, nörokognitif dejenerasyon ve uyku apnesi nedeniyle artmış ölüm oranlarını azaltır.
3. Yaşam kalitesini artırır
4. Gece uyku kalitesini artırır
5. Zihinsel fonksiyonları artırır
6. Gece ve gündüz kan basıncını düşürür
7. Pulmoner arter basıncını düşürür
8. Kardiyovasküler olay riskini azaltır
9. Motorlu taşıt kazası riskini azaltır
10. Gece idrara çıkma sayısını azaltır
11. İnflamatuvar mediatör ve koagülasyonu azaltır
12. Gece esnasında hemokonsantrasyonu azaltır
13. Sabah fibrinojen seviyesini azaltır
14. Vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltır

15. Trombosit aktivasyonunu azaltır
16. CRP ve IL6 seviyesini azaltır
17. Kardiyoversiyon sonrası atrial fibrilasyon gelişimini azaltır
18. KKY'si olan OSAS hastalarında ejeksiyon fraksiyonunu artırır

PAP Tedavisinin yan etkileri: PAP tedavisi ile ilişkili olarak çok çeşitli yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 2.8) (47).

Tablo 2.8: PAP tedavisi yan etkileri
1. Maske ile ilişkili • Hava kaçağı ✓ Konjuktivit ✓ Rahatsızlık hissi ✓ Gürültü
2. Ciltte travma (Maskeyi sıkı takmak ile ilgili)
3. Ağız kaçağı
4. Ağız kuruluğu
5. Klostrofobi
6. Nazal semptomlar • Konjesyon, tıkanıklık • Epistaksis • Rinit
7. Basınç intoleransı
8. Hava yutma



Şekil 2.6: OSAS tedavi algoritması

2.2.7. Uyku Apne Sonuçları

OSAS varlığında uykuda yaşanan solunumsal bozuklukların yanında diğer sistemlere özellikle kardiyovasküler sisteme ait ciddi komplikasyonlar yaşanmaktadır (Tablo 2.9). OSAS hastalarında görülen komplikasyonların temelinde iki önemli olay vardır (48).

1- Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır ki bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

2-Sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle otonom sinir sistemi aktivasyonudur (48).

Tablo 2.9: OSAS Sonuçları (48)	
Kardiyovasküler Sonuçları ✓ Sistemik hipertansiyon ✓ İskemik kalp hastalığı ✓ Sol kalp yetmezliği ✓ Pulmoner hipertansiyon ✓ Sağ kalp yetmezliği ✓ Kardiyak aritmiler ✓ Ani ölüm	Nörolojik Sonuçlar ✓ Serebrovasküler hastalık ✓ Gündüz aşırı uyku hali ✓ Sabah baş ağrısı ✓ Nokturnal epilepsi ✓ Huzursuz ve yetersiz uyku
Pulmoner Sonuçları ✓ Overlap sendromu ✓ Bronşial hiperreaktivite	Endokrin Sonuçları ✓ Libido azalması, ✓ Empotans
Nefrolojik Sonuçları ✓ Noktüri ✓ Proteinüri ✓ Nokturnal enürezis	Psikiyatrik Sonuçları ✓ Bilişsel bozukluk ✓ Anksiyete ✓ Depresyon
Gastrointestinal Sonuçları ✓ Gastro-özofageal reflü	Hematolojik Sonuçları ✓ Sekonder polistemi
Sosyoekonomik Sonuçları ✓ Trafik ve iş kazaları ✓ Ekonomik kayıplar ✓ İş kaybı ✓ Evlilik sorunları ✓ Yaşam kalitesinin azalması	Diğer ✓ İşitme kaybı ✓ Glokom
Mortalite	

2.2.7.1.Kardiyovasküler Etkiler

NREM döneminde kalp hızı ve basıncı en düşük değerlere iner, REM de ise kalp hızı yükselir, ancak kalp basıncı hala düşüktür. Pulmoner arter basıncında anlamlı değişiklik olmaz. Bu değişiklikler otonom sinir sistemi (sempatik) aktivasyon ile izah edilmektedir (48).

2.2.7.1.1.Obstrüktif Apne Sırasındaki Hemodinamik Değişiklikler

Apne-solunum siklusu herbirinin kendine özgü hemodinamik özellikleri olan 3 faza ayrılmıştır:

Faz 1- Apnenin erken dönemi: Normoksi veya hafif hipoksi ve stabil kalp hızı ile karakterizedir. inspiratuar efordaki hafif artışın yol açtığı plevral basınç dalgalanmaları pulsus paradoksusa neden olur.

Faz 2- Apnenin geç dönemi: Progresif hipoksi, plevral basınç dalgalanmalarında artış, kalp hızında artış, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında giderek yükselme ile karakterizedir. Bu fazda kardiyak outputun da düştüğü ileri sürülmektedir.

Faz 3- Apnenin sonlanması: Arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması ile oksijen saturasyonu yükselmeye başlar. Plevral basınç dalgalanmaları azalmaya başlar, ancak sakin solunuma kıyasla hala yüksektir. Kalp hızı daha da artar. Apnenin hemen ardından kan basıncı da yükselir. Bu değişiklikler REM döneminde daha da belirgindir (49,50) (Şekil 2.7).

REM uykusunda gelişen apnelere bağlı ortaya çıkan hemodinamik değişiklikler NREM uykusundaki değişikliklerden daha fazladır.

Tedavi edilmemiş orta-ağır OSAS'lıların kısa süreli takip edildikleri çalışmalarda, hastalarda artmış oranda kardiyovasküler olay olduğu saptanmıştır. Ancak, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörleri nedeni ile OSAS'ın kardiyovasküler morbidite üzerindeki bağımsız rolünü değerlendirme ile ilgili veriler sınırlı olmuştur (48).

Değişiklik	Faz I	Faz II	Faz III
Kan basıncı	→	↗	↑
Kalp hızı	→	↓↑	↑
Kardiyak output	→	↘	↑
Periferik vasküler direnç	→	↑	↓
Muskuler sempatik sinir aktivitesi	↗	↑	↓
Hava akımı	Yok	Yok	↑
Göğüs hareketi	↑	↑	↗↘
SaO ₂	↘	↘	↘↗

Şekil 2.7: Obstrüktif apne sırasında akut kardiyovasküler değişiklikler

2.2.8.Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Hastalığın şiddeti ve süresi ile orantılı olarak kardiyovasküler sistem üzerindeki patofizyolojik etkileri Tablo 2.10'da sunulmuştur (51).

Tablo 2.10:Kardiyovasküler sistemdeki patofizyolojik değişiklikler	
1.	RV dilatasyonu- hipertrofisi ve pulmoner hipertansiyon
2.	RV ve LV diyastolik doluş bozukluğu
3.	Anormal kardiyak variabilite (kardiyak otonomik disfonksiyon)
4.	Artmış afterload sonucu LV Hipertrofisi
5.	Diyastolik doluş anomalisine sekonder atriyal dilatasyonlar

2.2.8.1.OSAS ve Hipertansiyon

OSAS ve hipertansiyon birlikteliği yaklaşık 3-4 dekattır bilinmektedir. OSAS'ı olanların % 23-48'sinde beraberinde hipertansiyon bulunduğu gösterilmiştir (52). Bu konuda daha geniş hasta sayılarını kapsayan çalışma sonuçları bulunmaktadır. Wisconsin Uyku Kohort araştırmasında 709 OSASlı hastanın 4-8 yıllık takipleri sonucunda AHI indeksi 5-15 arasında olanların 2 kat, AHI>15 olanların 3 kat daha fazla hipertansiyon geliştirme riskinin bulunduğu gösterilmiştir (53). Uyku-kalp sağlığı çalışması (The Sleep Heart Health Study) daha geniş katılımlı, 6132 kişi (yaş > 40 yıl, 53% kadın) ve çok merkezli bir araştırmadır. Bu çalışmada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve diğer potansiyel karıştırıcı faktörler düzeltildikten sonra AHI ile hipertansiyon varlığı arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır (54).

Hipertansiyonu bulunmayan OSAS'lılarda normal insanlara göre sol ventrikülde hipertrofilerinin bulunması ve Myokardiyal performans indekslerinin daha kötü olması gibi çalışma sonuçları da OSAS'ın hipertansiyondan bağımsız şekilde kalp tutulumlarına sebep olabileceğini düşündürmektedir (55).

Sonuç olarak OSAS hastalarında hipertansiyon sekonder bir sonuç olabileceği gibi benzer risk profiline sahip olduğu için birlikte ko-insidental olarak bulunabileceği veya birbirinin oluşumlarını potansiyalize edebilecekleri görüşü hala netlik kazanmamıştır.

2.2.8.2.OSAS ve Aritmiler

OSAS'lı hastalarda OSAS 'ın ciddiyeti ve hipokseminin derecesi ile orantılı olarak hem bradikardi hem de taşikardi sıklığında artış olduğu gözlenmiştir. Taşikardinin aksine ciddi bradikardi ve atriyoventriküler blok daha sıktır. Apne döneminde artmış bir vagal yanıt sözkonusudur. Apne dönemi sonlanırken ani bir taşikardi gelişebildiği gözlenmiştir. Bu aritmiler CPAP tedavisi ile çoğu hastada (%88) düzelmektedir (56). Uykuda solunumsal bozukluklarda, atriyal fibrilasyon riski 2,8 kat fazladır (57).

2.2.8.3.OSAS ve Koroner Arter Hastalığı

Daha önce OSAS ile bağımsız ilişkisi gösterilen artmış obezite, yaş erkek cinsiyet, sigara kullanımı, insülin rezistansı, hipertansiyon ve hipoksi aynı zamanda koroner arter hastalığı (KAH) gelişimi için de risk faktörüdür. OSAS'da oluşan hipoksinin oksidatif stres nedeniyle gerek endotel disfonksiyonuna gerekse de LDL oksidasyonuna yol açtığına dair kuvvetli deliller mevcuttur (58). Bu predispozisyon zemininde OSAS'lılarda koroner arter hastalığı sıklığı, normal

populasyona göre artmıştır. Dikkate alınması gereken bir gerçekte OSAS hastalarında koroner arterlerinde iskemiye neden olabilecek herhangi bir stenoz bulunmaksızın nokturnal angina veya ST segment anomalileri olabileceğidir. Bu durum hipoksi nedeniyle myokardiyal oksijen sunum-tüketim dengesizliğinden kaynaklanabilir (51).

2.2.8.4.OSAS ve Kalp Yetmezliği

OSAS hastalarında tüm kardiyovasküler risk faktörlerinin artmış bulunması ve bu durumun kalp yetmezliği gelişme riskini artıracak bir gerçektir. Uyku-kalp sağlığı çalışması (The Sleep Heart Health Study) verilerine göre uyku ilişkili solunum bozukluklarında kalp yetmezliği görülme riski 2,4 kat artmış olarak bulunmuştur (54).

OSAS hastalarında patofizyolojik mekanizma itibariyle kalp yetmezliği gelişme riski yüksek olmasına rağmen bu durum hala tam açıklığa kavuşmamıştır. Özellikle bu hastalarda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı görülme sıklığında artış olması kalp yetmezliği gelişimini kolaylaştırabilmektedir (51).

Kalp yetmezliği ve uykuda solunum bozukluğu olanlarda CPAP tedavisinin yararlı etkileri gösterilmiştir. Bu hastalarda fonksiyonel kapasite iyileşmesinin yanında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10'lara varan iyileşme olabileceği gösterilmiştir (59). Randomize kontrollü çalışmalarda kalp yetmezlikli ve OSAS'lı hastalarda en az 1 ay süre ile CPAP kullanılmasının ardından miyokardın osijen ihtiyacında azalma ile birlikte ejeksiyon fraksiyonunda artma, kan basıncı ve sempatik aktivasyonda azalma meydana geldiği görülmüştür (60-62).

OSAS ile ilişkili bulunan kardiyovasküler anormallikler Tablo 2.11'de özetlenmiştir.

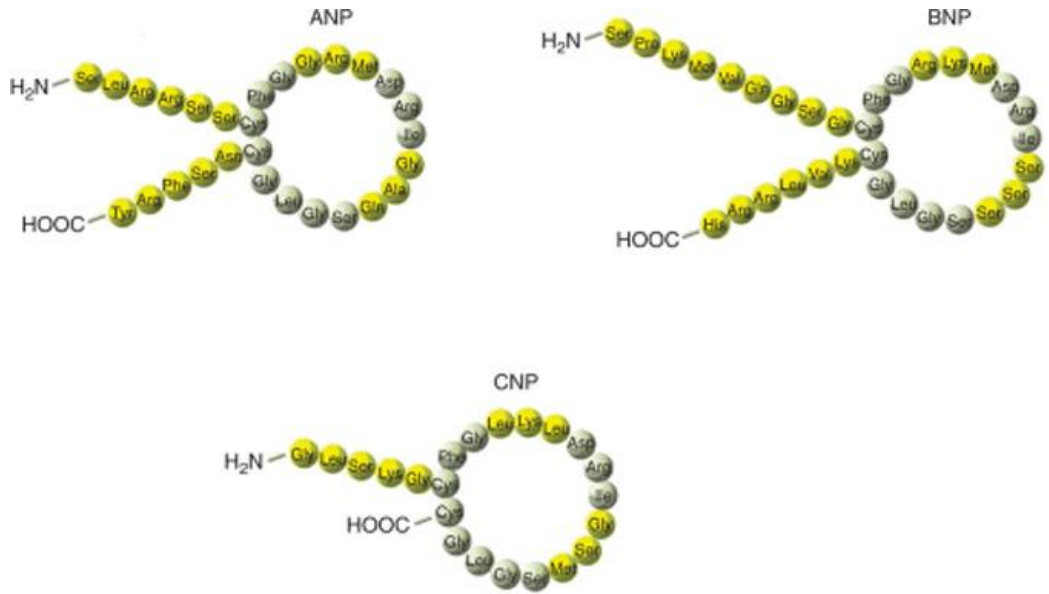
Tablo 2.11: OSAS ile ilişkili bulunan Kardiyovasküler bozukluklar (51)
1. Sistemik hipertansiyon
2. Kardiyak aritmiler ✓ Bradikardi ✓ Sinüs bradikardisi ✓ Atriyoventriküler blok ✓ Taşikardi ✓ Supraventriküler taşikardi ✓ Atrial fibrilasyon ✓ Ventriküler taşikardi
3. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
4. Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu
5. Sağ kalp yetmezliği
6. Konjestif kalp yetmezliği
7. İnme
8. Koroner arter hastalığı
9. Pulmoner hipertansiyon

Sonuç olarak, OSAS, patogenetik oluşum mekanizması ve sahip olduğu risk profili itibarıyla kardiyovasküler sistem ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar kardiyovasküler hastalıklara sekonder olarak uyku solunum bozuklukları gelişebileceği gibi OSAS'a sekonder olarak kardiyovasküler sisteme ait komplikasyonların gelişebileceğini göstermiştir. OSAS tedavisi ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar azaltılabilir görünmektedir (48,51).

2.3.BRAIN NATRIÜRETİK PEPTİD (BNP)

2.3.1. Natriüretik Peptid Sistemi ve Yapıları

Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürezin ilişkili olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (63). Atriyal kas hücrelerinde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (64). 1988 yılında Sudoh ve ark. Atriyal natriüretik peptid (ANP) benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin (brain) natriüretik peptid adını vermiştir (65). Takip eden araştırmalarda BNP'nin kalp kası hücrelerinde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (66). Bilinen diğer natriüretik peptid olan C-tipi natriüretik peptidin (CNP) ise kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Natriüretik peptid ailesinin yapısı Şekil 2.8'de gösterilmiştir (67).



Şekil 2.8: Kardiyak natriüretik peptidlerin yapısı. Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. (ANP=Atriyal natriüretik peptid, BNP= Brain natriüretik peptid, CNP= C tipi natriüretik peptid).

Atriyal natriüretik peptid 28 aa içeren bir polipeptid olup esas olarak atriyal kas hücrelerinde üretilmektedir. Az miktarda da olsa ANP ventrikül kas hücreleri tarafından da oluşturulmaktadır. Oluşumunda meydana gelen NT-ANP, ANP'ye göre daha kararlı serum düzeyine sahiptir. Sekresyonu atriyal basınç artışı ile ilişkilidir. Dolaşımdan endopeptidazlar veya toplayıcı reseptörler tarafından endositoz yolu ile uzaklaştırılır (68).

Brain natriüretik peptid bütün natriüretik peptidlerde ortak 17 aa halka yapısını içeren 32 aminoasitlik bir polipeptiddir (68). Temel depolanma yeri atriyum olan ANP'nin aksine temel kaynağı kalp ventrikülleridir. Bu nedenle diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. SV duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP

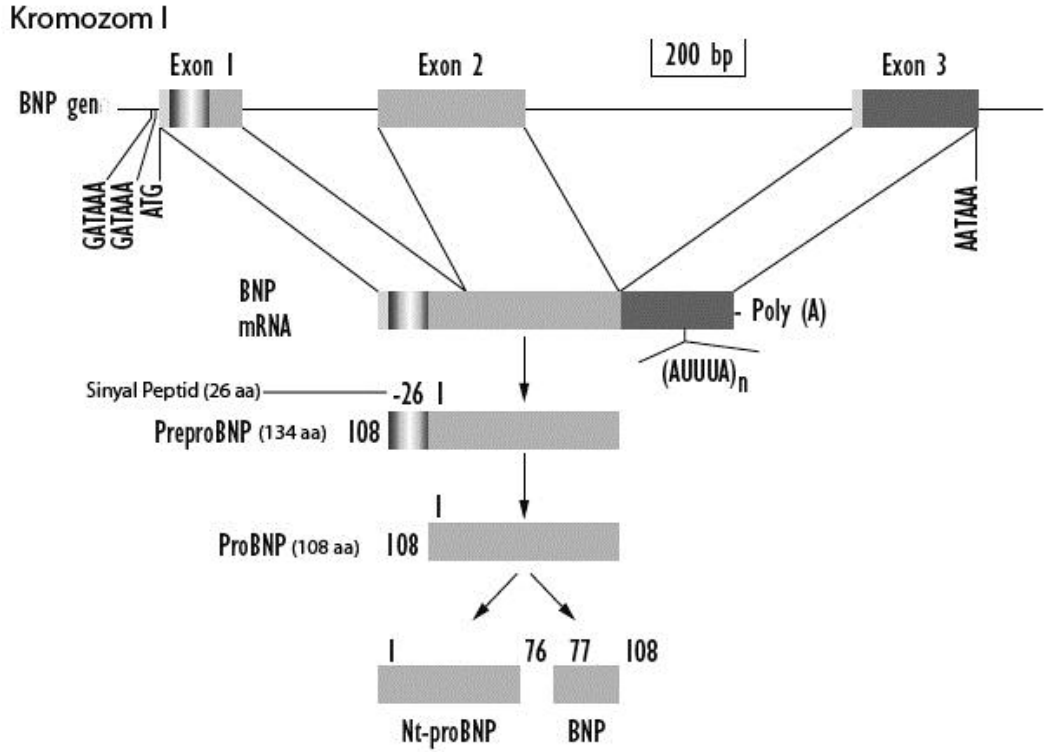
sekresyonu uyarılır. Bu peptid de ANP'ye benzer şekilde dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır. Natriüretik klirens reseptörü olarak bilinen C-tip reseptörler BNP ile kompleks oluşturur ve hücre içine reseptör-peptid kompleksi fagosite edilir. İkinci bir mekanizma olarak içerisinde çinko ihtiva eden ve daha çok böbrek tubüllerinde ve damar endotel hücrelerinde bulunan endopeptidazlar aracılığıyla parçalanırlar (68). Ayrıca BNP'nin plazma seviyesi ANP'den daha fazla ve yarılanma ömrü daha uzundur (20 dk). Tıpkı NT-ANP de olduğu gibi BNP sentez yan ürünü olan NT-pro-BNP, BNP'den daha kararlı ve uzun yarı ömürlüdür (60-120 dk) (69).

C-tip natriüretik peptid natriüretik peptid ailesinin üçüncü üyesi olup, orijinal olarak domuz beyninden izole edilmekle beraber esas olarak endotel hücreleri ile ilişkilidir (70). Vasodilatör özelliği gösterilmiş olmakla beraber esas etkisinin ne olduğu net olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda hipertansif ve normotansif hastalarda serum düzeylerinde belirgin fark saptanmamıştır (68).

Yakın zamanda yılan zehrinde D-tip (Dendroaspis) natriüretik peptid olarak isimlendirilen bir natriüretik peptid bulunmuştur. ANP ve BNP benzeri etkileri olan bu peptidin insan fizyoloji ve patofizyolojisi üzerine olan etkisi tam olarak bilinmemektedir (71).

2.3.2. Brain Natriüretik Peptid Sekresyonu

Dolaşımdaki BNP'nin temel kaynağı kalp kası hücreleridir. Son zamanlarda kalpteki fibroblastların da BNP üretebildikleri gösterilmiştir (68). Ancak fibroblastların ürettiği bu BNP'nin dolaşımdaki BNP düzeyine ne oranda katkıda bulunduğu bilinmemektedir. Hem ANP hem de BNP salgılanması için asıl uyarıcı duvar gerilimidir (72). Artmış duvar gerilimi pek çok kalp hastalığının ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların klinik göstergesi olarak kabul edilebilir. ANP ile BNP depolanması ve salgılanması arasında açık farklılıklar mevcuttur. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. Bunun tersine BNP hücrelerde granüllerde sadece az miktarda depolanır ve peptid salgılanmasının artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı oluşur. İnsan BNP'si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP "pro-BNP" şeklinde patlamalar-ani salınışlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemler ile biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasit BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman NT- pro-BNP'dir. Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve pro-BNP'nin geri kalan kısmı NT-pro-BNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler (Şekil 2.9) (68).

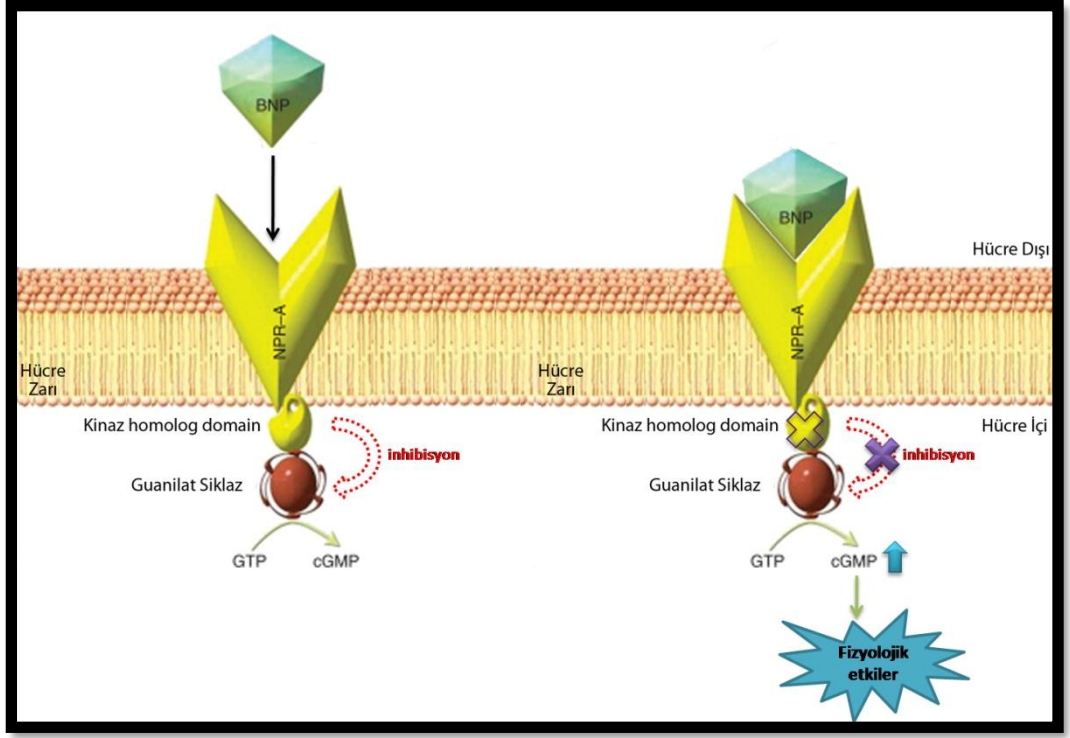


Şekil 2.9: Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu. Aa=aminoasit, NT-pro-BNP= N-terminal pro-BNP (68).

2.3.3. Brain Natriüretik Peptidin Moleküler Özellikleri

İnsan BNP'si tek kopya gen halinde üç exon ve iki intron içerecek şekilde kodlanmıştır. Messenger RNA'sı ise RNA'nın stabilitesini sağladığı düşünülen translate edilmemiş 3' bölgesinde dört adet AUUUA tekrarlayan zinciri varlığıyla karakterizedir. BNP öncü geninin post-translasyonel işlenmesi insan atriyal natriüretik peptid öncü geninden farklıdır. ANP regülasyonu depo granüllerinin salınımı seviyesinde oluşurken, BNP regülasyonu gen ekspresyonu ile meydana gelir. Dolaşımdaki BNP 32 aminoasit içerir ve iki sistein kalıntısı arasında bir disülfid bağı ile kapanmış karakteristik halka yapısına, 9 aminoasitten

vasokonstriktör moleküllerin sentezini inhibe eder. Renal etkileri arasında glomerül filtrasyon hızı ve sodyum atılımını artırması sayılabilir (72,73).



Şekil 2.11: Natriüretik peptid reseptör A'nın yapısı. Normalde reseptörün kinaz homolog domain kısmı guanilat siklazı inhibe ederek cGMP oluşumunu baskılar. Natriüretik peptid reseptörüne bağlandığında kinaz homolog domain baskılanır ve guanilat siklaz aktive olur. Bunun sonucunda cGMP oluşarak hücre içindeki etkilerini gösterir (72 ve 73'den değiştirilerek alınmıştır).

2.3.5. BNP'nin Kullanıldığı Klinik Durumlar

BNP ve kardiyak patolojiler arasındaki ilişkiye dair veriler son zamanlarda artmıştır. Konjestif kalp yetmezliği tanısında, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılmaktadır (74). Maisel ve arkadaşlarının yaptığı

Çalışmada BNP>80 pg/ml olduğunda kalp yetmezliği tanısındaki sensitivitesi %93 spesifitesi % 77 bulunmuştur (75).

Kapak hastalıklarında hastalığın progresyonu ve buna bağlı sol ventrikül disfonksiyonunun erken göstergesi olarak kullanılabileceği, böylece erken elektif cerrahi uygulanabilecek hastaların belirlenebileceği düşünölmüştür (76,77).

Bunlara ek olarak BNP düzeylerinin kalp transplantasyonu öncesi ve sonrası, koroner arter hastalığı ve akut miyokard enfarktüsü, kardiyoplumoner bypass ve koroner arter cerrahisi durumlarında değişiklikler gösterdiği saptanmıştır. Uslu ve arkadaşlarının yağtığı çalışmada kronik koroner arter hastalığı olanlarda BNP'nin yükseldiği ve çok damar hastalığı olanlarda daha da yüksek olduğu bulunmuştur (78).

Tanı ve prognozda kullanımının yanısıra insan BNP'sinin rekombinant formu olan nesiritide, Vasodilatation in the Management of Acute Congestive Heart Faillure Trial (**VMAC**) alışmasında değerlendirilmiş, kalp yetmezliği tedavisindeki yeri araştırılmıştır. Etkilerinin nitrogliserine benzediği, tedavide kullanılabilecek yeni bir ajan olduğu belirtilmiştir (79).

İleri yaşı, kadın cinsiyet, böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüberküloz, ve pulmoner emboli gibi durumlarda kalp yetmezliği olmadığı halde BNP yüksek bulunabilir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda Kasım 2009 - Şubat 2010 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı Ankara 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

3.1.Çalışma Grupları

Bu çalışmaya anabilim dalımız polikliniğine başvuran ve OSAS düşünülen 34 erkek, 21 kadın olmak üzere toplam 55 olgu alındı. Tüm hastalar bir gecelik polisomnografik çalışmaya alındı. Olgulara öncelikle OSAS tanısına yönelik standart bir anket formu uygulandıktan sonra tüm sistem fizik muayeneleri, pro-BNP düzeyleri, beden kitle indeksi hesaplamak için boy – kilo ölçümü, pro-BNP yüksekliğine neden olabilecek böbrek fonksiyon bozukluğunu dışlamak için kreatinin, hiperlipidemi açısından total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyini içeren laboratuvar tetkikleri PSG öncesi tamamlandı. PSG uygulanacağı gün hastalara alkol almamaları, öğleden sonra uyumamaları ve herhangi bir sedatif ilaç kullanmamaları söylendi. 18 yaşından küçük olanlar, ciddi kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmadı.Ciddi kalp hastalığı değerlendirmesi klinik olarak yapıldı.

3.2.Kullanılan Gereçler

3.2.1.Çalışma Formu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı anket formu tüm olgulara uygulandı. Bu forma kimlik

bilgileri, OSAS tanısına yönelik semptom ve bulgular, fizik muayene ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Ayrıca tüm hastaların ek hastalık (Hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı özgeçmiş bilgilerine göre konuldu) ve ilaç öyküleri anket formuna kaydedildi.

3.2.2.Polisomnografi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda bulunan (Sensormedics Somnostar 4100) cihaz ile uyku yeterliliğinin (uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranı) en az % 60 ve daha fazla olmasına dikkat edildi.

Standart ölçüm parametreleri olarak 4 kanal EEG (C4A1, C3A2, 02A1, 01A2) uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi, ayrıca EOG, EKG, EMG (çene ve tibialis anterior), torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, oronaza hava akımı ve pulse oksimetri ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı.

3.2.3.Serum pro-BNP tayini

Tüm olgulardan PSG sabahında serum örnekleri alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı. OSAS tanısı konulan hastaların CPAP tedavisinin 4. haftasında serum pro BNP düzeyleri tekrar çalışıldı.

3.3.Uygulanan Yöntemler

Polisomnografik çalışmada apne; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımının durması olarak kabul edildi. Torako-abdominal hareketlerin varlığına rağmen apne varsa “obstrüktif”, apne ile birlikte solunum çabası da yoksa “santral”, başlangıçta santral tipte olan apne solunum çabasına rağmen devam ediyorsa “mikst apne” olarak yorumlandı. Hipopne ise; hava akımında 10 saniye ve daha fazla süreyle en az % 50 azalmayla birlikte oksijen satürasyonunda % 3'lük düşme veya arousal gelişmesi şeklinde tanımlandı. Kayıt sonrası manuel skoreleme ile uyku, solunum ve kardiyak değerlendirme yapıldı. Böylece uyku evrelemesi, solunum paternindeki değişiklikler (apne, hipopne, arousal vb), kalp hızındaki değişiklikler ve aritmilerin varlığı ve PMLS (Periodic movements of the legs during sleep) skorelaması kaydedildi.

Polisomnografik çalışma sonucu apne-hipopne indeksi (AHİ) 5' den küçük olan 25 olgu kontrol grubuna alındı. Semptomlardan bağımsız olarak AHİ>15 olan veya (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup AHİ>5 olan 30 olguya OSAS tanısı konuldu. Hem hasta hem kontrol grubunda sabah serum pro-BNP düzeyleri ölçüldü. PSG'ye göre OSAS tanısı konulan hastaların CPAP tedavisinin 4. haftasında serum pro-BNP düzeyleri tekrar ölçüldü.

3.4.Sonuçların Analizi

Tüm olgu verileri "SPSS, version 11.0 for Windows; SPSS, Chicago, III., USA " programı aracılığı ile bilgisayara kaydedilmiştir. İkili oluşturulan grupların ölçümle belirlenmiş karakterlerinin ortalamaları açısından aralarında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile, ölçümle belirlenmemiş olanlar chi-square (χ^2) ile karşılaştırılmıştır.

Çapraz tablolarda 2x2 düzeninde beklenen frekans 5'den küçük olduğu durumlarda Fisher Exact Probability test kullanılmıştır. Aritmetik ortalamalar ve standart deviasyon ($x \pm SD$) chi-square (χ^2) testi ile saptanmıştır. AHİ, pro-BNP şeklindeki parametrelerin herbiri Spearman korelasyon testi ile karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası pro-BNP düzeyleri Wilcoxin signed-rank test ile değerlendirilmiştir. Bütün testlerde $p < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışma grupları olarak alınan 55 olgunun 30'unda horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırıuyku haline ek olarak $AHI > 5$ bulundu ve OSAS grubuna dahil edildi. PSG'de $AHI < 5$ bulunan 25 olgu kontrol grubu olarak kabul edildi.

4.1.Demografik Özellikler açısından değerlendirme

Her iki grup arasında BKİ ve yaş ortalamaları açısından fark saptanmamıştır ($p=0,15$; $p=0,16$).

Cinsiyet açısından gruplar değerlendirildiğinde OSAS grubunda erkek cinsiyetin fazla olduğu saptanmıştır. ($p=0,013$) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Tüm olguların demografik özellikleri.

	OSAS	KONTROL	p
YAŞ (X±SD)	50,17±12,3	42±9,62	0,16
CİNSİYET	K=7 (%23,3) E=23 (%76,7)	K=14 (%56) E=11 (%44)	0,013
BKİ (X±SD)	31,8±6,1	29,7±4,9	0,15

4.2.Klinik özellikler açısından değerlendirme

Olgular klinik özellikleri açısından incelendiğinde HPL sıklığı her iki grupta benzer bulunmuştur ($p=0,399$).

HT sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır ($p=0,237$).

Konjestif kalp yetmezliği her iki grupta da birer olguda mevcuttur.

Her iki grup arasında sigara içme oranlarına bakıldığında OSAS grubunda %60, kontrol grubunda ise %32 bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,03$) (Tablo4.2).

Tablo 4.2: Olguların klinik özellikleri			
	OSAS (n=30)	KONTROL (n=25)	p
HT	%36,7 (n=11)	%24 (n=6)	0,237
HPL	%26,7 (n=8)	%20 (n=5)	0,399
KKY	%3,3 (n=1)	%4 (n=1)	0,707
Antihipertansif tedavi	%36,7 (n=11)	%16 (n=4)	0,078
Sigara	%60(n=18)	%32(n=8)	0,03

4.3.AHİ ve ESS açısından değerlendirme

OSAS ve kontrol grubunda ESS açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). OSAS grubunda $AHİ=41,79\pm22,8$; kontrol grubunda $AHİ=2,9\pm1,5$ bulunmuştur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Olguların AHİ ve ESS ortalamaları.

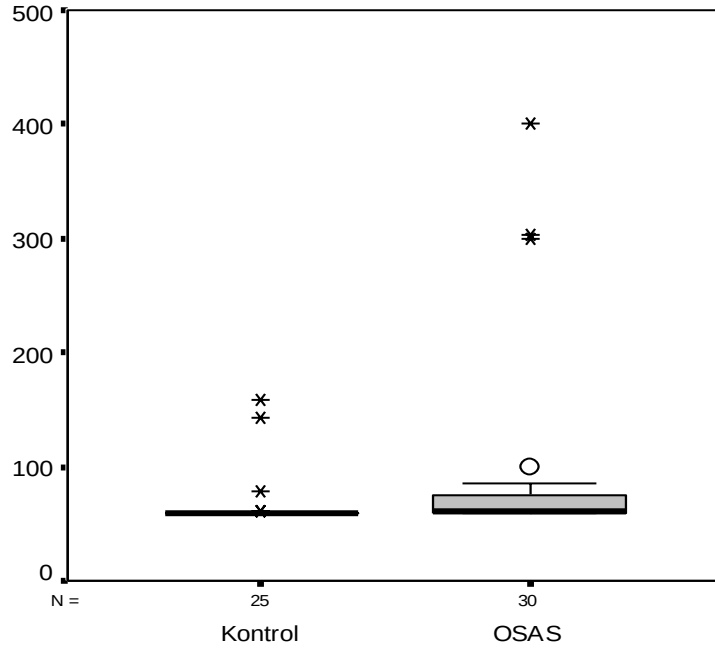
	OSAS	KONTROL	p
AHİ	41,79±22,8	2,9±1,5	0,0
ESS	10,96	5,16	0,004

4.4.Pro-BNP düzeyleri açısından değerlendirme

OSAS ve kontrol grubundaki olguların pro-BNP değerlerine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,022$) (Tablo 4.4) (Şekil 4.1).

Tablo 4.4.Pro-BNP düzeyleri.

	OSAS	KONTROL	p
pro-BNP	93,7±83,6	68,04±25,06	0,022



Şekil 4.1. OSAS ve kontrol grubunda pro-BNP düzeyleri

Ayrıca OSAS grubunda CPAP tedavi öncesi ve 4 haftalık CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,000$) (Tablo4.5).

Tablo 4.5: OSAS grubunda CPAP tedavi öncesi ve 4 haftalık CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeyleri

	CPAP ÖNCESİ	CPAP SONRASI	p
OSAS	93,7±83,6	73,03±57,60	0,000

OSAS tanısı alan grupta serum pro-BNP düzeyleri ile AHİ sonuçları arasında yapılan korelasyon analizinde AHİ ve pro-BNP düzeyleri arasında korelasyon saptanamamıştır ($p=0,919$).

OSAS grubunda HPL varlığına göre pro-BNP değerlerine bakıldığında HPL olan ve olmayan grupta anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,071$) (Tablo 4.6).

Tablo4.6: OSAS grubunda HPL varlığına göre pro-BNP düzeyleri.

	HPL (+)(n=8)	HPL (-)(n=22)	p
pro-BNP	166,5±142,5	67,22±11,24	0,071

Tüm HPL olan olgulara bakıldığında OSAS ve kontrol grubunda pro-BNP değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,37$).

OSAS grubu içinde sigara içenler ve içmeyenlerin pro-BNP düzeylerine bakıldığında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,618$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: OSAS grubunda sigara içen ve içmeyenlere göre pro-BNP düzeyleri.

	SİGARA (+)(n=18)	SİGARA (-)(n=12)	p
pro-BNP	110,72±105,72	68,16±12,03	0,618

Tüm HT olanlar içinde OSAS ve kontrol grubunun ortalama pro-BNP düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,181$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Tüm HT’u olanların OSAS ve kontrol gruplarına göre ortalama pro-BNP düzeyleri.

	OSAS	KONTROL	p
Pro-BNP	143,6±125,5	90±46,75	0,181

OSAS grubu içinde hipertansiyonu olanlar ve olmayanların pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansif OSAS’lı hastalarda pro-BNP düzeyinin daha yüksek olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0.003$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: OSAS grubunda HT varlığına göre ortalama pro-BNP düzeyleri.

	HT(+) (n=11)	HT(-) (n=19)	p
Pro-BNP	143,63±125,5	64,7±10,3	0,003

4.5. Oksijen Satürasyonları, Desatürasyon süreleri ve Pro-BNP düzeyleri açısından değerlendirme

Tüm hastaların PSG’de bakılan uyanıklık (maks. Sat O₂), uykuda minumum (min. Sat O₂), ortalama (ort. Sat O₂) oksijen satürasyonları ve desatürasyonda geçirdikleri sürelerinin (desatürasyonda geçirdikleri yüzde) pro-BNP düzeyleri ile korelasyon analizi yapıldığında uyanıklık, minumum ve ortalama oksijen satürasyonları ile korelasyon göstermediği, ancak desatürasyonda geçirdikleri süre ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,046) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Tüm hastaların (n=55) pro-BNP düzeyleri ile oksijen satürasyonları ve desatürasyon yüzdesi arasındaki korelasyon analizi (p).

	min. Sat O ₂	ort. Sat O ₂	maks. Sat O ₂	Desatürasyon yüzdesi
Pro-BNP	0,459	0,172	0,625	0,046

OSAS ve kontrol grubunun PSG’de bakılan uyanıklık (maks. Sat O₂), uykuda minumum (min. Sat O₂), ortalama (ort. Sat O₂) oksijen satürasyonları ve desatürasyonda geçirdikleri süreler Tablo 4.11’de karşılaştırılmıştır. Sonuçlara göre OSAS grubunda kontrol grubuna göre uykuda belirgin hipoksi oluşmaktadır ve desatürasyonda geçirdikleri süre daha fazladır (p=0,00). Uyanıklık satürasyonu açısından farklılık saptanmamıştır.

Tablo 4.11: OSAS ve kontrol grubunun oksijen satürasyonları ve desatürasyon yüzdeleri

	min. Sat O ₂	ort. Sat O ₂	maks. Sat O ₂	Desatürasyon yüzdesi
OSAS	77,26±7,67	89,77±2,24	94,86±1,61	28,75±23,42
Kontrol	87,52±4,22	92,44±2,10	95,20±1,58	2,81±6,36
P	0,00	0,00	0,44	0,00

OSAS grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrası oksijen satürasyonları ve desatürasyon süreleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası minimum, ortalama ve maksimum oksijen satürasyonlarında artış olduğu, desatürasyon sürelerinde ise anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır (tablo 4.12).

Tablo 4.11: OSAS grubunun CPAP tedavisi öncesi ve sonrası oksijen satürasyonları ve desatürasyon yüzdelerinin karşılaştırılması (p).

	min. Sat O ₂	ort. Sat O ₂	maks. Sat O ₂	Desatürasyon yüzdesi
OSAS grubu tedavi öncesi ve sonrası	0,00	0,00	0,01	0,00

5.TARTIŞMA

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen desatürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OSAS, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirgin olarak artış gösterdiği, sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, genel popülasyonda yaygın olarak görülen bir hastalıktır (48). OSAS orta yaş erişkinlerinde erkeklerin %15, kadınların %5'ini etkiler ve istenmeyen sağlık sorunları ile ilgilidir (23). OSAS'ın uykuda ani ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir (48).

Kardiyovasküler bozukluklar OSAS'ın en ciddi komplikasyonlarıdır (80,81). Bu komplikasyonlardan bazıları; kalp yetmezliği, sol-sağ ventriküler disfonksiyon, akut miyokard enfarktüsü, inme, aritmiler, sistemik hipertansiyon ve pulmoner hipertansiyondur (82,83).

OSAS'ın kardiyovasküler hastalıklar için belirgin risk faktörü olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır, ancak OSAS'ın kardiyak sistem üzerine olan etkisini açıklamak, bilinen ortak risk faktörleri nedeni ile zordur (48,84).

Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki potansiyeli nedeni ile OSAS, en önemli uyku bozukluğudur. Bu nedenle hastalığın tanısı ve uygun tedavisi sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını azaltmakla kalmayıp, uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerinde de olumlu etkilere neden olacaktır (48).

Polisomnografik çalışma sonucu OSAS'ın gerek tanısı ve gerekse ağırlığının belirlenmesinde en çok kullanılan kriter apne hipopne indeksidir. Semptomlardan bağımsız olarak $AHI > 15$ olanlar, (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup $AHI > 5$ olan olgular OSAS kabul edilmektedir. Çalışmamızda vakalar bu verilere göre değerlendirilmiş, buna göre OSAS grubunun AHI ortalaması 41,79 ve kontrol grubunun AHI ortalaması 2,9 olarak bulunmuştur.

Erkek cinsiyet OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Androjenik yağ dağılımının, boyun bölgesinin içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir (25). Son yapılan çalışmalarda her yaş grubu için K/E oranı 1/3 olarak bildirilmektedir (52). Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda erkek oranı %76,7, kadın oranı % 23,3 olarak bulunmuştur ve bu daha önce yapılan çalışmalarla benzerdir.

Sigara üst solunum yollarında ödem oluşturarak, üst solunum yolu direncini artırarak, arousal eşiğini yükselterek apneden çıkmayı güçleştirir ve uyku apne ağırlığının artmasına neden olur. Ayrıca sigara içenlerde içmeyenlere göre 4-5 kat artmış uyku ile ilişkili solunum hastalığı riski bulunduğu gösterilmiştir (85,86). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak OSAS grubunda sigara içme oranı % 60, kontrol grubunda ise % 32 olarak bulunmuştur.

OSAS ve dislipidemi ilişkisi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Can ve arkadaşlarının yaptıkları ve OSAS ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin incelendiği çalışmada total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri yönünden gruplar

arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (87). Köktürk ve arkadaşları ile Levie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı fark saptanmamıştır (88,89). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında hiperlipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yapılan birçok çalışmada OSAS'lı hastalarda artmış hipertansiyon, hipertansiyon hastalarında da artmış OSAS prevalansı saptanmıştır. OSAS'ta kan basıncının homeostatik mekanizmalarının belirgin şekilde etkilendiği bilinmektedir ancak OSAS ve HT arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Oluşan apne ve apnenin sonlanması sırasında oluşan hipoksemi ile arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı reflex vazokonstriksiyon gelişir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda salınan vazoaaktif aminlerin periferel vasküler fonksiyon bozukluğuna ve yapısal değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bütün bu faktörlerin etkisi ile OSAS'lılarda HT sık olarak karşımıza çıkmaktadır (51). Uyku-Kalp Sağlığı Çalışması'nda (The Sleep Heart Health Study) yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara, alkol gibi risk faktörlerinden bağımsız olarak OSAS ağırlığı ile hipertansiyon arasında doğrusal ilişki saptanmıştır (54,90). Ancak bizim çalışmamızda OSAS grubunda HT oranı %36,7 kontrol grubunda ise % 24 bulunmuştur ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

OSAS ve ilişkili kardiyovasküler hastalıklar birçok ortak risk faktörlerini içerir. Bu risk faktörleri OSAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin sadece bir kısmını açıklayabilir. Bu gözlem, araştırmacıları OSAS'ın kardiyovasküler sonuçlarını açıklayabilecek laboratuvar yöntemlerini araştırmaya yöneltmiştir. Bunlardan biri de serum pro-BNP düzeyidir.

BNP, kalp kası hücrelerinden salınan, ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaşan bir nörohormondur. Kaynağı ventriküller olduğu için diğer natriüretik peptidlerden farklı olarak ventriküler hastalıkların tanısında daha duyarlı ve özgül bir göstergedir. Ventrikül duvarındaki gerilme ve hacim yükü ile BNP sekresyonu uyarılır. BNP ve kardiyak patolojiler arasındaki ilişkiye dair veriler son zamanlarda artmıştır. Konjestif kalp yetmezliği tanısında, prognoz ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde kullanılmaya başlanmıştır (74).

OSAS ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili çalışmalara ek olarak, OSAS'lı hastalarda BNP düzeylerinin kardiyovasküler etkilerin ortaya çıkarılmasına katkısı konusunda son zamanlarda bazı çalışmalar yapılmıştır.

Svatikova ve arkadaşlarının yaptığı, kalp hastalığı olan ve olmayan OSAS'lı hastaların karşılaştırıldığı çalışmada OSAS'ın tek başına BNP düzeylerini artırmadığı saptanmıştır. Bu durumu açıklamak üzere OSAS'ta belirgin artan intratorasik basınç sağ ve sol ventrikül yükünün artmasına ve miyokard oksijen ihtiyacının artmasına neden olduğu, ancak tekrarlayan apne-hipopne epizodlarının ventrikülden BNP salgılayacak kadar yeterli düzeyde bir uyaran olmadığı belirtilmiştir (91).

Vartany ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise OSAS'lı hastalarda uyku öncesi ve sonrası BNP düzeyleri çalışılmış, anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık saptanmamıştır (92).

Anjiali ve arkadaşlarının daha çok sayıda vaka ile yaptıkları çalışmada hastalara evde uyku çalışması yapılarak, sabah geç BNP ve ANP düzeyleri ölçülmüştür. Sonuçta OSAS'lı hastalarda BNP ve ANP düzeylerinin artmadığı,

AHI ile herhangi bir korelasyon göstermediği saptanmıştır. Ancak serum örnekleme zamanının geç olmasının çalışmanın önemli bir limitasyonu olduğu belirtilmiştir (93).

Meader ve arkadaşlarının yaptığı OSAS'lı hastalarda kardiyopulmoner egzersiz testi, kalp hızı ve BNP düzeylerinin bakıldığı çalışmada VO2 ve kalp hızının AHI ile korele bir şekilde arttığı ancak BNP düzeylerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Ayrıca CPAP tedavisi sonrası VO2 ve kalp hızında düzelme olmakla birlikte BNP düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir (94).

BNP düzeyi ve OSAS ilişkisine dair bu tür çalışmalara ek olarak Kita ve arkadaşlarının yaptığı, hastalara intravenöz katater yerleştirilerek uykuda seri BNP ölçümlerinin yapıldığı, CPAP uyguladıktan sonra BNP düzeylerinin tekrar edildiği çalışmada OSAS'lı hastalarda özellikle sabah ölçülen BNP düzeylerinin arttığı, bu artışın CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. BNP'deki bu artışın kan basıncı değişiklikleri ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (95).

Yine Taşçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSAS'lı hastalar hipertansiyonu olanlar ve olmayanlar şeklinde ayrılarak, BNP düzeyleri çalışılmıştır. Her iki grupta BNP düzeylerinde anlamlı artış saptanmamakla birlikte CPAP tedavisi uygulandıktan sonra her iki grupta özellikle hipertansif OSAS'lılarda bazal BNP düzeylerinde belirgin düşüş olduğu gösterilmiştir (96).

Çalışmamızda ise OSAS'lı hastaların sabah erken bakılan pro-BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. OSAS grubunda ortalama pro-BNP düzeyi: 93,7 kontrol grubunda ise 68,4 olarak bulunmuştur.

Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,022$). Yapılan çoğu çalışmanın aksine bu şekilde anlamlı farklılık saptanması pro-BNP örneklemeinin sabah erken dönemde hasta kalkar kalkmaz yapılmış olması, pro-BNP yüksekliğine neden olabilecek ek hasarlıkların dışlanmış olması ile açıklanabilir. Ancak bu dışlama klinik olarak yapılmıştır.

BNP ve hipertansiyon ilişkisine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Olsen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansif hastalarda BNP düzeylerinin artmış olduğu, bunun da sol ventrikül hipertrofisi ve artmış kalp yüküne bağlı olabileceği belirtilmiştir (97). Yine Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hipertansiyondaki BNP artışı, kalpteki stresin artmış olmasına bağlanmıştır (98). Çalışmamızda tüm hipertansiyonu olan hastalar içinde OSAS'ı olan ve olmayanların pro-BNP düzeyleri de karşılaştırılmış ve arada anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,181$). Ancak OSAS grubu içinde hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldığında hipertansiyonu olan grubun pro-BNP düzeylerinin yüksek olduğu, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,003$) Bunun nedeni hipertansiyona bağlı oluşan sol ventrikül hipertrofisi ve buna bağlı duvar gerilimindeki artıştır. Böylece pro-BNP yüksekliğinin nedeni OSAS'la değil hipertansiyon varlığı ile açıklanabilir.

Ancak, çalışmamızda OSAS ve kontrol grubunda hipertansiyonu olan olguların sayısının istatistiksel olarak farklılık göstermemesine rağmen, OSAS grubunda pro-BNP düzeylerinin yüksek olması, OSAS'ın pro-BNP yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık açısından ilave bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda OSAS'lı hastaların serum pro-BNP düzeyleri CPAP tedavisini 4 hafta kullandıktan sonra tekrar ölçüldüğünde ortalama serum pro-BNP düzeylerinin 73,03'e düştüğü gösterildi. Tedavi öncesi pro-BNP düzeyleri ile karşılaştırıldığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,00$). Bu durumda hastaların hipertansiyonları açısından ek olarak herhangi bir tedavi verilmemiş olmasına rağmen pro-BNP düzeylerinin sadece CPAP tedavisi ile düşmesi de OSAS'ın halen pro-BNP yüksekliği ve kardiyovasküler hastalıklar açısından ilave bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

Normal uyku sırasında solunum kontrol sisteminin bir çok özelliği baskılanmakta, yetişkinlerde hipoksi ve hiperkapniye olan ventilatuar yanıt azalmaktadır. OSAS'ta ise tekrarlayan apne ve arousallar sonucunda daha fazla hipoksemi ve desatürasyon dalgalanmaları olmaktadır (99). Çalışmamızda tüm hastaların uyanıklık satürasyonları, uykudaki minimum ve ortalama oksijen satürasyonları ve uykuda desatürasyonda geçirdikleri süreler (yüzde % olarak) değerlendirilmiştir. Sonuçta OSAS'lı hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu bilgilere uygun olarak uykudaki minimum ve ortalama oksijen satürasyonlarının düşük olduğu, desatürasyonda geçirdikleri sürenin daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,00$).

OSAS'ta tekrarlayan apneler ile gelişen hipoksemi kemoreseptörleri stimüle ederek sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artışa yol açar. Apne sırasında sempatik aktivasyon progresif olarak artmakta ve bu durum arousal ile pik yapmaktadır. Sonuçta periferik vazokonstriksiyon ile sistemik vasküler direnç artışı, apne sırasında sistemik kan basıncında giderek yükselmeye yol açarken

kardiyak output ve kalp hızı azalmaktadır. Arousal ile birlikte kardiyak output artar. Kardiyak outputta arousal ile olan bu ani artış oksijen saturasyonunun hala düşük olduğu dönemde miyokardiyal oksijen ihtiyacının artması anlamına gelmektedir ve bu da kardiyak iskemiye yol açmaktadır. Ayrıca apne sırasında oluşan transmural basınç dalgalanmaları ve hipoksemiye bağlı periferik vasküler direnç artışı, kalbe venöz dönüşün bozulmasına ve sol ventrikül duvarında basınç değişikliklerine yol açar. Solunumun tekrar başlaması ile venöz dönüş artar, sağ ventrikül genişler, interventriküler septum sola deviye olur ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişir (51). BNP salınımının ise ventriküllerdeki duvar gerilimi ile tetiklendiği bilinmektedir. Çalışmamızda OSAS grubunda pro-BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmasının hipoksemi ile olan ilişkisini araştırmak amacıyla; tüm hastaların uyanıklık, uykuda minimum ve ortalama oksijen saturasyonları ve desaturasyonda geçirdikleri sürelerin pro-BNP düzeyleri ile korelasyon analizi yapılmıştır. Sonuçta pro-BNP düzeylerinin oksijen saturasyonları ile korelasyon göstermediği fakat desaturasyonda geçirilen süre ile anlamlı bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır ($p=0,046$). Bu bulgu OSAS'lı hastalarda hipokseminin neden olduğu kardiyak değişiklikler nedeni ile pro-BNP düzeyinin artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda CPAP tedavisi ile oksijen desaturasyonlarının düzeldiği, buna bağlı olarak artmış semptomatik aktivitenin normale döndüğü bulunmuştur (46). Kessler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise CPAP tedavisi ile sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarının düzeldiği, pulmoner arter basıncının düştüğü gösterilmiştir (100). Çalışmamızda OSAS grubundaki hastaların, CPAP

tedavisi öncesi ve sonrası oksijen satürasyonları ve desatürasyonda geçirdikleri süreler değerlendirildiğinde ise tedavi sonrası tüm oksijen satürasyonlarının belirgin olarak düzeldiği, desatürasyonda geçirilen sürenin ise azaldığı gösterilmiştir ($p=0,00$). Bu bulguya paralel olarak çalışmamızda CPAP tedavisi ile pro-BNP düzeylerinin düzeldiğinin gösterilmesi OSAS'lı hastalarda pro-BNP yüksekliğinin öncelikle hipoksi ve hipoksinin yol açtığı kardiyovasküler değişikliklere bağlı olabileceğini, tedavi ile hipokseminin düzeltilmesi ve dolayısıyla kardiyak değişikliklerin düzelmesi sonucunda pro-BNP düzeylerinin azalmış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda hastalara kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ekokardiyografi yapılmamış olması, pro-BNP düzeylerini etkileyebilecek ek hastalıkların dışlanması klinik olarak yapılması çalışmamızın kısıtlamaları arasında sayılabilir. Bunun yanında pro-BNP düzeylerine sabah erken dönemde bakılmış olması, herhangi bir depolama yapıdan laboratuarda çalışılması ve 4 haftalık takipten sonra tedaviye yanıtın değerlendirilmiş olması çalışmanın avantajlarıdır.

6.SONUÇ

OSAS kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmakla birlikte, bu ilişkiyi açıklayan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda pro-BNP düzeyi OSAS'lılarda kontrol grubuna göre artmış olduğu saptanmıştır. Ayrıca CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeylerinde anlamlı düşüş olduğu bulunmuştur. Bu nedenle pro-BNP, herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan ve asemptomatik OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilir. Böylece OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalığın kliniği, mortalitesi ve morbiditesi ortaya çıkmadan risk yönetimi gerçekleştirilebilir.

OSAS ve kardiyovasküler hastalıkların ilişkisi konusunda ve bu mekanizmalarla oluşan mortalite-morbiditenin önlenmesi konusunda prospektif ve yeterli sayıda olgu ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. Thorax 1995;50:683-89.
2. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks. 47: 499-511,1999.
3. Ursavaş A. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Tedavi: Cpap/bipap Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007, 3(23):76-80.
4. Kanbay, Çiftçi TU, Köktürk O. Could Obstructive Sleep Apnea Syndrome be a Component of Metabolic Syndrome? Turk J Med Sci 2009; 39(2): 161-166.
5. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29:707-69.
6. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998, 46(2): 187-92.
7. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye'de Uykunun Tarihçesi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):1-4
8. Dement, W.C. History of Sleep Physiology and Medicine. In M.H. Kryger, T. Roth, & W.C. Dement (Eds.). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: Saunders; 1994.
9. Dement WC. History of sleep medicine. Neurol Clin. 2005 Nov;23(4):945-65
10. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome--an overview. Respiration. 1997;64 Suppl 1:11-4.
11. Pack AI. Obstructive sleep apnea. Adv Intern Med. 1994;39:517-67.

12. Öztürk L. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):5-10
13. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47 (3): 372-80.
14. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13-23.
15. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. Sleep 1979; 2:1-137.
16. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association, 1990.
17. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III, American Academy of Sleep Medicine, 2005
18. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. New york: McGraw Hill Book Company 1998: 1617-37.
19. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, Coleman JA Jr, Fayle RW, Troell RJ et al. Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. Sleep. 2001 Jun 15;24(4):469-70.

20. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):40-45
21. American Sleep Disorders Assosiation. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association 1997.
22. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45: 7-11.
23. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993 Apr 29;328(17):1230-5..
24. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. Minerva Med. 2004;95(3):213-31.
25. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998, 46(3): 288-300.
26. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evolution of obstructive Sleep apnea-hipopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3 rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:869-78.
27. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2002, 50: 527-35.

28. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007 Jul;132(1):325-37.
29. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Porsley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988;78:544-7.
30. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
31. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48 (1) : 125-32.
32. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku apne sendromu tanı yöntemleri. *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):50-57
33. Yucel A, Unlu M, Haktanir A, Acar M, Fidan F. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2624-9.
34. Papila İ, Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik Gelişim* 2005; 18 (1):42-50. 2005.
35. Bennett JA, Kinnear WJ. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999;54:958-9.
36. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-52.

37. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest*. 2001 Aug;120(2):625-33.
38. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1543-79. Review.
39. Rechtschaffen A, Kales A (eds): A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968
40. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science, UK. 2000; 194 – 218.
41. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(1): 119-24.
42. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015–21.
43. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Medikal Tedavi. *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):120-26
44. Kushida CA. Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters

for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006 Mar 1;29(3):375-80.

45. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L.. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865
46. Karasulu AL.Obstrüktif uyku apne sendromunda Pozitif Havayolu basıncı tedavisi. *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):90-101
47. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 317-34
48. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks*. 2000, 48: 273-289.
49. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65.
50. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76.
51. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Sonuçları-1 (Kardiyovasküler sonuçları) . *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):74-81
52. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283:1829. 1836

53. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
54. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep.* 1997;20:1077-1085.
55. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166: 159-65
56. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:215-8.
57. Moos T, Gullstam S, Rabben T, Ersson P. Sleep disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary bypass surgery. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 475-8.
58. Koehler U, Dubler H, Glaremin T, Junkermann H, Lübbers C, Ploch T et al. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr.* 1991;69:474-482.
59. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med.* 1998;19:99-113

60. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007 Jan;29(1):156-78.
61. Sin, DD, Logan, AG, Fitzgerald, FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102:61-66
62. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41
63. Mohr HJ, Helmreich E. Morphological effects of embryonic heart extract (corhormon). *Naunyn Schmiedebergs Arch Exp Pathol Pharmacol*. 1952 Sep;216(4):327-30.
64. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle cells. *J Cell Biol*. 1964;23:151-72.
65. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
66. Magga J, Marttila M, Mäntymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H.. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15.

67. Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B. Natriuretic peptides and cyclic guanosine 3',5'-monophosphate in asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. *Heart* 1996; 76: 129-136.
68. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29:707-69.
69. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24:341-56.
70. Chen HH, Burnett JC, Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998;32(Suppl. 3):S22-8
71. Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 1992; 267:13928-32.
72. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 1996; 77:828-31.
73. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation.* 1992; 86:1081-8.
74. Stevenson LW, Braunwald E. Recognition and Management of Patients with Heart Failure. *Primary Cardiology.* Philadelphia: WB Saunders; 1998:310-29.
75. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid

measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002 Jul 18;347(3):161-7.

76. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J.* 2000; 139:710-5.
77. Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J.* 1988; 9:1215-22.
78. Uslu N, Sayar N, Karabulut A, Nurkalem Z, Orhan AL, Sürgit Ö, et al. Kronik koroner kalp hastalığında serum beyin natriüretik peptid düzeyi ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve hastalığın derecesi arasındaki ilişki *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006; 34:413-418
79. Young JB, Cheng M, Mills RM. Hemodynamics, diuretics, and nesiritide: a retrospective VMAC analysis. *Clin Cardiol.* 2009 Sep;32(9):530-6.
80. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med.* 1976;27:465-84.
81. Lattimore JD, Celermajor DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 May 7;41(9):1429-37.
82. Naughton MT. The link between obstructive sleep apnea and heart failure: underappreciated opportunity for treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2005 May;7(3):211-5.

83. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive Sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988 Aug;138(2):345-9.
84. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1998; 50:998-1004.
85. Phillips B, Danner F. Cigarette smoking and sleep disturbance. *Arch Intern Med* 1995;155:734-737.
86. Gothe B, Strohl KP, Cherniack NS: Nicotine: A different approach to treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;87:11-17.
87. Can M, Açıkgöz Ş, Mungan G, Bayraktaroglu T, Koçak E, Güven B, et al. Serum Cardiovascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2006, 129:233-37.
88. Köktürk O, Çiftçi Ulukavak T, Mollarecep E, Çiftçi B. Serum homocysteine levels and cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory Medicine* 2006; 100:536-541.
89. Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma Homocysteine Levels in Obstructive Sleep Apnea: Association With Cardiovascular Morbidity *Chest* 2001; 120:900-908
90. Tavil Y, Kanbay A, Sen N, Ulukavak Ciftçi T, Abaci A, Yalçın MR, et al. The relationship between aortic stiffness and cardiac function in patients with obstructive sleep apnea, independently from systemic hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007 Apr;20(4):366-72.

91. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 15;94(4):529-32.
92. Vartany E, Imevbore M, O'Malley M, Manfredi C, Pasquarella C, Scinto L et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for detection of cardiovascular stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sleep Res.* 2006 Dec;15(4):424-9.
93. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Keyes MJ et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep.* 2006 Oct 1;29(10):1301-6.
94. Maeder MT, Ammann P, Münzer T, Schoch OD, Korte W, Hürny C et al. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol.* 2009 Feb 6;132(1):75-83.
95. Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive Airway pressure. *J Sleep Res.* 1998 Sep;7(3):199-207.
96. Tasci S, Manka R, Scholtyssek S, Lentini S, Troatz C, Stoffel-Wagner B et al. NT-pro-BNP in obstructive sleep apnea syndrome is decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Clin Res Cardiol.* 2006 Jan;95(1):23-30.

97. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, Gustafsson F, Rasmussen S, Wachtell K et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2005 Oct;46(4):660-6.
98. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63.
99. Gülbay BE, Acıcan T. Uykuda Dolaşım ve Solunum Fizyolojisi . *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):11-19
100. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M et al. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J*. 1996 Apr;9(4):787-94.

8.ÖZET

OSAS, toplumda sık görülen, birçok sistemik etkisi bulunan önemli bir uyku bozukluğudur. Hipertansiyondan uykuda ani ölümlere kadar en önemli komplikasyonları kardiyovasküler sistemde görülmektedir. Bu nedenle OSAS'lı hastalara erken tanı koymak ve tedavi etmek, mortalite ve morbiditeyi de azaltacaktır. Aynı zamanda, kalp hastalığı olmayan OSAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini gösterebilecek bir parametre bulunabilirse, bu hastaları erken dönemde OSAS'ın kardiyovasküler mortalite ve morbiditesinden korumak mümkün olabilir. Bu nedenle OSAS'ın kardiyovasküler sisteme etkileri ve bunları erken dönemde saptayabilecek laboratuvar yöntemleri üzerine birçok çalışma yapılmıştır.

Sunulan çalışmada kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan biyokimyasal bir parametre olan pro-BNP düzeyleri OSAS ve kontrol gruplarında ölçülerek, kardiyovasküler hastalık gelişme riskini belirlemeye katkısının araştırılması hedeflenmiştir. Gazi Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Uyku Bozuklukları Merkezi'nde Kasım 2009-Şubat 2010 tarihleri arasında yapılan çalışmaya OSAS şüphesi olan toplam 55 hasta alınmış, tüm hastalara PSG yapılmıştır. PSG sonucuna göre 30 olgu OSAS tanısı konularak hasta grubuna, OSAS tanısı konulmayan 25 olgu ise kontrol grubuna alınmıştır. PSG sabahı tüm olguların pro-BNP düzeyleri ölçülmüştür. OSAS grubundaki hastaların 4 haftalık CPAP tedavisi sonrası pro-BNP düzeyleri tekrar ölçülmüştür. Yapılan ölçümler sonunda OSAS grubunda pro-BNP düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda OSAS grubunda CPAP tedavisi öncesi ve sonrası

pro-BNP düzeyleri karşılaştırıldığında tedavi sonrası pro-BNP düzeylerinin düştüğü saptanmıştır.

Bu sonuçlarla; pro-BNP herhangi bir kalp hastalığı bulunmayan OSAS'lı olgularda kardiyovasküler disfonksiyonun erken bir belirteci olarak kullanılabilir ve böylece bu hastalarda kardiyovasküler hastalığın kliniği, mortalitesi ve morbiditesi ortaya çıkmadan risk yönetimi gerçekleştirilebilir.

Anahtar Kelimeler: OSAS, pro-BNP, kardiyovasküler disfonksiyon

9.SUMMARY

OSAS is an important sleep disorder with many systemic effects, which is frequently seen in society. The most significant complications occur in the cardiovascular system, varying from hypertension to sudden death in sleep. Thus, getting an early diagnosis in patients with OSAS, and treatment will abate the mortality and morbidity. It will also be possible to protect these patients from the cardiovascular mortality and morbidity of OSAS at early stages if any parameters that show the risk of cardiovascular disease can be found. Therefore, a great deal of research has been conducted on the effects of OSAS on cardiovascular system, and on the laboratory methods that will determine those effects.

In the present study, pro-BNP levels, a biochemical parameter used in cardiovascular diseases, are measured in OSAS and control groups, and whether it contributes to determining the risk of emergence of cardiovascular disease has been examined. A total of 55 patients examined with OSAS doubt participated in the study, which was conducted between November 2009-February 2010 at Gazi University Faculty of Medicine Department of Pulmonary Medicine Sleep Disorders Center. PSG was applied to all the patients. Based on the PSG results, 30 cases were diagnosed as OSAS and included in the patient group; and 25 cases, which are not diagnosed as OSAS, were included in the control group. In the morning of PSG application, pro-BNP levels of all the cases were measured. The pro-BNP levels of patients in OSAS group were measured again after a 4-week CPAP treatment. Measurements have revealed that pro-BNP levels have increased in OSAS group when compared to the control groups. At the same time, when

pro-BNP levels before and after CPAP treatment are compared to each other in OSAS group, it has been found that pro-BNP levels have decreased after treatment.

Based on these results; pro-BNP can be used as an early indicator of cardiovascular dysfunction in OSAS cases without any heart disease so that the risk management could be handled before the clinic, mortality and morbidity of cardiovascular disease arises in these patients.

Key Words: OSAS, pro-BNP, Cardiovascular dysfunction.

10.ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad: Emine Gencer

Doğum tarihi: 15.07.1978

Doğum yeri: Aksaray

İlköğretim: Aksaray Gençosman İlkokulu (1985-1990)

Orta öğretim – lise: Aksaray Hazım Kulak Anadolu Lisesi (1990-1997)

Üniversite: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (1997-2003)

Asistanlık eğitimi: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (2004- ?)