



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
ARTERİYEL STİFFNESS İNDEKSİ VE 24 SAATLİK İDRARDA
KATEKOLAMİN YIKIM ÜRÜNLERİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HATİCE İLA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2014



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA
ARTERİYEL STİFFNESS İNDEKSİ VE 24 SAATLİK İDRARDA
KATEKOLAMİN YIKIM ÜRÜNLERİ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. HATİCE İLA
(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**Prof.Dr. ALPASLAN KEMAL TUZCU
(TEZ DANIŞMANI)**

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, hekimliği bizlere öğreten değerli hocamız Prof. Dr. Ekrem MÜFTÜOĞLU'na başta olmak üzere, İç Hastalıkları A.B.D. Başkanımız Prof. Dr. M. Emin YILMAZ'a yetişmemde büyük emekleri olan bütün değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Yrd. Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Yrd. Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Yrd. Doç. Dr. Sinan DAL'a ve tezimde büyük katkıları olan Yrd. Doç. Dr. Faruk KILINÇ'a teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca tezimde katkıları olan Doç. Dr. Gökhan KIRBAŞ, Doç. Dr. Özlem ABAKAY, Yrd. Doç. Dr. Süreyya YILMAZ'a ve göğüs tbc uyku apne bölümündeki tüm sağlık memuru ve personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında yardımlarını esigemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU hocama teşekkürlerimi sunarım.

Bütün İç hastalıkları öğretim üyelerimize ve uzmanlarımıza, rotasyon eğitimim sırasında bilgilerini benden esirgemeyen Kardiyoloji A.B.D., Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji A.B.D., Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz A.B.D., Radyoloji A.B.D. başkanlarına ve değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları A.B.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük emeği geçen aileme sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hatice İLA

ÖZET

Giriş ve amaç: Uyku apne sendromunda gece uykuda apneler, uyku bölünmeleri, hipoksemi, solunum güçlüğü meydana gelmektedir. Bu durum kişide stres oluşturup kanda stres faktörlerini, katekolaminleri artırıyor olabilir. Yaptığımız bu çalışmada OSAS ve OSAS saptanmayan kişilerde 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı, arteriyel stiffness indeks ve idrar katekolamin yıkım ürünlerinin farklı olup olmadığını saptamayı amaçladık.

Materyal - metod: Ocak 2012 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi endokrin bölümünde yatan veya polikliniğe başvuran horlama, gündüz uyku hali, tanıklı apne gibi OSAS semptomları bulunan uyku laboratuvarında yatmış kişiler çalışmaya alınmıştır. Otuz beş OSAS saptanan hasta ile OSAS saptanmayan yirmi altı kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Çalışmada 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı, arteriyel stiffness indeks, idrarda katekolamin yıkım ürünleri, BMI, insülin, glikoz, HOMA- IR ve lipid parametreleri araştırıldı. İstatistiki analizde independent-t test, ki-kare test ve pearson korelasyon testi kullanıldı.

Bulgular: Hasta grubun yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($50,7 \pm 10,5$; $39,4 \pm 13,0$; $p < 0,05$). Hasta grubun vücut ağırlık ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($101,5 \pm 28,0$; $78,9 \pm 23,9$; $p < 0,05$). Hasta grubun BMI'si kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($36,0 \pm 9,7$; $29,1 \pm 8,9$; $p < 0,05$). Hasta grubun HOMA-IR değeri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (7.0 ± 6.3 ; 3.8 ± 4.0 $p < 0,05$). Hasta grubun 24 saatlik idrarda normetanefrin değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($283,7 \pm 233,6$; $137,7 \pm 73,9$ $p < 0,05$). Hasta grubun 24 saatlik idrarda VMA düzeyi kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($3,39 \pm 2,41$; $2,17 \pm 1,4$ $p < 0,05$). OSAS grubunda 24 saatlik sistolik tansiyon ortalama değeri kontrol gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($131,8 \pm 14,6$; $122,7 \pm 17,2$ $p < 0,05$). AHI ile HDL arasında

negatif bir korelasyon saptandı ($r:-0,392$ $p:0,004$). AHI ile BMI, vücut ağırlığı, açlık glikozu, insülin, HOMA-IR değerleri arasında ise pozitif bir korelasyon bulundu ($r:0,359$ $p:0,006$; $r:0,383$ $p:0,003$; $r:0,42$ $p:0,001$; $r:0,315$ $p:0,02$; $r:0,425$ $p:0,001$). OSAS saptanan hasta grubu ile OSAS saptanmayan kontrol grubu arasındaki 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü ile saptanan arteriyel stiffness indeksi karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı (OSAS grubu AASI: 0.33 ± 0.18 , kontrol grubu AASI: 0.31 ± 0.17 p değeri: 0,672).

Sonuç:

- 1-OSAS'lı hastalarda 24 saatlik idrarda normetanefrin ve VMA düzeyi kontrol gruba göre daha yüksek saptandı.
- 2-OSAS artmış ambulator sistolik tansiyon ile ilişkili olabilir.
- 3.OSAS, OSAS'lı hastalarda 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü ile saptanan arteriyel stiffness indeksi etkilememektedir.
- 4.OSAS artmış vücut ağırlığı, BMI, açlık glikozu ve HOMA-IR değerleri ile ilişkili olabilir.
5. AHI artışı düşük HDL ile ilişkili olabilir.
- 6- BMI, vücut ağırlığı, açlık glikozu, insülin, HOMA-IR değerleri arttıkça OSAS şiddeti artıyor gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: OSAS, VMA, normetanefrin, ambulator tansiyon

ABSTRACT

Introduction and Objective: At the sleep apnea syndrome while sleeping in the night, it gives rise to apnea, hypoxemia and difficulty with breathing. This situation, generating stress with the person, may rise stress factors, catecholamines within blood. In this study we have done, we intended to detect if there was any difference of ambulatory blood pressure for 24 hours, arterial stiffness index and urine catecholamines with the people who weren't detected OSAS and OSAS.

Material and Method: Between January 2012 and July 2014, people who slept in Endocrin Section in Dicle University and who headed for polyclinics for hypertension and obesity and whom we detected OSAS symptoms like snoring, sleepiness in the day-light, witnessed apnea, who slept in sleeping laboratories have been taken into study. Thirty five patients who were detected OSAS and twenty six patients who were not detected OSAS were included in the research. In the study ambulatory blood pressure for 24 hours, arterial stiffness index, catecholamine devastating products in urine, BMI, insulin, glucose, HOMA-IR and lipid parameters were searched. In the statistical analysis, independent- t test, chi-square test and Pearson correlation was used.

Findings: The average age of OSAS group comparing with the control group was significantly high ($50,7 \pm 10,5$; $39,4 \pm 13,0$; $p < 0,05$). The average weight of OSAS group comparing with the control group was significantly high ($101,5 \pm 28,0$; $78,9 \pm 23,9$; $p < 0,05$). The BMI of patient group comparing with control group was significantly high ($36,0 \pm 9,7$; $29,1 \pm 8,9$; $p < 0,05$). The rate of HOMA-IR of the patient group comparing with the control group was significantly high ($7,0 \pm 6,3$; $3,8 \pm 4,0$ $p < 0,05$). The rate of urine normetanephrin for 24 hours of the patient group comparing with the control group was significantly high ($283,7 \pm 233,6$; $137,7 \pm 73,9$ $p < 0,05$). The rate of urine VMA for 24 hours of the patient group comparing with the control group was significantly high ($3,39 \pm 2,41$; $2,17 \pm 1,4$ $p < 0,05$). Systolic tension average rate for 24 hours of patient group with the control group was significantly high ($131,8 \pm 14,6$; $122,7 \pm 17,2$ $p < 0,05$). A negative correlation was detected between AHI and HDL ($r: -0,392$ $p: 0,004$). It was detected

a positive correlation among AHI and BMI, body weight, glucose of hunger, insulin, HOMA-IR ($r:0,359$ $p:0,006$; $r:0,383$ $p:0,003$; $r:0,42$ $p:0,001$; $r:0,315$ $p:0,02$; $r:0,425$ $p:0,001$).

Conclusion:

1. The level of urine normetanephrin and VMA for 24 hours increased at the patients with OSAS.
2. OSAS is related to increased ambulatory systolic tension.
3. OSAS doesn't affect arterial stiffness index which was detected with measuring ambulatory blood pressure for 24 hours at the patients with OSAS.
4. OSAS is related to increased body weight, BMI, glucose of hunger and HOMA-IR rates.
5. Increasing of AHI might be related to low HDL cholesterol level
6. Intensity of OSAS seems to be increasing as the level of BMI, body weight, glucose of hunger, insuline and HOMA-IR rates.

Keywords: OSAS, VMA, normetanephrins, ambolator tension.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ-----	i
ÖZET-----	ii
İÇİNDEKİLER-----	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER-----	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR-----	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ-----	1
2. GENEL BİLGİLER-----	2
2.1.Uyku-----	2
2.1.1.Tanım-----	2
2.1.2.Uyku evreleri -----	2
2.2. Uyku Bozuklukları-----	3
2.3. Genel Tanımlar-----	4
2.4. Obstruktif Uyku Apne Sendromu-----	4
2.4.1.Tarihçe-----	5
2.4.2.Risk faktörleri-----	6
2.4.3.Fizyopatoloji-----	7
2.4.4.Komplikasyonların temel mekanizması-----	9
2.4.5.Klinik semptomlar ve tanı-----	11
2.4.6.Tedavi -----	16
2.5. OSAS’ ta Endokrin Bozukluklar-----	18
2.5.1.İnsülin direnci-----	18
2.5.2.Bozulmuş açlık glikozu-----	19
2.5.3.Metabolik sendrom-----	19
2.5.4.Lipid metabolizması ve hepatik steatoz-----	20
2.5.5.Tiroid fonksiyon testleri -----	21
2.5.6.Büyüme gelişme geriliği-----	21
2.5.7.Hipogonadizm-----	21
2.6. OSAS’ta Kardiyovasküler Etkiler -----	21
2.6.1.Kardiyovasküler etkilerin oluşum mekanizması-----	22
2.6.2.OSAS’ta sistemik hipertansiyon -----	23

2.6.3. Sol kalp yetmezliği-----	23
2.6.4. Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği-----	24
2.6.5. İskemik kalp hastalığı-----	24
2.6.6. Kardiyak aritmiler-----	24
2.7. Katekolaminler-----	24
2.8. Arteriyel Stiffness-----	25
2.8.1.Arteriyel stiffness indeksi ölçüm yöntemi-----	26
3. MATERYAL ve METOD-----	28
3.1. Hasta Seçimi -----	28
3.2. Biyokimyasal Tetkik ve Diğer Ölçümler-----	28
3.2.1.24 saatlik idrar toplama işleminin yapılışı-----	28
3.2.2.Ambulatuvar kan basıncı izlemi-----	29
3.2.3.Arteriel stiffness indeksi ölçümü-----	29
3.3.3.Polisomnografi kayıtları-----	29
3.3. İstatiksel Yöntem-----	30
4. BULGULAR-----	31
5. TARTIŞMA-----	35
6. SONUÇ-----	39
7. KAYNAKLAR-----	40

TABLOLAR

Tablo 1:Uyku bozuklukları sınıflaması

Tablo 2:OSAS'la ilişkili hastalıklar

Tablo 3:Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar

Tablo 4:Epworth uykululuk skalası

Tablo 5:OSAS' ta yardımcı tanı yöntemleri

Tablo 6:İki grup arasında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

Tablo 7:AHI'nin anlamlı bulunduğu korelasyonlar

Tablo 8:İnsülinin anlamlı bulunduğu korelasyonlar

Tablo 9:BMI'nın anlamlı bulunduğu korelasyonlar

Tablo 10:HOMA-IR'ın anlamlı bulunduğu korelasyonlar

Tablo 11:Dipper ve nondipper oranları

Tablo 12:Hipertansif ve normotansif oranlar

ŞEKİLLER

Şekil 1. Katekolamin metabolizması

Şekil 2.Bir bireye ait 24 saatlik AKBİ kayıtlarından elde edilen AASI

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASI:	Ambulator Arter Sertliği İndeksi
AASM:	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi)
ADA:	American Diabetes Association
AHI:	Apne Hipopne İndeksi
AIx:	Augmentation Index
AKBİ:	Ambulator Kan Basıncı İzlemi
ASI:	Arterial Stiffness İndeks
BAG:	Bozulmuş Açlık Glikozu
BGT:	Bozulmuş Glikoz Toleransı
BMI:	Body Mass İndeks
BPAP:	Bilevel Positive Airway Pressure
COMT:	Chathekol O Methil Transferaz
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
DM:	Diabetes Mellitus
FT4:	Free T4
HVA:	Homo Valinik Asit
ICSD:	International Classification of Sleep Disorders
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAO:	Mono Amin Oksidaz
NCEP ATP III:	Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli
NREM:	Non Rapid Eye Movements
OGTT:	Oral Glikoz Tolerans Testi
OSAS:	Obstructive Sleep Apnea Syndrome (Obstrüktif uyku apne sendromu)
PAP:	Positive Airway Pressure
PSG:	Polisomnografi
PWV:	Pulse Wave Velocity

REM: Rapid Eye Movements

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TBC:Tüberküloz

ÜSY: Üst Solunum Yolu

VMA: Vanıl Mandelik Asit

WHO: World Health Organization

5-HIAA: 5-Hidroksi İndol Asetik Asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uykuda solunum bozuklukları içerisinde en sık görülen hastalık olmakla beraber tüm olguların % 90-95'ini oluşturmaktadır (1, 2). Bu hastalık horlama, gündüz aşırı uyuklama hali ve apneler ile karakterize bir durumdur. OSAS toplumda prevalansı çeşitli çalışmalarda % 0,3 ile % 15 arasında değişmekle beraber yaklaşık olarak yetişkinlerin % 1-5'inde görülmektedir (3). Tanıda altın standart test polisomnografi olarak kabul edilmektedir ve Amerika Uyku Bozuklukları Derneği (American Sleep Disorders Association) tarafından önerilmektedir (4, 5, 6).

Uyku apne sendromlu hastalarda apne sırasında hipoksemi, sistemik ve pulmoner arter basıncında artma ve kalp hızı değişiklikleri gibi hemodinamik komplikasyonlar gelişmektedir. Bunun sonucunda yüksek kardiyak riskler meydana gelmektedir. Kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, aritmi, serebrovasküler hastalık, sistemik ve pulmoner hipertansiyon gibi kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişki gösterilmiştir (7, 8). Uyku apne sendromunda hipoksi sonucunda artmış katekolamin salgısı ve vazokonstriksiyon gelişir (9).

OSAS'ta hipoksik strese cevap olarak hastada katekolamin ve katekolamin yıkım ürünleri artmaktadır. İlişkili olarak hastanın kan basıncı da artmaktadır. Kişinin arter duvarının çapı ve arter sertliği de zamanla kompanzasyona bağlı olarak artmaktadır.

Çalışmamızdaki amaç; 24 saatlik kan basıncı ölçümü ve arteriyel stiffness indeksi ile 24 saatlik idrarda katekolamin yıkım ürünlerinin OSAS'lı hastalardaki durumu ve bu durumun kontrol grubuyla karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku

2.1.1.Tanım

Uyku; organizmayı ruhsal ve bedensel olarak dinlendiren, geçici olarak çevre ile iletişiminin çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir şekilde kesilmesidir (10).

2.1.2. Uyku evreleri

Uyku, NREM ve REM olmak üzere 2 ana bölümden oluşur. NREM’de kendi içinde 4 evreden oluşarak totalde uyku 5 evreden oluşmaktadır (11).

1. Non- rapid eye movements (NREM) uykusu

Dört evreden oluşmaktadır. 1. ve 2. evrelere yüzeysel uyku denir. 3. ve 4. evrelere de derin uyku denir. NREM uykusu fiziksel dinlenmenin sağlandığı dönemdir.

NREM evre 1: Uykunun % 2-5’ini oluşturmaktadır.

NREM evre 2: Uykunun % 45-55’ini oluşturmaktadır.

NREM evre 3 ve 4: Uykunun ortalama % 20-25’ini oluşturmaktadır. 3. ve 4. evrelere derin uyku da denilmekle beraber kişiyi bu evrelerde uykudan uyandırmak zordur. Erişkinlerde hücre yenilenmesi ve organizma onarımı derin uyku döneminde hızlanır. Uykuda iken vücut ısısı uyanıklık dönemindekinden daha düşüktür. Bu dönemde nabız sayısı ve solunum sayısı azalır, düzenli hale gelmektedir (12, 13, 14).

2. Rapid eye movements (REM) uykusu:

Uykunun ortalama % 20-25’ini oluşturmaktadır. REM dönemi hafıza ve öğrenme sürecine katkıda bulunur. Bu dönemde kas tonüsü tamamen kaybolmuştur. Bu dönemde kişi kolay uyandırılır. Hızlı göz hareketleri EEG (Elektro Ensefalo Grafi)’de kaydedilir. Rüyaların en çok görüldüğü dönem olarak bilinmektedir. Otonom sinir sisteminin aktive olmasıyla bu dönemde solunum sayısı, kalp hızı, kan basıncı artmakta ve düzensizleşmektedir (12, 13, 14).

Uyku periyodu süresi, ilk uykuya dalışla beraber son uyanış arasındaki süredir. Toplam uyku süresi ise uyku periyodu süresi içinde geçen gece içindeki uyanıklıkların çıkarılması ile elde edilen rakamın dakika olarak hesaplanmasıdır. Bir uyku siklusu, non-REM ve arkasından gelen bir REM'in oluşturduğu uyku dönemidir. Bu siklus gece boyunca 4-6 kez tekrarlar ve her siklus 90-120 dakika sürer.

Uyku apneli hastalarda apnelerin sonunda görülen aurosallar uykuda bölünmeler yaratır. OSAS'ta REM dönemi azalır. NREM'de ise uyku 1. ve 2. evrelerle sınırlı olup, evre 3-4 yok denecek kadar azdır (15).

2.2. Uyku Bozuklukları

2005 yılında yayınlanmış olan uykuda solunum bozuklukları, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasında (ICSD-2) ikinci sırada tanımlanmıştır (16). Uyku bozuklukları sınıflaması aşağıda Tablo 1' de verilmiştir.

Tablo 1. Uyku bozuklukları sınıflaması (17,18)

1	İnsomnialar
2	Uykuda solunum bozuklukları
	a.Obstrüktif uyku apne sendromu.
	b.Santral uyku apne Sendromu
	c.Uykuyla ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar
	d.Diğer uykuya ilişkili solunum bozuklukları
3	Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4	Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
5	Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları
6	Parasomniler
7	İzole semptomlar, normal varyantları
8	Diğer uyku bozuklukları

2.3. Genel Tanımlar

Apne: 10 saniye veya daha fazla süreyle ağız ve burunda hava akımının durmasıdır. Obstrüktif, mikst ve santral apne olarak 3'e ayrılır (2).

1-Obstrüktif apne: Solunum çabasının devam etmesine rağmen, ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

2-Santral apne: Uyku sırasında solunum çabasının, ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

3-Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesi durumuna denir.

Hipopne: Hava akımında en az % 50 azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda % 3'lük düşme ve/veya arosal gelişiminin olması ve bu durumun en az 10 saniye sürmesidir (19, 20).

Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlere arosal denmektedir.

Apne indeksi: Uykuda görülen apnelerin saat başına düşen sayısına apne indeksi denir (20).

Apne hipopne indeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır (20).

2.4. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

AASM'nin hazırladığı uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasına (ICSD-2) göre OSAS, "uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma şeklinde görülen bir sendromdur" şeklinde tanımlanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri (17):

Tanı için A, B, D veya C ve D varlığı gerekir

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekir

- İnsomni yakınmaları veya gündüz uyku halinin olması, uyanırken istem dışı uyku epizodları, yorgunluk
- Boğulma hissi veya soluk tutma halinde uyanma
- Uykuda soluk kesilmeleri, gürültülü horlama veya her ikisinin hasta yakınları tarafından görülmesi

B. Polisomnografide aşağıdakilerin görülmesi

- 1 saatlik uykuda 5 veya daha çok sayıda görülen solunumsal olay (apne-hipopne veya RERA “respiratory effort related arosal - apne hipopne olmaksızın artmış solunum çabasına bağlı uyanma”)
- Her solunumsal olayın tamamı veya bir kısmında solunum çabası varlığı

C. Polisomnografide aşağıdakilerin görülmesi

- 1 saatlik uykuda en az 15 skorlanabilir solunumsal olay
- Her solunum olayının tamı veya bir kısmında solunum çabasının olması

D. Uyku bozukluğunun medikal, nörolojik bozukluk, ilaç, madde kullanımı, başka bir uyku bozukluğu ile açıklanamaması

2.4.1. Tarihçesi

Uyku apne sendromunun tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. M.Ö 360 yılında, Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğlisinde yaşayan Dionysius’un OSAS’ın tüm belirtilerini taşıdığını tarih kitapları belirtmektedir (21, 22).

İngiliz kraliyet cerrahı William Wadd 1816 yılında yayınladığı bir kitapta şişmanlığın bir hastalık olduğunu söylemiştir. Şişmanlığın kişinin solunumunu zorlaştırdığına ve uyku bozukluklarına neden olduğuna değinmiştir (21).

Charles Dickens 19. yüzyıl başlarında yaşamıştır. Samuel Pickwick adlı zengin bir İngiliz’in kulübündeki kişileri araştırmıştır. Bu kulüptekilerin obez, horlayan ve her yerde zamansız uyuklayabilen kişilerden oluştuğunu gözlemlemiştir (22, 23, 24, 25, 26). 1956 yılında Burwell ve arkadaşları Am. J. Med. dergisinde aşırı şişmanlık ile birlikte bulunan hipoventilasyona “pickwickian sendromu” adını vermişlerdir (21, 23, 26).

1957 yılında uykunun REM ve NREM dönemleri Aseriksky, Kleitman ve Dement tarafından yapılan çalışmalar sonucunda tanınmaya başlanmıştır. Obezite,

pulmoner hipertansiyon ve hipoventilasyon arasındaki ilişki 1959 yılında Alexander ve Cole'un yaptığı çalışmada gösterilmiştir (21, 22).

OSAS tanısında çok önemli bir yeri olan polisomnografi 1965 yılında ilk kez Gastaut ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Uyku apne sendromundaki hemodinamik ve ritm bozukluklarını Tilkian ve arkadaşları yayınlamıştır (27).

2.4.2. Risk faktörleri

Üst solunum yollarının genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OSAS'a eğilimi artırmaktadır.

Obezite: VKİ 25-30 kg/m² arasında olanlar aşırı kilolu, 30 kg/m² üzerinde olanlar obez olarak kabul edilmektedir (28). Obezitenin, üst solunum yolunu daraltıp kollapsa neden olması hakkında çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. Genelde obez OSAS'lı kişiler daha büyük dile, daha dar bir üst solunum hava yolu geçişine sahip olurlar (29). Obez OSAS'lı hastaların solunum kas gücünün azaldığı da görülmüştür (30). Obezite, göğüs duvarı kompliyansı ve akciğer kompliyansını azaltarak total respiratuvar kompliyansı azaltır. Vital kapasiteyi, total akciğer kapasitesini, fonksiyonel rezidüel kapasiteyi azaltıp, havayolu direncini artırır (31). Abdominal obezite supin pozisyonunda akciğer hacmini azaltıp, refleks olarak üst hava yolu boyutlarını etkileyebilmektedir. Akciğer hacmi; toplam akciğer kapasitesinden rezidüel volüme düştüğünde farengeal kesitsel alan azalır, farengeal direnç artabilmektedir (32). Obezite tüm bu nedenlerle OSAS'a yatkınlık oluşturabilir.

Cinsiyet: Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansının kadınlara kıyasla daha fazla olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı erkeklerde daha kolay üst solunum yolu daralması ve daha rahat OSAS gelişimi görülür. Bu rezistans artışının erkeklerdeki nedeni tam olarak bilinmemektedir. Androjenik yağ dağılımının boyun bölgesinin de içinde olduğu santral tipte olması alakalı olabilir. Ayrıca kadınlık hormonlarının koruyucu etkisi veya erkeklik hormonlarının tetikleyici etkisi de rezistans artışının nedenlerinden olabilir. Erkek/kadın oranı 2:1 oranında yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (33, 34, 35).

Yaş: Farengeal rezistansın erkeklerde yaşla beraber artması kilo alımıyla açıklanabilir. Ayrıca yaşın artışı ile üst solunum yolu kas tonüsü azalmaktadır.

Böylece horlama prevelansı artıp, 60 yaş ve üstü erkeklerde bu oran % 60'lara kadar çıkabilmektedir. Yaşlanmanın doku elastisitesi, ventilasyonun kontrolü, vücut yağ dağılımı, kardiyovasküler ve pulmoner fonksiyonlara etkisinin olduğu bilinmektedir. Yaşlılıkla artan bu komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı görüşü kabul görmektedir (36).

Boyun çevresi: Kadınlarda ≥ 38 cm, erkeklerde ≥ 43 cm olması anlamlı olmaktadır. OSAS'ta üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ volumu artmıştır. Böylece boyun çevresinde yağ birikimi OSAS patolojisinde yer almaktadır. Üst vücut obezitesinin derecesini yansıtır ve OSAS için BMI ile ölçülen obeziteden daha iyi bir belirteç olduğu düşünülmektedir (2).

Diğer risk faktörleri

1. Irk (siyah ırkta beyazlardan daha fazla)
2. Aile öyküsü
3. Endokrin bozukluklar (akromegali, hipotiroidi, cushing hastalığı)
4. Kraniyofasyal anomaliler (mandibular-maksiller hipoplaziye içermekte olan)
5. Sigara (farengeal inflamasyon oluşturarak)
6. Alkol (kas tonusunun azalmasına neden olur. Üst solunum yolu kollapsının artışına neden olur.)
7. Sedatif kullanımı
8. Makroglossi
9. Faringeal yumuşak doku ve lenfoid doku artışı ve hipertrofik tonsiller
10. Nazal septum deviasyonu, nazal obstrüksiyon
11. Spesifik genetik hastalıklar (akondroplazi, Apert's sendromu, down sendromu, Pierre-Robin sendromu, marfan sendromu) ve nöromusküler ve nörodejeneratif hastalıklar (37, 38, 39).

2.4.3. Fizyopatoloji

OSAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler (40):

1. Genel Faktörler

- Horlama
- İlaçlar (hipnotikler, etanol)

- Yaş, obezite, erkek cinsiyet
- Genetik

2. Mekanik Faktörler

- Üst solunum yolunun artan direnci
- Supin pozisyonu
- Üst solunum yolu kompliyansı

3. Üst solunum yolunun refleksleri

- Solunumun kontrolünde bozulma olması
- Negatif basınca verilen bozulmuş cevap

4. Üst solunum yolu açıklığını azaltan faktörler

- Boyun çapı
- Başın ve boynun pozisyonu (fleksiyon)
- Nazal obstrüksiyon
- Anatomik lezyonlar (mikrognati, büyük bademcikler)

5. Aurosal (uyanma)

- Postapneik hiperventilasyon
- Bozulmuş aurosal yanıt

6. Santral faktörler

- Artmış santral güdü periyodisite
- Azalmış kimyasal güdü
- Solunumun hacmine bozulmuş yanıt

7. Üst solunum yolunun kas fonksiyonu

- Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin anormal olması
- Üst solunum yolu diafragma ve kas ilişkisinin bozulmuş olması

Burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan kısım üst solunum yolunu oluşturur. OSAS gelişiminde en önemli bölge farenks bölgesidir. OSAS'lı hastalarda en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenir (41).

Venturi prensibi: Hava akımı dar bir bölgeden geçtiği zaman hızlanır.

Bernoulli prensibi: Akmakta olan havanın dış kısmında negatif basınç oluşur. Venturi ve bernoulli prensibine göre ne kadar dar bir bölgeden hava geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde negatif basınç artışı da o kadar fazla olur (42, 43). OSAS'ta

santral mekanizma solunum merkezi, periferik mekanizma ise üst solunum yolu kaslarından oluşmaktadır. Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi inspirasyon esnasındaki negatif intraluminal basıncı yenerek üst solunum yolu açıklığı sağlanır.

OSAS fizyopatolojisi birleşik teori adı verilen bir mekanizma ile açıklanabilir.

1. Kollabe olmaya meyilli farenks: Anatomik, mekanik veya nöromusküler nedenler sonucu oluşabilir.
2. Solunum merkezi motor out-put'un azalması: Üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden MSS'deki motor nöronların uyarılmasında azalmayla birlikte uykuda üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin azalmasıdır.

Temel nedenin farengeal lümenin küçülmesi ve artmış transmural basınç olduğu düşünülmektedir. Olayın ÜSY'de gerçekleşmesi bir sonuç olup tetiği çeken faktörün santral olduğu görüşü önem kazanmaktadır (44).

2.4.4.Komplikasyonların temel mekanizması

OSAS'ta 3 temel mekanizma komplikasyonların temelini oluşturur.

1.Hipoksemi: Apne sırasında hipoksi belirginleştğinde sistemik vazokonstriksiyon daha belirginleşir. Fizyopatolojik olarak hipoksemi, karotid kemoreseptörlerini uyarıp, katekolamin salınımı artışı ve yaygın vazokonstriksiyona neden olabileceği düşünülür. Apneler sırasında oksijen % 65 altına düştüğünde hipoksiye bağlı sistemik vazokonstriksiyon daha belirginleşir (45). Uyku boyunca apneye bağlı tekrarlayan hipoksi atakları pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner hipertansiyona da neden olmaktadır. Uykudaki hipoksi atakları pulmoner arter basıncında akut yükselmelere neden olabilir (46)

2. İntratorasik negatif basınç artışı: OSAS'ta üst solunum yolu dilatör kas aktivitesini sağlayan motor nöronların santral yolla az uyarılmasına bağlı farenksin daralmasıyla apne ortaya çıkar. Kapalı olan üst solunum yoluna karşı inspirasyon yapılması negatif intratorasik basıncın daha da negatifleşmesine neden olmaktadır. Apneler esnasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H₂O'nun altına düşebileceği bildirilmiştir (47). Negatif intratorasik basınçla katekolamin salınımı artar. Kalbe venöz dönüş artmasıyla interventriküler septum sola kayar. Böylelikle sol ventrikülün diyastol sonundaki volümü azalmış olur. Yani negatif intratorasik basınç

artışı hipertansiyon ve kardiyovasküler komplikasyon oluşumunda önemli bir yere sahiptir (48, 49).

3. Katekolamin salınımı: İntratorasik negatif basınç artışı, hipoksi ve apneyi sonlandıran arosal yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon sonucunda katekolamin salınımı olur. OSAS'lı hastalarda kan ve idrarda katekolamin artışı görülmektedir. Başarılı bir sürekli pozitif hava yolu basıncı tedavisi sonrası kontrollerde katekolamin düzeylerinin azaldığı görülmüştür (50).

Bu nedenleri birbirinden bağımsız düşünmemek gerekir. Bu olaylar birbirlerini etkileyerek OSAS'ta morbidite ve mortaliteye sebep olurlar.

Tablo 2.OSAS'la ilişkili hastalıklar (51)

Üst Solunum Yolu Patolojileri	Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, rinit, septum deviasyonu, makroglossi, mikrognati, nazal polip, larenks hastalıkları
Kardiyovasküler Hastalıklar	Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, aritmiler, kardiyak yetmezlik, pulmoner hipertansiyon
Akciğer Hastalıkları	KOAH, astım, restriktif akciğer hastalıkları (overlap sendromu)
Kollajen Doku Hastalıkları	Romatooid artrit, lupus eritematozis
Nörolojik Hastalıklar	Nöropatiler, myastenia gravis, kas hastalıkları
Psikiyatrik Bozukluklar	Psikoz, depresyon
Gastroenterolojik Hastalıklar	Gastroözefageal reflü
Endokrinolojik Hastalıklar	Obezite, diyabet, akromegali, metabolik sendrom, hipotiroidi
Diğer patoloji	Glokom

2.4.5. Klinik semptomlar ve tanı:

Yalnızca klinik semptom ve bulgulara göre tanı koyma ihtimali uyku apne sendromunda % 50- 60 gibi bir düşük orana sahiptir (33, 52). Unutkanlık, kişilik bozuklukları, kararsızlık, gece terlemeleri, aritmiler, noktüri, iktidarsızlık, sabah baş ağrısı gibi semptomlar görülmekle beraber en sık görülen şikayetler horlama, gündüz aşırı uykululuk hali ve tanıklı apnedir (53).

Tablo 3. Obstrüktif uyku apne sendromunda semptomlar (51)

Majör Semptomlar	Tanıklı apne Horlama Gündüz aşırı uykululuk hali
Nöropsikiyatrik Semptomlar	İnsomnia Yetersiz ve bölünmüş uyku Unutkanlık Karar verememe Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Anksiyete, Psikoz Dikkatini toplayamama Çevreyle iletişimde zorlanma Uykuda anormal motor aktivite
Kardiyopulmoner Semptomlar	Uykuda boğulma hissi Aritmiler Atipik görülen göğüs ağrısı
Diğer Semptomlar	Gastro özefagial reflü Noktüri İşitme kaybı Noktürnal öksürük Libido azalması İmpotans

2.4.5.1. Major semptomlar

a) Horlama: Uyku apne sendromunda horlama en sık görülen semptom olmakla beraber horlama şikayeti olan hastaların % 35 inde OSAS tespit edilmektedir (22, 54). İnspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle beraber üst hava yolundaki yumuşak dokunun hava akımıyla vibrasyonu sonucu oluşan gürültülü sese horlama denildiği bilinmektedir. Tüm toplumlarda sıkça görülen bir semptomdur. OSAS hastalarında horlama tipik olarak devamlı ve gürültülüdür. Basit horlamanın OSAS'lı hastalardakinden ayırt edilmesi için sıklığını ve niteliğini sorgulamamız gerekir. Uyku apne sendromlu hastalarda horlama habitüel horlama şeklindedir. Yani haftada en az 5 gece veya daha fazladır. Ayrıca sık tekrarlayan apnelerden dolayı horlamanın düzensiz olması tipik olarak görülmektedir (55).

Horlayan kişi yanındaki kişiyi, ev halkını, hatta komşuları rahatsız edecek kadar şiddetli derecede horlayabilir. OSAS'lı hastalarda horlama sesinin 65 dB'nin üzerinde olduğu, bu değerin ise işyerlerinde önerilen sınır değerin üzerinde olduğu görülmüştür. Horlayan her insan OSAS açısından değerlendirilmelidir fakat her horlayan kişinin OSAS olmadığı bilinmelidir (2, 52).

b) Tanıklı apne: OSAS'lı hastaların uyku esnasında apnelerinin farkında olmamalarından dolayı, genelde bu kişilerin yanındaki kişiler sayesinde hastaneye başvurdukları bilinir. Apne epizodları 10-60 sn arasında değişmekle beraber bazen 2 dakikaya kadar uzar (55). Hastanın yanındaki kişi horlamanın düzensiz ve gürültülü olduğunu, aralıklarla kesildiğini, ağızdan ve burundan solunumun kesilmesine rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal bir şekilde devam ettiğini bize söyler. Hasta yakını bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryumun takip ettiğini belirtir. Derin inspiryumla beraber karın ve göğüs hareketleri senkron hale gelir. Oronazal solunum da bir sonraki apneye kadar sürecektir. Hastalar yeterli uyuyamadıklarını ve huzursuz uyuduklarını söylerler (55).

c) Gündüz aşırı uyku hali: OSAS'lı hastalar sık tekrarlayan apnelerden dolayı yeterli uyku alamadıklarından şikayet ederler. Yetersiz uykudan dolayı gündüz aşırı uyku hali görülmektedir. Hastalar sabah uyandıklarında yorgun olarak uyanırlar. Kişi gün içinde çeşitli ortamlarda uyuyakalabilmektedir. Apne şiddetine, süre ve sıklığına göre aşırı uyku hali artmaktadır. Gündüz aşırı uyku halinin

spesifitesi düşük olmakla beraber ağır OSAS'lı hastaların belirlenmesinde değerli bir semptom olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada gündüz aşırı uyku hali olan olgular arasında OSAS prevalansının kadınlarda % 60, erkeklerde % 84 olduğu görülmüştür (55).

Gündüz aşırı uyku halini tespit etmek için çeşitli yöntemler tespit edilmiştir. Fakat bunların arasında en sık kullanılan yöntem günümüzde Epworth Uykululuk Skalasıdır (ESS). Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemle hastalara 8 adet soru sorulur. Her soruya 0 ile 3 arasında değişen bir puan verilir. Kişiler 0 ile 24 arasında değişen puanları alırlar. Puanlamada 10 ve üzeri olgular pozitif olarak kabul edilir.

Tablo 4. Epworth Uykululuk Skalası

DURUM	PUAN
Otururken, gazete ve kitap okurken	
Televizyon seyrederken	
Pasif olarak toplumda otururken	
Öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken	
Birisi ile oturup konuşurken	
Öğleden sonra uzanınca	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıktaki	

0:Uyuklama yok, 1:Bazen uyuklama, 3:Genellikle uyuklama, 2:Mutlaka uyuklama

OSAS'ta altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir (56). OSAS'tan şüphelenilen hastalarda aşağıdaki durumların görülmesi halinde PSG yapılması endikasyonu doğar.

1. Açıklanamayan gün boyu aşırı uykululuk halinde
2. Açıklanamayan hiperkapniyle beraber görülen alveolar hipoventilasyon
3. Açıklanamayan polisitemi veya pulmoner hipertansiyon

Ayrıca laser ile uvulopalatofaringoplasti planlanan hastalarda preoperatif klinik değerlendirmede OSAS araştırmak amacıyla PSG bakılmalıdır. Uykuda

solunum bozukluğu tedavisi için verilecek CPAP titrasyonu öncesinde PSG gerekir. Tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi için de rutin olarak PSG bakılmaktadır (57, 58).

PSG yapılacak yerin ısı yalıtımı tam olmalıdır. Odanın ısı kontrolü ve havalandırma sistemi kişiyi rahatsız etmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Hastanın yatırılarak izlendiği oda hastanın tüm ihtiyaçlarını karşılayacak düzeyde konforlu olmalıdır. Hastadan PSG'ye gelirken banyo yapmış olması ve erkekse traş olması istenir. Hipnotik ilaçların 5-10 gün öncesinden bırakılması, uykuyu etkileyen ilaç ve maddelerin test için bırakılması istenir. PSG günü gündüz uyumaması, alkol ve kafeinden uzak durması önerilir. Oksijen saturasyonu parmak ucundan kaydedilecekse bayanların ojelerini silmeleri gerektiği söylenir (59).

Standart polisomnografi incelemesinde kaydedilecek parametreler (11, 60):

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrokardiyografi (EKG)
3. Elektromyografi (EMG-submental)
4. Elektromyografi (EMG-tibialis)
5. Elektrookulografi (EOG)
6. Vücut pozisyonu
7. Oral-nazal hava akımı
8. Torakoabdominal solunum hareketleri
9. Kan oksijen saturasyonu (kulak ucu –kulak memesi)

Oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümü ile apnenin varlığı, süresi ve tipine bakılır.

EOG, EMG (submental) ve EEG ile uyku evrelemesi yorumlanmaktadır (57). Kan Oksijen saturasyonu ile postapneik ve/veya nonapneik desaturasyonların varlığı, hangi derecede olduğu ve süresi tespit edilir. Kardiyak patolojiler (aritmi, myokard iskemisi, ventriküler hipertrofi), nabız ve elektrokardiyografi kaydı ile tespit edilir. Uykudaki periyodik bacak hareketleri elektromyografi tibialis ile değerlendirilir (61). OSAS'ta tanı PSG'de tespit edilen AHİ derecesi ile konulur.

AHI (Apne Hipopne İndeksi)

- <5 ise normal,
- 5-15 arasında ise hafif
- 15-30 arasında ise orta
- ≥ 30 ise ağır OSAS olarak sınıflandırılmıştır (41).

OSAS'da karakteristik PSG bulguları:

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3, 4) ve REM periyodunda ise azalma görülür.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- Apne sırasında, kalp hızı genellikle yavaşlar. Postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Sık tekrarlayan apneler (% 80'den fazlası obstrüktif tipte), hipopneler ve arosallar izlenir.
- Klinik önemi olan olgularda AHI 15 olarak saptanır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (62).

Tablo 5. OSAS' da yardımcı tanı yöntemleri (40)

1	Kan tetkikleri
2	Ekokardiyografi
3	EKG
4	Solunum fonksiyon testleri
5	Arteriyel kan gazları
6	Arteriyel kan basıncı
7	Akciğer grafisi
8	İdrar tetkikleri
9	Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi için testler

Radyolojik tanı:

Radyolojik yöntemle apneye neden olabilecek kemik, yumuşak doku ve hava yolundaki değişiklikler saptanabilir. Bu yöntem cerrahi tedavi planlanan hastaların ameliyat tipinin ve postoperatif başarı şansının belirlenmesine katkı sağlar. Sefalometri baş ve boynun lateral grafisi ile kemik ve yumuşak dokuların değerlendirilmesidir. Grafi ekspirasyon sonunda yutkunmamış halde nefesini tutarken çekilmelidir (63). BT (Bilgisayarlı Tomografi) ile yapılan volumetrik çalışmalarda obez OSAS'lı hastaların üst solunum yolu hacminde azalma ve dil hacminde artış olduğu görülmüştür (64).

MR (Magnetik Rezonans) ile yumuşak dokuların ödem ve yağ konsantrasyonları değerlendirilebilir. Endoskopik yöntemle nazofarengoskop kullanılarak burundan glottise kadar üst solunum yolunun değişik yapıları incelenebilir.

2.4.6. Tedavi

Tedaviye karar vermeden önce OSAS tanısı kesinleştirilmeli ve hastalık ciddiyeti derecelendirilmelidir. Daha sonra tedavi endikasyonu olup olmadığı ve hangi tedavinin hasta için uygun olacağı kararlaştırılmalıdır. OSAS tedavisinin başarılı oluşunu; yaşam kalitesine, gündüz uykululuk halinin azalmasına, hipertansiyonda düzelme olmasına, klinik iyileşme sağlanmasına, sağlık bakım ihtiyacının ve maliyetinin azalmasına, mortalite ve morbiditenin azalmasına bakarak anlayabiliriz (7, 65). Farklı komitelerin farklı tedavi önerileri vardır.

- The Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) tedavi rehberine göre $AHI > 15$ olduğunda veya $AHI = 5-14$ ve klinik obstrüktif uyku apne sendromu bulguları (insomnia, gündüz uykululuk, nörokognitif fonksiyon bozukluğu, duygu-durum bozukluğu, kardiyovasküler hastalık öyküsü) olan kişilere pozitif hava yolu basınç tedavisi önerilir (66).
- AASM, obstrüktif uyku apnesi olan bütün hastalara pozitif hava yolu basınç tedavisini önerir (67). Hasta bu yöntemi kabul etmezse başka tedaviler (ağız içi aparey, cerrahi) önerilir.

OSAS tedavi seçenekleri (66):

1. yaşam biçimi değişiklikleri

- kilo verme
- alkolün bırakılması
- uyku pozisyonunun değiştirilmesi
- ilaç kullanımı

2. spesifik tedaviler

- pozitif hava yolu basınç tedavisi
- cerrahi
- ağız içi apareyler
- farmakolojik

Kilo verme: Obezite OSAS'ta major risk faktörlerinden biridir. Diyetle veya cerrahi yöntemlerle kilo verilir. Zayıflama sonrasında OSAS'ta klinik düzelme görülmüştür (68).

Alkol, sigara ve hipnotiklerin bırakılması: Alkol farenksin dilatatör kaslarını uyaran hipoglossal sinir iletisini azaltır. Alkol kullanımının kesilmesiyle inspiyum esnasındaki obstrüksiyonun şiddeti azalır. Bu nedenle alkol kullanmamaları gerekir (68). Sigara farengeal mukozada inflamasyon ve konjesyon oluşturarak OSAS'a katkı sağlar.

Supin pozisyonu: Özellikle obez OSAS'lı hastalarda supin pozisyonunda diafragma hareketleri olumsuz etkilenir ve ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur. Bu hastaların supin pozisyonu engellensin diye sırtlarına konan sert bir cisim ve yatak başını yükseltmeleri semptomları azaltmıştır (68).

Farmakolojik tedavi: Düşük doz asetazolamidin apne sıklığını azalttığı ve oksijenizasyonu düzelttiği düşünülmüştür (69). Antikolinerjik yan etkilerine rağmen trisiklik antidepresanlar OSAS tedavisinde yaygın kullanılmıştır (70). Günümüzdeki görüş OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (68).

CIPAP/BIPAP tedavisi: OSAS tedavisinde en sık kullanılan ve temel tedavi yöntemidir. CIPAP cihazı ÜSY'ye pozitif basınç uygulayarak mekanik bir güç

etkisiyle ÜSY'nin açık tutulmasını sağlar. Bu tedavi ile akciğer volümleri de artar. PAP tedavisi kararı alınan hastalara tedavi öncesinde KBB muayenesi yapılmalıdır.

2.5. OSAS' ta Endokrin Bozukluklar

Uyku ve uyku hastalıkları, hormonların regülasyonu üzerinde belirleyici görevler alır. Bu regülasyonda dengesizliğin olması tüm vücutta sorun yaşanmasına neden olur.

2.5.1. İnsülin direnci

Normal biyolojik yanıtın oluşmasında daha fazla insüline ihtiyaç duyulması haline insülin direnci denilir. Hemen tüm tip 2 diyabetik hastalarda ve henüz diyabetin gelişmediği fakat metabolik sendromun bulunduğu çok sayıda kişide insülin direnci tespit edilmiştir (71). Açlık glikozu bozulduğunda prediyabet tespit edilmektedir. İnsülin direnci metabolik sendromda temel patoloji olmakla beraber en çok tespit edilen parametredir. Bozulmuş açlık glikozu Amerikan Diyabet Birliği tarafından açlık plazma glikozunun 110 ile 126 arasında olması olarak tanımlanmasına rağmen bu değerler çok yüksek olabilmektedir (72). EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) diyabeti olmayan erkek bireyler incelendiğinde % 5-5.4 değerleri arasında HbA1c seviyesine sahip kişilerin % 5'ten küçük HbA1c seviyesine sahip kişilerden daha çok kardiyovasküler risk taşıdığı görülmüştür (73). İnsülin duyarlılığı organa, hücrenin tipine ve incelenen metabolik yolağa göre değişmektedir.

1Q Yapılan bir çalışmada 147 sağlıklı obez olmayan birey insülin direnci açısından incelenmiş ve 5 yılı aşan sürede kardiyovasküler hastalıklar açısından gözlenmişlerdir. Olgular 3 ayrı insülin direnci grubuna ayrılmıştır. En çok insülin direnci grubuna sahip grupta % 27, en az insülin direncine sahip grupta ise hemen hemen hiç kardiyovasküler olay izlenmemiştir (74).

HOMA-IR formülü klinikte insülin direncini hesaplamak için en sık kullandığımız yöntemdir. Normal kişilerin HOMA-IR değerinin 2.7'den düşük olduğu bilinmektedir. 2.7'nin üzerindeki değerler ise değişik ölçülerdeki insülin direncini yansıtmaktadır.

Formül=[HOMA-IR: açlık insülini (μ u/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405)] şeklindedir.

2.5.2.Bozulmuş açlık glikozu

1997 ADA (American Diabetes Association) ve 1999 WHO (World Health Organization) sınıflandırmalarında açlık kan glikoz düzeyinin normalin üstünde olması fakat diyabet tanısının olmaması durumudur (75, 76).

Bozulmuş açlık glikozunda kan glikoz değeri 100 ile 125 arasında değişmektedir. Bozulmuş açlık glikozu olan hastalara OGTT (oral glikoz tolerans testi) uygulandığında 2. saat plazma glikozu 200 ve üzerinde ise diyabet tanısı konur. Bu hastaların yapılabiliyorsa hepsine WHO'nun önerisine göre OGTT yapılması diyabetin ekartasyonu açısından faydalı olacaktır.

1997 yılında ADA tarafından bozulmuş açlık glikoz kategorisi önerilmekle beraber diyabet tanısı için açlık plazma glikozu 126 olarak kabul edilmiştir. En son BAG tanısı için glikoz düzeyleri 100-125 mg/dl olarak bilinir. BAG ve BGT olan kişiler tip 2 DM için yüksek risk taşırlar (77, 78, 79). Tüm toplumlarda BGT BAG'dan daha fazla sıklıkta görülmektedir (79, 80).

2.5.3.Metabolik sendrom

Metabolik sendrom metabolik risk faktörlerinin bir araya gelmesi sonucu adlandırılan bir sendromdur. En önemli komplikasyonları kardiyovasküler sistem üzerindedir. Metabolik sendrom tanısındaki kriterler Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP III) klavuzunda belirtilmiştir (81).

NCEP ATP III Metabolik sendrom tanı kriterleri:

1. Abdominal obezite (bel çevresi)
 - Erkek>102 cm
 - Kadın >88 cm
2. Serum trigliseridi>150 mg/dl
3. HDL kolesterol
 - Erkek için<40mg/dl

- Kadın için <50mg/dl

4. Kan basıncı >130/85 mmHg

5. Açlık plazma glikozu >110 mg/dl.

Tanı için 5 kriterden en az 3'ü olmalıdır.

Metabolik sendromun temelinde fiziksel inaktivite, obezite ve genetik faktörler vardır. Etyopatogenezin temelini yağ dokusu bozuklukları ve insülin direnci oluşturmaktadır. İnsülin direnci ile kaslarda insülin aracılığıyla glikoz alınımları azalmaktadır. Karaciğerden glikoz çıkışı da artar. Sonuçta kan glikoz düzeyi artar. Hiperglisemiye kompanse etmek için pankreastan daha fazla insülin salgılanıp hiperinsülinemi gelişir. Bu durum daha fazla sürerse pankreas beta hücre harabiyetiyle diyabet gelişmesi gerçekleşebilir. Visseral ve intraabdominal yağ dokusu periferik yağ dokusuna göre insülin etkisine daha fazla dirençlidir.

Metabolik sendromda görülen aterojenik dislipidemi, protrombotik durum hipertansiyon ve diyabet kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmaktadır. Metabolik sendrom ile inme ve miyokard infarktüsü arasındaki ilişki her iki cinsiyet için de gösterilmiştir (82). Hiperinsülinemi karaciğerde plazminojen aktivatör inhibitör 1 ve fibrinojen yapımını arttırarak protrombotik durumun gelişmesine neden olur. Böylece kardiyovasküler risk artışına neden olur (83).

2.5.4. Lipit metabolizması ve hepatik steatoz

Dolaşımda 5 çeşit lipoprotein yer alır. Bunlar şilomikronlar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), orta dansiteli lipoprotein (IDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) şeklindedir. VLDL ve şilomikronlar ağırlıklı olarak trigliserit; LDL ise kolesterol taşımaktadır. Çapı en büyük olan şilomikron, en düşük olan ise LDL ve HDL'den oluşur (84).

LDL karaciğerden diğer dokulara kolesterol taşımakla mükelleftir. LDL en önemli aterojenik lipoproteindir. LDL yüksekliği, damar duvarında kolesterolden yüksek aterosklerotik plak oluşumunda başta sayılan etmenlerden biridir (85).

Kolesterol düzeyinin yüksekliği ile koroner arter hastalığı riski orantılıdır. Kan kolesterolündeki % 10'luk düşme, koroner arter hastalığında % 20'lik azalma sağlar. Trigliserit düzeyinin >200 olması, total kolesterol/HDL >5 olması ve HDL

erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <45 mg/dl olması koroner arter hastalığı riskini arttırdığı görülmüştür (86). LDL Küçük çaplı olduğu için intimaya girip, birikir ve modifikasyona uğrar.

2.5.5. Tiroid fonksiyon testleri

Total tiroid hormon konsantrasyonu tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonuna göre değişik değerler gösterebildiğinden dolayı tiroid fonksiyonlarını tam olarak yansıtmaz. Moleküler düzeyde tiroid hormonu etkinliğini T3 ile göstermektedir. TSH ile saptanan hiper ve hipotirodi derecesi tiroid hormon düzeylerinin belirlenmesi ile değerlendirilir.

TSH: Hipotalamus - hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece tiroid hormonunun hipofizdeki etkisi TSH düzeyini belirlemektedir. Özellikle FT4 düzeyi TSH üzerinde etkilidir. Hipertiroidide TSH baskılanır. Hipertiroidizm nadir olarak TSH salgısı sonucunda geliştiğinden dolayı artmış tiroid hormonuyla beraber çoğu kez TSH baskılıdır. Hipotirodide TSH ve serbest T4, hipertiroidide ise genelde ek olarak serbest T3 veya total T3 düzeyine de bakılır (87, 88).

Free T4 (FT4): Proteine bağlanmayan bu kısım hücrelere girerek T3'e dönüşür. Diğer hastalıklarla komplike olmamış hiper yada hipotirodide tüm FT4 testlerinin tanısal değeri % 90-100 civarındadır (87, 88).

2.5.6. Büyüme-Gelişme Geriliği

OSAS'ta NREM evre 3-4 azalmasından dolayı büyüme hormonu salgılanması azaldığından, büyüme gelişme geriliği olabilir.

2.5.7. Hipogonadizm

OSAS'ta libido azalması ve empotans görüldüğü bilinmektedir. Libido azalması veya empotans OSAS'la sıkı ilişkilidir.

2 . 6 . OSAS'ta Kardiyovasküler Etkiler

NREM evresinde sağlıklı kişilerde uykuya dalmakla kalp hızı ve kan basıncı düşmesi görülür. Derin uyku döneminde en düşük seviyelere ulaştığı görülür.

Kardiyak outputun hafif azaldığı görülebilmekle beraber genelde değişmediği görülür.

REM döneminde ise kan basıncının arttığı görülmekle beraber, kalp hızının da düzensizleşip arttığı görülmektedir. Artan kan basıncının uyanıklıktaki kadar olmadığı bilinmektedir.

Uykudaki bu değişikliklerin otonom sinir sisteminden kaynaklandığı düşünülür. NREM’de sempatik aktivitenin azalmasıyla beraber barorefleks olarak REM döneminde artmaktadır (89).

2.6.1.Kardiyovasküler etkilerin oluşum mekanizması:

2.6.1.1.Akut hemodinamik değişiklikler

Apnenin erken zamanlarında tansiyon düştüğü görülür ve parasempatik aktivitenin artmasına bağlı olarak kalp hızı azalışı görülür (90, 91). 2. evrede oksijen saturasyonu azaldığı görülür. Kalp hızı ve tansiyon yükseldiği görülür. 3. dönemde apne sonlanma zamanında ise kalp hızı artımı devam edip, kan basıncı yükselmesi pik evresini yapar (92, 93).

Sol ventrikül ard yükünün (afterload) arttığı, sol ventrikül ön yükünün (preload) azaldığı görülmektedir. Pulmoner venöz dönüş de azalır (94). Sol ventrikül atım hacmi negatif intratorasik basınç sonucu azalmakla beraber kardiyak debide düşme gözlenmektedir (95).

2.6.1.2.Nörohumoral değişiklikler

Sempatik sinir aktivite apne ile ilişkili kan basıncı yükselmesinde etkilidir. OSAS’ta uykuda da uyanıklıkta da sempatik aktivite artması olduğu görülmüştür. CPAP tedavisinin sempatik aktiviteyi azalttığı gösterilmiştir (96, 97).

2.6.1.3.Baroreseptör fonksiyonu

Baroreseptörlerin sürekli uyarılmasıyla nöradrenalin, sempatik aktivite artışı ve kan basıncı yükselmesi görülmektedir (98).

2.6.1.4.Vasküler fonksiyon

OSAS'ta vasküler endotelden vazoaaktif aminlerin salınması sonucunda periferik vasküler yapısal ve fonksiyon bozukluğunun olduğu görülmüştür (99). OSAS'ta hipoksi atakları sonucunda TNF alfa (Tümör Nekrozis Faktör alfa), CRP(C Reaktif Protein), IL-6 (interlökin 6) gibi inflamatuvar mediatörler artmakta ve böylece lipid peroksidasyonu ve serbest radikal oluşumları artmaktadır. NO (Nitrik Oksit) yıkımı artıp sentezin de azaldığı bilinir (100).

2.6.2. OSAS'ta sistemik hipertansiyon

Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastalarda hipertansiyon prevalansının % 40-60, sistemik hipertansiyon olan hastalarda ise OSAS'ın % 30-50 olduğu görülmüştür (101).

OSAS ve sürekli gündüz hipertansiyon arasındaki kuvvetli ilişki 1980'lerde gösterilmiştir (102). 6132 hasta üzerinde yapılan Sleep Heart Health çalışmasında cinsiyetten bağımsız olarak, orta yaş ve üzeri kişilerde OSAS ve hipertansiyon arasında kuvvetli ilişki görülmüş olup, AHİ ve kan basıncı arasında da ilişki görülmüştür (103, 104).

OSAS'ın ağırlığına bağlı olarak nokturnal hipertansiyon görülebileceği yada tüm gün hipertansiyon görülebileceği saptanmıştır. Bunun nedeni gece oluşan hemodinamik değişikliklerin gündüz vakti de uzamış etkilerinin görülmesidir (89). OSAS'lı hastalarda CPAP tedavisi ile hipertansiyonun gerilediğinin görülmesiyle OSAS'la hipertansiyon arasındaki ilişki desteklenmektedir (105).

2.6.3. OSAS'ta sol kalp yetmezliği

OSAS'ta hipertansiyon, sempatik aktivite artışı, hipoksi sonucu sol ventrül hipertrofisi ve kalp yetmezliği görülebilir. Sol ventrikül kitle ve indeksi Hedner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada OSAS'lılarda % 15 daha yüksek bulunmuştur. OSAS'lılarda CPAP tedavisi sonrası sol ventrikülün normale gerilediğini bulan çalışmalar gösterilmiştir (106, 107).

2.6.4.OSAS'ta pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği

Herhangi bir akciğer problemi olmayan OSAS'lı hastalarda sağ ventrikül disfonksiyon sıklığı artmıştır. Noktürnal oksihemoglobin desaturasyon ve AHİ sağ ventrikül disfonksiyonunu etkilemektedir (108).

2.6.5. OSAS'ta iskemik kalp hastalığı

Koroner arter hastalığı olmayan OSAS'lılarda uyku sırasında ST depresyonu görölmüş olup CPAP tedavisi ile ST depresyonunun azaldığı görölmüştür (109).

2.6.6. OSAS'ta kardiyak aritmiler

OSAS'lılarda çoğunlukla apne başında bradikardi, apne sonunda taşikardi şeklinde aritmilerle karşılaşılır (89).

2.7. Katekolaminler

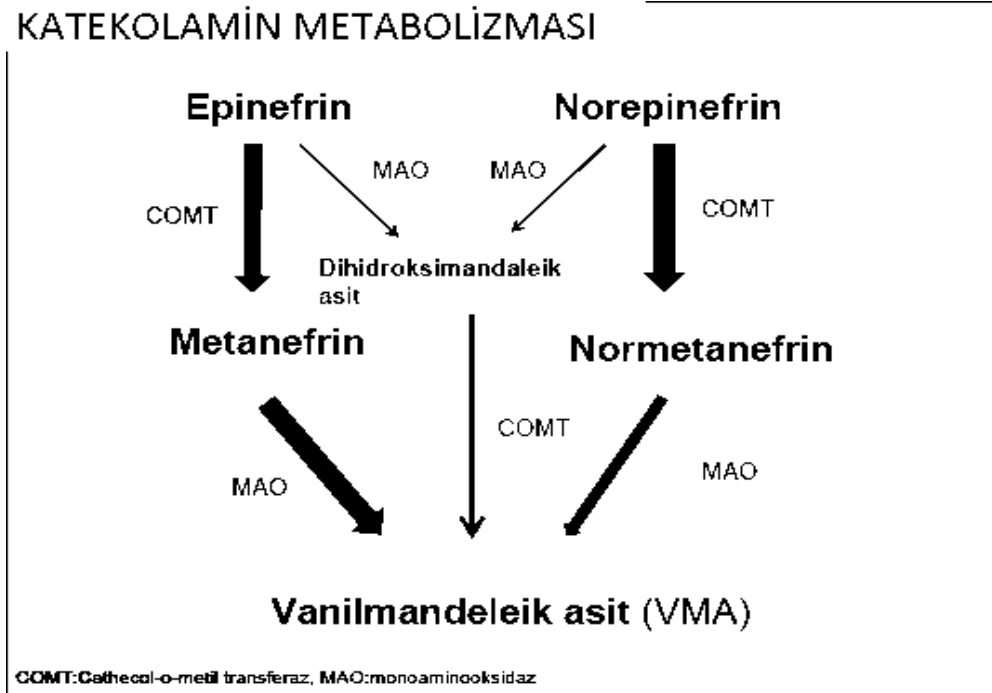
Adrenal medulla santral sinir sistemi etkisi altında olarak katekolaminleri sentezlemektedir. Katekolaminler sempatoadrenal sistemde tirozinden sentezlenir. Tirozin tirozin hidroksilaz ile 3,4-dihidroksifenilalanine hidroksillenir. Bu aşama hız kısıtlayıcıdır. DOPA'dan dopamin, dopaminden de norepinefrin oluşur. Norepinefrin ise feniletanolamin n –metiltransferaz ile epinefrine dönüşmektedir. Feniletanolamin n-metiltransferaz enzimi glikokortikoidlerin en yüksek olduğu yer olan kromaffin hücrelerinde glikokortikoidler tarafından indüklenmektedir. Asetilkolin granüllerden katekolamin salgılanmasını başlatan faktördür. Adrenal medulladan kana salgılanan katekolaminlerin yaklaşık % 80'i epinefrin, % 20'si norepinefrinden oluşmaktadır (110, 111).

En fazla karaciğer ve böbrekte saptanan MAO (monoaminoksidaz) ve COMT (katekol-O-metiltransferaz) enzimleri tarafından epinefrin ve norepinefrin yıkımı sağlanır. Dolaşımdaki epinefrin COMT tarafından metanefrine, norepinefrin ise normetanefrine dönüştürölür. MAO metanefrin ve normetanefrinin insanlarda idrarla atılan katekolaminlerin % 60'ını oluşturan 3-metoksi-4-hidroksimandelik asite dönüşmesini sağlar (şekil 1: 111).

Dopaminerjik, alfa ve beta adrenerjik reseptörler üzerinde etkileri olan katekolaminlerin başlıca etkileri

- α. visseral (vejetatif etkiler)
- β. kardiyovasküler (vasküler direnç ve kardiyak output etkileri)
- χ. metabolik etkiler (oksijen alım düzeni, depolardan enerji rezervleri hareket düzeni) (111)

Şekil 1: Katekolamin metabolizması (111)



2.8.Arteriyel Stiffness

Genel toplumda yapılmış olan son on yıl içerisindeki kardiyovasküler araştırmalar “arterioskleroz” üzerinde yoğunlaşmıştır. Yüksek kan basıncı ve yaş gibi faktörlerin etkisi ile büyük damar duvarlarının viskoelastik yapılarında yoğun yeniden yapılanma oluşmaktadır. Bunun sonucunda azalmış arter esnekliği veya kompliyansı ve daha fazla sert arterlerle karakterize olan yaygın arterioskleroz süreci gelişir (112).

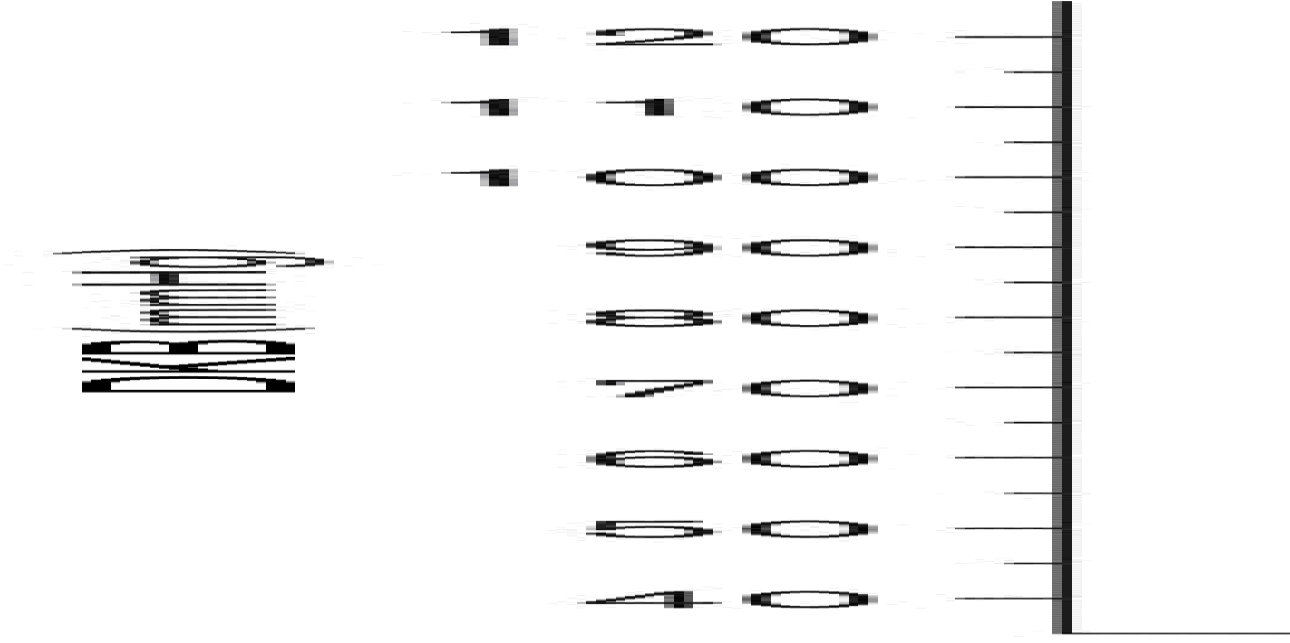
Arterlerin sertleşmesiyle arter duvar kalınlıkları ve genişlikleri artmaktadır. Bunun sonucunda yüksek sistolik kan basıncı (SKB), azalmış diyastolik kan basıncı (DKB) ve geniş nabız basıncı görülmektedir. Bu sonuçlar toplumda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin temel parametreleridir (112). Hipertansiyonun kendisi de arter sertliğini arttırır (113).

Arter sertliği yaşla ilişkili olup tüm arterleri etkilemektedir. Arterioskleroz intima ve mediadaki kalınlaşmayı içermektedir. Arterioskleroz lümen genişlemesi, artmış duvar kalınlığı, arter uzunluğunun artması ile karakterize olan vasküler hipertrofi ile birlikte görülüp buna remodelling denmektedir. Remodellingin sonucu olarak arterlerin yastıklama etkisinde azalma oluşarak sistol sırasında oluşan pulsatil akım yumuşatılamaz. Yastıklama özelliği arter duvarının viskoelastikiyet özelliğinden kaynaklıdır. Viskoelastik özellikler genişleyebilirlik, uyum veya sertlik özelliklerini içerir. Sistolde pompalanan kan hacminin yalnızca yarısı doğrudan periferik dokulara ulaşmaktadır. Geri kalanı aorta gibi arter duvarı genişleyebilen ana arterlerde duraklatılır. Diyastolde, kalan kan periferik dolaşıma yollanır. Artmış remodelling ve kalsifikasyon gibi durumlarda arter genişleyebilirliği azaldığından dolayı atım hacminin büyük bölümü sistolde perifere dağıtılır. Sonuçta sistolik kan basıncı ve arter nabız dalgası büyüklüğünde artış meydana gelip, diastolik kan basıncında düşme görülür. Diastolde meydana gelen kan basıncı düşüklüğüyle koroner perfüzyon bozulur. Nabız dalga hızı arter nabız basınç dalgasının kalpten çıkışındaki hızı olup arter sertleşmesi ile artar (114, 115).

2.8.1. Arteriyel stiffness indeksi ölçüm yöntemi

2 Parametre önemlidir: pulse wave velocity (PWV) ve augmentation index (AIx). Bu yöntemlerin değeri, prospektif olarak prognoz ile ilişkili olmalarından ve tekrarlanabilir olmalarından kaynaklanır (112).

Arteriyel stiffness indeksi ölçüm metodolojisi üzerinde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir metotta her bir bireyin sistolik kan basıncı değerine karşılık diastolik kan basıncı değerleri işaretlenerek bir regresyon eğrisi elde edilmiştir. 1'den bu regresyon eğimi sonucunun çıkarılmasıyla arteriyel stiffness indeksi değeri elde edilmiştir (116, 117) (Şekil 2).



Şekil 2.Bir bireye ait 24 saatlik AKBİ kayıtlarından elde edilen AASİ

AASİ'nin arterial stiffness indeksi ölçümü için yeni bir metot olduğu görüşleri güçlenecek şekilde, AASİ'nin aortik PWV ve santral ve periferik AIx ile oldukça korele olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan çalışmada AASİ'nin ortalama arter basıncı ve yaş ile doğru orantılı ancak boy ile ters orantılı olduğu, diğer değişkenler sabitlendiği zaman kadınlarda erkeklerden ve hipertansif bireylerde normotansif olanlardan daha yüksek AASİ değerleri tespit edilmiştir (118).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Ocak 2012-Temmuz 2014 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi endokrin bölümünde yatan, endokrin polikliniğine başvuran, horlama, gündüz uyku hali, tanıklı apne gibi OSAS semptomları olan hastalar çalışmaya alındı. Daha önce OSAS tanısı olup CIPAP veya BIPAP cihazı kullanan hastalar, bilinen feokrositoma tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Grup oluşturmada;

-Polisomnografileri yapılan 61 kişi çalışmaya alındı.

-Çalışmaya alınan kişilerden; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi şikayetlerden bazıları bulunan ve yapılan PSG' de $AHI < 5$ bulunanlar kontrol grubu olarak kabul edildi.

-Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali olup PSG' de $AHI \geq 5$ bulunan kişiler OSAS grubu olarak kabul edildi.

Üniversitenin medikal araştırma etik kuruluna yazılı başvuru yapılarak bu çalışma için onay alınmıştır (28.02.2014 tarihli 132 sayılı).

3.2. Biyokimyasal Tetkikler ve Diğer Ölçümler

Çalışma grubundaki hastaların yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, BMI'sı tespit edildi. Glikoz, insülin, lipid profili (LDL, HDL, VLDL, kolesterol, trigliserit) TSH, FT4, ALT, AST değerlerine bakıldı. 24 saatlik idrarda metanefrin, normetanefrin, VMA, 5-HIAA, HVA değerlerine ve 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümlerine bakıldı.

3.2.1. 24 saatlik idrar toplama işleminin yapılışı

- Hastalar 3 gün boyunca fenolik asit içeren muz, kahve, vanilya gibi yiyecek ve içeceklerden yoksun diyet uygulamışlardır.
- Sabah ilk idrarı atıldıktan sonra boş bir kaba borik asit boşaltılır. Gün içinde ve gece yapılan tüm idrar kaba boşaltılır.
- 24 saat boyunca toplanan idrar karanlık ve serin yerde tutulur. Aynı gün içinde idrar laboratuara gönderilir.

3.2.2. Ambulatuvar kan basıncın izlemi

Ambulatuvar kan basıncı izlemi 24 saat süreyle ossilometrik yöntemle çalışan noninvaziv bir kan basıncı izlem aracı (USA, Oscar2 24-Hr ABP; SunTech Medical, Raleigh, North Carolina) ile gerçekleştirildi. Araç takıldıktan sonraki zamanda hastaların günlük yaşantılarına dönmeleri sağlandı. Araç 60 dakikalık aralıklarla kan basıncı ölçümünü yapmaktaydı. Hastalarda ortalama 24 adet/gün olacak şekilde sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü.

3.2.3.Arteriel stiffness indeks ölçümü:

Yeni bir ölçüm yöntemi olan AASI (ambulatuvar arteriel stiffness indeksi) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde her bir bireyin sistolik kan basıncı değerine karşılık diastolik kan basıncı değerleri işaretlenerek bir regresyon eğrisi elde edilmiştir. 1’den bu regresyon eğimi sonucunun çıkarılmasıyla arteriyel stiffness indeksi değeri elde edilmiştir.

3.2.3. Polisomnografi kayıtları

Hastaların Göğüs Hastalıkları Uyku Bozuklukları Merkezi’nde polisomnografi kayıtları yapıldı.

Hastaların polisomnografi kayıtları Dicle Üniversitesi Uyku Bozuklukları Merkezinde, Compumedics marka, 32 kanallı E serisi polisomnografi cihazı (Compumedics E Series, Compumedics Limited, Abbotsford, VIC, Australia) ile yapıldı. Kişilerin uykusu izlenmek üzere monitörize edildi. Horlama, boynun ön-üst kısmına larenks üzerine yerleştirilen mikrofona ile değerlendirildi. Sağ-sol EOG, EKG, mental EMG kayıtları alındı. Kişilerin EEG kayıtları elektrotların yerleşim yerlerini gösteren, uluslararası 10–20 sistemine göre; C4/A1, C3/A2, O1/A2, O2/A1 olarak 4 kanal yapıldı. Bacak hareketleri sağ/sol tibial elektromyogram ile kayıtları. Nazal kanül bağlantılı transdüser sistem kullanılarak solunum olayları kaydedildi. Torakal ve abdominal bantlar aracılığıyla da solunum hareketleri kaydedildi. Hastaların oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile ölçüldü. Hastaların PSG kayıtları ise 30 sn’lik epoklar halinde Rechtschaffen ve Kales’in standart kriterlerine göre skorlandı.

3.3. İstatiksel Yöntem

Çalışma için SPSS 16 bilgisayar programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve yüzde (%) olarak verildi. $P<0.05$ istatistik yönteminde anlamlı kabul edildi. Her iki grubun karşılaştırılmasında Independent-t ve ki-kare testi kullanıldı. Korelesyon analizinde ise pearson korelasyon testi kullanıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya aldığımız hastalardan 35 tanesi polisomnografi sonucuna göre OSAS grubu, 26 tanesi ise polisomnografi sonucu normal gelen kontrol grubu olarak kabul edildi.

OSAS grubunda 14 kadın (% 40), 21 (% 60) erkek; kontrol grubunda 7 erkek (% 27), 19 (% 73) bayan bulunmaktadır ($p<0,05$). Hasta grubun yaş ortalaması $50,7\pm10,5$; kontrol grubun $39,4\pm13,0$ bulundu ($p<0,05$). Hasta grubun vücut ağırlık ortalaması $101,5\pm28,0$; kontrol grubun $78,9\pm23,9$ bulundu ($p<0,05$). Hasta grubun BMI $36,0\pm9,7$; kontrol grubun $29,1\pm8,9$ bulundu ($p<0,05$). Hasta grubun açlık glikozu $126,7\pm69,4$; kontrol grubun $96,2\pm11,5$ bulundu ($p<0,05$).

Hasta grubun normetanefrini $283,7\pm233,6$; kontrol grubun $137,7\pm73,9$ bulundu ($p<0,05$). Hasta grubun VMA $3,39\pm2,41$; kontrol grubun $2,17\pm1,4$ idi ($p<0,05$). 24 saatlik sistolik tansiyon ortalama değeri OSAS grubunda $131,8\pm14,6$; kontrol grubunda $122,7\pm17,2$ idi ($p<0,05$). Arteriel stiffness indeksi (AASİ) OSAS grubunda $0,33\pm0,18$; kontrol grubunda $0,31\pm0,17$ idi ($p>0,05$).

Tablo 6:İki grup arasında antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması

	OSAS grubu	Kontrol grubu	P değeri
Yaş	$50,7\pm10,5$	$39,4\pm13,0$	0,000
Boy	$167,8\pm7,1$	$164,1\pm8,8$	0,080
Vücut ağırlığı (kg)	$101,5\pm28,0$	$78,9\pm23,9$	0,002
BMI	$36,0\pm9,7$	$29,1\pm8,9$	0,007
Cinsiyet E/K	21/14	8/18	0,019
AASİ	$0,33\pm0,18$	$0,31\pm0,17$	0,672
Metanefrin	$66,0\pm45,9$	$54,6\pm27,7$	0,293
Normetanefrin	$283,7\pm233,6$	$137,7\pm73,9$	0,005
VMA	$3,39\pm2,41$	$2,17\pm1,4$	0,037
HVA	$2,81\pm1,7$	$2,39\pm1,84$	0,400
5-HIAA	$3,0\pm1,8$	$2,7\pm1,88$	0,569
TSH	$1,6\pm1,1$	$1,6\pm1,0$	0,948

FT4	15,2±1,9	15,0±2,2	0,727
ALT	27,8±18,1	22,9±16,1	0,290
AST	22,6±14,0	20,6±6,5	0,511
Glikoz	126,7±69,4	96,2±11,5	0,031
İnsülin	22,6±23,4	15,7±15,4	0,202
HOMA-IR	7,0±6,3	3,8±4,0	0,036
Kolesterol	195±53,7	190±46	0,712
Trigliserit	168,8±99,1	172,4±147,6	0,911
LDL	121,1±38,8	113,3±22,9	0,392
HDL	43,6±12,3	46,9±13,4	0,337
VLDL	34,2±19,4	32,6±25,2	0,786
Hemoglobin	13,9±1,5	13,2±1,8	0,079
Hematokrit	42,4±5,2	40,5±5,4	0,170
Sistan ortalama	131,8±14,6	122,7±17,2	0,042
Diastan ortalama	85,0±9,7	79,4±13,0	0,075
Sistan gündüz	132,7±14,7	125±17,2	0,081
Diastan gündüz	86,3±9,8	81,6±12,8	0,135
Sistan akşam	126,2±14,2	120±18,6	0,190
Diastan akşam	78,3±8	75,3±15,3	0,381

Sistan:sistolik tansiyon Diastan:diastolik tansiyon

AHİ ile HDL arasında negatif bir korelasyon vardı (r:-0,392 p:0,004). AHİ ile BMİ arasında pozitif bir korelasyon vardı (r:0,359 p:0,006). AHİ ile vücut ağırlığı arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,383 p:0,003). AHİ ile açlık glikoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,42 p:0,001). AHİ ile insülin düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,315 p:0,02). BMI ile HDL arasında negatif bir korelasyon vardı (r:-0,350 p:0,008). İnsülin ile HDL arasında negatif bir korelasyon vardı (r:-0,31 p:0,021). İnsülin ile trigliserit arasında pozitif bir korelasyon vardı (r:0,361 p:0,007). Metanefrin ile insülin arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,491 p:0,000). Normetanefrin ile BMI arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,360 p:0,008). HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci ile metanefrin arasında pozitif korelasyon

vardı (r:0,306 p:0,029). İnsülin direnci ile AHI arasında pozitif korelasyon vardı (r:0,425 p:0,001).

Tablo 7: AHI'nin anlamlı bulunduğu korelasyonlar

	HDL	BMI	Kilo(kg)	İnsülin	HOMA-IR	Glikoz
AHI	r:-0,392 p:0,004	r:0,359 p:0,006	r:0,383 p:0,003	r:0,315 p:0,02	r:0,425 p:0,001	r:0,420 p:0,001

HOMA-IR: İnsülin direnci

Tablo 8:İnsülinin anlamlı bulunduğu korelasyonlar

	AHI	HDL	Trigliserit	Metanefrin
İnsülin	r:0,315 p:0,02	r:-0,310 p:0,021	r:0,361 p:0,007	r:0,491 P:0,000

Tablo 9:BMI'nin anlamlı bulunduğu korelasyonlar

	AHI	HDL	Normetanefrin
BMI	r:0,359 p:0,006	r:-0,350 p:0,008	r:0,360 p:0,008

Tablo 10:HOMA-IR'ın anlamlı bulunduğu korelasyonlar

	AHI	Metanefrin
HOMA-IR	r:0,425 p:0,001	r:0,306 p:0,029

HOMA-IR: İnsülin direnci

Tablo 12:Hipertansif ve normotansif oranlar

	OSAS (n:31)	Kontrol (n:23)	P>0.05
Hipertansif	22 (% 70,9)	11 (% 47,8)	
Normotansif	9 (% 29,1)	12 (% 52,2)	

N:Kişi sayısı

5.TARTIŞMA

Hava yolu kollapsı veya daralması sonucunda tekrar eden hava akımı durması (apne) veya hava akımı kısıtlılığı (hipopne) OSAS olarak karşımıza çıkmaktadır. Apne ve hipopneler uyku bölünmelerine ve hipoksemiye neden olarak kardiyak, nöro-davranışsal, patolojik sonuçlar doğurabilmektedir (119, 120).

OSAS ölüm dahil birçok patolojik hadiseye neden olabilmektedir. En ağır sonuçlarını ise kardiyovasküler sistem üzerinden göstermektedir. Hastalığın erken tanı ve tedavisi uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını düzeltmekle beraber mortalite ve morbiditeyi de azaltmaktadır (7, 121, 122).

Yaşlanmanın doku elastikiyetinde, yağ dağılımında ve ventilasyonun kontrolünde bazı değişiklikler yaparak OSAS'a yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (123). Bizim çalışmamızda OSAS hastalarında kontrol gruba göre yaş ortalaması daha yüksek bulundu. A. Elmasry ve arkadaşlarının (124) çalışmasında OSAS grubu daha yaşlı idi. OSAS hastalarının daha çok erkeklerde görüldüğü yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. Nieto ve arkadaşlarının (125) 6132 kişi üzerinden yaptıkları tarama çalışmasında OSAS tanısı konulan olguların % 63 kadarının erkek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda OSAS tanısı konulan olguların % 60 kadarının erkek olduğu görülmüştür. Androjenik yağ dağılımının bu duruma neden olabileceği öne sürülebilir.

Obezitenin çeşitli yollarla OSAS oluşumuna neden olduğu bilinmektedir. Üst solunum yolunu daraltıp kollapsa neden olması, göğüs duvarı kompliyansı ve akciğer kompliyansını azaltıp, total respiratuvar kompliyansı azaltması nedenlerden bazılarıdır (29, 31). Bizim çalışmamızda OSAS grubunda OSAS saptanmayan gruba göre vücut ağırlığı ortalaması ve BMI'lerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Kırıçoğlu C. ve arkadaşlarının (126) yaptıkları bir çalışmada 199 OSAS hastasının % 76'sının BMI'lerinin 26 üzerinde olduğu tespit edilmiştir. A. Elmasry ve arkadaşlarının (124) çalışmasında OSAS grubunun daha yüksek oranda obez olduğu gözlenmiştir. Bizim ve daha önce yapılan çalışmaların da desteklediği gibi obezite OSAS'a katkıda bulunan etmenlerden birisi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda OSAS grubunda OSAS saptanmayan gruba göre açlık glikozu ve HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci anlamlı derecede yüksek

saptandı. Ayrıca açlık glikozu, insulin, HOMA-IR ile AHI arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Ip ve arkadaşlarının (127) yaptığı bir çalışmada OSAS grubunda insülin ve HOMA-IR kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Bu durum OSAS varlığı ile diyabet arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Bilindiği gibi OSAS hastalarının büyük bir bölümünü obez hastalar oluşturmaktadır. Obezitenin de insülin direnci, bozulmuş açlık glikoz düzeyi ve diyabet gelişimine katkıda bulunduğu bilinmektedir. OSAS hastalarında obezitenin yanında hipoksi ve stres faktörlerinin ve açığa çıkan katekolaminlerin de diyabet gelişimine katkı sağlayabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda total kolesterol, LDL, HDL, VLDL, trigliserit düzeylerinde OSAS ile kontrol grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Fakat AHI ile HDL düzeyleri arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Bu durum HDL'nin düşük düzeyinin OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkilerden kısmen sorumlu olabileceğini akla getirmektedir.

OSAS hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olarak bilinir(128). Birkaç çalışmada hipoksinin OSAS'taki sistemik hipertansiyonun tek nedeni olmadığı gösterilmiştir (129). Birkaç çalışma periferel vasküleritedeki artan sempatik aktivitenin OSAS'ta artan kan basıncına çok önemli katkıda bulunduğunu göstermiştir. Hava yolu tıkanıklığının, apneik olayların ve hipoksinin sempatik sinir aktivitesini artırdığı bilinir (130, 131). OSAS'lılarda sempatik aktivasyon ve artan katekolaminler yalnızca gece ve apneik durumlarda değil gündüz uyanırken de gözlenmiştir (132). François Abboud ve arkadaşı (133) çalışmalarında OSAS grubunda gündüz ve normal oksijen düzeylerinde dahi artan sempatik nöron aktivitesinin hipertansiyon gelişmesinde rol aldığını gözlemişlerdir. Son zamanlarda OSAS'lı hastalardaki hipertansiyon sıklığının yaklaşık % 60 olduğu tahmin edilmektedir (134). Col Vasu Vardhan ve arkadaşı (135) çalışmalarında OSAS grubunda hipertansiyonu yüksek prevalansta bulmuştur. Hipertansiyon şiddetinin de AHI ile direkt ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Hipertansif OSAS grubunun normotansif OSAS grubuna göre üriner katekolamin düzeylerinin daha yüksek görülmesiyle hipertansiyon etyolojisinde katekolaminlerin olduğunu düşündürmüştür. Cung S ve arkadaşları (136) çalışmalarında şiddetli OSAS grubunda diğer kontrol gruplarına göre diastolik kan basıncında yükseklik saptadılar.

J. Hedner ve arkadaşları (137) 24 saatlik kan basıncı ortalamasını OSAS şiddeti ile ilişkili bulmuşlardır. Jamie C. ve arkadaşlarının (138) yaptığı bir çalışmada kan basıncı ölçümlerini uyku apnenin şiddeti ile korele bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada kan basıncı yüksekliğini yaş ile obezite ve üriner katekolaminlerle pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Çalışmalarında hipertansiyona yükselen sempatik aktivitenin, artan abdominal obezite ve kortizol düzeylerinin katkıda bulunduğunu gözlemişlerdir. Kohler ve arkadaşlarının (139) yaptıkları çalışmada ambulator kan basıncı ölçümleri minimal semptomatik OSAS ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda OSAS grubunda 24 saatlik sistolik tansiyon ortalaması kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yaptığımız çalışma sistolik kan basıncı yüksekliği ile OSAS arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir

Cung S ve arkadaşları (136) yaptıkları araştırmada gece hipoksemisinin OSAS'lı erkek hastalarda arteriyel stiffness ve endotelial disfonksiyon üzerindeki etkisini incelemişlerdir. OSAS grubunda arteriyel stiffness ve endotelial disfonksiyonun daha şiddetli olduğunu gözlemişlerdir. Bunu da gece boyunca tekrarlayan hipoksemi sonucuna bağlamışlardır. Böylece OSAS'ta kardiyovasküler hastalıkta artış olabileceğini belirtmişlerdir. Anne Jones ve arkadaşlarının (140) çalışmasında OSAS grubunda artan arteriyel stiffness ve endotel disfonksiyonunu saptamışlardır. Uyku bölünmeleri, intratorasik basınç saptmaları, artan sempatik sinir aktivasyonunun buna neden olduğunu düşünmüşlerdir. Azusa Iguchi ve arkadaşlarının (141) çalışmasında şiddetli OSAS'ın obez ve metabolik sendromlu OSAS hastalarında arteriyel stiffness ile korele olduğu gösterilmiştir. Obez OSAS grubunda kilo verilmesinin metabolik disfonksiyonu, OSAS şiddetini ve arteriyel stiffnessi de azalttığı gösterilmiştir. Kohler ve arkadaşları (139) çalışmalarında minimal semptomatik OSAS grubunda artan arteriyel stiffnessi gözlemlemişlerdir. Ilias Kylintireas ve arkadaşlarının (142) yaptıkları bir çalışmada OSAS grubunda artan aortik arteriyel stiffness gözlemlemişlerdir ve bu durumun kardiyovasküler sistemde risk oluşturduğunu düşünmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda OSAS grubu ile OSAS saptanmayan grup arasında arteriyel stiffness indeksinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Çalışmamızda

arteriyel stiffness 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümleri baz alınarak gerçekleştirilmiştir. Bunun aksine daha önce yapılan çalışmaların çoğunluğu farklı yöntemler kullanmışlardır. Arteriyel stiffnesste OSAS'lı grupla OSAS olmayan gruplar arasında fark olmamasının nedeni kullanılan yöntemlerin farklılıkları olabileceğini düşündürmekle beraber daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yapılan bazı çalışmalarda OSAS'lı hastaların idrarında katekolamin yıkım ürünleri artışı tespit edilmiştir (143, 144). Col Vasu (135) çalışmasında 24 saatlik üriner katekolamin düzeylerinin OSAS şiddeti ile direkt ilişkili olduğunu belirtmiştir. A. Elmasry ve arkadaşlarının (124) hipertansif erkeklerdeki çalışmasında OSAS grubunda normetanefrin ve metanefrin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştu. Bunun OSAS'ta artan sempatoadrenal aktivite ve buna bağlı katekolamin yıkımlarından kaynaklandığı düşünülmüştür. J.Hedner ve arkadaşları (137) uyku apneli hastalarda uzun süreli CPAP tedavisi sonrası sempatik aktivitenin azaldığını göstermiş ve bu durumun kardiyovasküler etkilerini incelemişlerdir. Gece idrar norepinefrini OSAS şiddeti ile ilişkili bulunmuştur ve OSAS'ın artan sempatik aktivite ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Francisco Garcia-Rio (145) çalışmasında gece üriner epinefrin konsantrasyonunu hipoksik cevaplarla ilişkili olduğunu gözlemiştir. Bazı yazarlar norepinefrin düzeylerinin OSAS'lı hastalarda yükseldiğini fakat norepinefrin düzeyleri ile kan basıncı arasında ilişkinin olmadığını rapor etmişlerdir (146, 147). Oreste Marrone (148) çalışmasında üriner norepinefrin ve epinefrin salgısının OSAS grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğunu görmüştür. Bunun sonucunda OSAS'ın 24 saat boyunca artan sempatik aktivitenin etkisinde olduğunu düşünmüşlerdir.

Çalışmamızda OSAS grubunda OSAS olmayan gruba göre 24 saatlik idrarda normetanefrin ve VMA istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Gece boyunca tekrarlayan apne atakları, apne ataklarını sonlandıran arosal yanıt, hipoksi ve intratorasik negatif basınç artışı, sempatik aktivite artışına ve katekolamin artışına neden olduğu tahmin edilmektedir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak;

1-OSAS'lı hastalarda 24 saatlik idrarda normetanefrin ve VMA düzeyleri kontrol grubu göre daha yüksek saptandı.

2-OSAS artmış ambulator sistolik tansiyon ile ilişkili olabilir.

3.OSAS, OSAS'lı hastalarda 24 saatlik ambulator kan basıncı ölçümü ile saptanan arteriyel stiffness indeksi etkilememektedir.

4.OSAS artmış vücut ağırlığı, BMI, açlık glikozu ve HOMA-IR değerleri ile ilişkili olabilir.

5. AHI artışı düşük HDL ile ilişkili olabilir.

6- BMI, vücut ağırlığı, açlık glikozu, insülin, HOMA-IR değerleri artıkça OSAS şiddeti artıyor gibi görünmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 187-92.
- 2.Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Ed: Fishman AP. New York: Mc Graw-Hill Book Company 1998 ; 1617-37.
- 3.Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45: 1: 7-11.
- 4.Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20: 406-22.
- 5.Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Sleep 1994; 17: 372-7.
- 6.Sleep related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of the American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999; 22: 667-89.
- 7.He J, Kryger MH, Zorick FJ. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. Chest 1988; 94:9-14.
- 8.Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients mortality. Chest 1988; 94:1200-1204.
- 9.Roux F,D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000, 108:396-402.
- 10.H. Uyku. Kaynak Kaynak H. (editör) :Uyuyamamak mı uyanamamak mı. AD Kitapçılık AŞ. İstanbul, 1998 (1.Baskı) :19-25
- 11.Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal Uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 372-380.
- 12.Kaynak H. Uyku. Kaynak H. (editör): Uyuyamamak mı uyanamamak mı. AD Kitapçılık AS, İstanbul, 1998 (1.Baskı): 19-25.

13. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). Principles and practice of sleep medicine (2.Edition). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994; 16-25.
14. Culebras A. The biology of sleep. In: Culebras A.(ed). Clinical handbook of sleep disorders. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 13-51.
15. Krieger J. Obstructive sleep apnea: Clinical manifestations and pathophysiology. Handbook of sleep Disorders. Ed: Torphy MJ. Marcel Decker inc. 1990; 259-85.
16. Öztürk L. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):5-10
17. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2 : The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
18. Ursavaş A. Uyku bozuklukları sınıflaması. Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics 2008;1(1):20-2.
19. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. Sleep. 2001 Jun 15;24(4):469-470.
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. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ed: Barış Yİ. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayını. Ankara. 1993; 1-4.
22. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Ed: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, New York, 1994; 1-16.
23. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med. 1985; 6: 555-62.
24. Lenfant C. Sleep and breathing. Lung Biology in Health and Diseases 1994; 71: 3-4.
25. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. Laryngoscope 1987; 1054-9.

- 26.Kooplann, C. F, Moran, WB. Sleep apnea - an historical perspective. Otolaryngo. Clin. North. Am. 1990; 23: 571-5.
- 27.Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. Ann Intern Med. 1976; 85: 714.
28. WHO prevention and management of global epidemic obesity .Report of WHO consultation on obesity.Genova, 1997
- 29.Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnoea. Clin Chest Med. 1992 ; 13 : 399-416
- 30.Lopat M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity hypoventilation. Am Rev Respir Dis. 1982; 126: 640-645
- 31.Guven SF. Obezite-hipoventilasyon sendromu. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2002, Ankara.
- 32.Grunstein R. Pulmonary function, sleep apnoea and obesity, in clinical obesity. P Kopelman and M. Stock Editors. 1998. Blacwell Science: London.p. 248-289
- 33.Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea:epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanism.Sleep Med Rev.2003;7:377-89
- 34.Redline S, et al. Gender differences in sleep disorders breathing in a community-based sample. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 722-6
- 35.Stradling R, Davies RJO. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology and natural history. Thorax . 2004 ;59;73-78
36. Sullivan CE, İssa FG, Berthan-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 1:862-865.
- 37.Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Demend WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 3.ed. Philadelphia, WB Saunders Company; 2000; 869-78.
- 38.Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2002; 50: 527-35.
- 39.Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. Minerva Med. 2004 ;95 (3) : 213 31

- 40.Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48 (1) : 125-132
- 41.İtil O. Uyku bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar. Ankara, 2002.
42. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 193-201.
- 43.Papilla İ, Acıoğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Klinik Gelişim 2005; 18: 42-50.
- 44.Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46(3):288-300.
45. Shepard JW. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. Mayo Clin Proc 1990; 65: 1250-9.
- 46.Laks L, Lehrhaft B, Grustein LL, et al. Pulmonary artery response to hypoxia in sleep apnea. Am Respir Crit Care Med. 1997; 155: 193-8.
47. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et all. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1991; 100: 894-902.
48. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. Prog Cardiovasc Dis 1999; 41: 367-76.
49. Virolainen J, Ventila M,Turto H,et al.Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. Eur Heart J 1995; 16: 1293-99.
- 50.Fletcher EC. Sympathetic activiry and blood pressure in the sleep apnea syndrome .Respiration 1997; 64(Suppl 1): 22-8.
- 51.Kırbaş G. Uyku Apne Sendromu Klinik ve Tanı Yontemleri. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara.
- 52.Robinson A, Guilleminault C: Obstructive sleep apnea syndrome. In:Chokroverty S (ed). Sleep Disorders Medicine. Boston: Butterworth-Hienemann, 1999:331-354.
- 53.Kırbaş G ve arkadaşları . Obstructive Sleep Apnea, Cigarette Smoking and Serum Testosterone Levels in a Male Sleep Clinic Cohort. The Journal of International Medical Research, 35: 38–45, (2007).
- 54.Guilleminault C, Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. New York: Alan RL; 1978. p.1–12.

55. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 117-26.
56. Godfrey C, Man W. Obstructive sleep apnea. *Med Clin North Ann* 1996; 80:803-820.
57. Wiegand L, Zwilllich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994;40: 199-252.
58. Fırat H. Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara
59. Ciftci B. Genel Prensipler, temel teknikler, kayıt protokoller. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.
60. Kokturk O. Uyku apne sendromu. Özyardımcı N(Ed). 25. yıl Akciğer günleri kongre kitabı. Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi, 2000:197-213.
- 61.Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks derneği Toraks* 1998;46(2):187-92.
62. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
63. Schwab RJ, Geffer WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1385-400.
64. Lowe A.A, Fleetham J.A, Adachi S, Ryan F. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 1995; 107: 589–595.
65. Phillips B, Kryger MH. Management of obstructive sleep apne-hypopneasyndrome: Overview. In: *Principles and Practise of Sleep Medicine*, 4h ed, Kryger MH, Roth T, Dement WC, Saunders, Philadelphia, 2005.
66. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstruktif uyku apne sendromu ağız içi araç tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2): 307-316.
67. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical Guideline fort he Evaluation, Management, and Long-term Care of Obstructive Sleep Apne in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009 ; 5 : 263.
68. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50.

69. DaBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 87-91.
70. Brownell LG, West P, Sweatman P. Protriptyline i obstructive sleep apnea: a double blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037-1042.
71. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-422.
72. Meigs JB, Nathan DM, Wilson PW, Cupples LA, Singer DE. Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance: the Framingham Offspring Study. *Ann Intern Med*. 1998;128:524-533.
73. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European prospective investigation of cancer and nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*. 2001;322:15-32218.
74. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005; 149 (1): 33-45.
75. Gavin JR III, Alberti KGMM, Davidson MB, et al. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197
76. WHO Consultation Group. Definition, diagnosis and classification of Diabetes mellitus and its complications, 2nd ed. Part1: Diagnosis and classification of Diabetes mellitus WHO/NCD/NCS/99. Geneva: World Health Organisation 1999:1-59
77. Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of Diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1108-1112
78. de Vegt F, Dekker JM, Jager A, et al. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population: The Hoorn Study. *JAMA* 2001;285:2109-2113
79. Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention . *Diabet Med*. 2002;19:708-723

80. The DECODE study group. Age-and sex-specific prevalences of Diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61-69.
81. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
82. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of metabolic syndrome with history of the myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-46.
83. Haffner SM, D'Agostino Jr R, Mykkanen L, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 1999;22:562-68.
84. Kalyoncu U, Gurlek A. Lipoproteinlerin yapısı, ölçümleri ve fonksiyonları. Türk kardioloji seminerleri, 2003, cilt 3, sayı 5, sayfa 506-511
85. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503
86. Crawford MH, DiMarco JP. Kardiyak Riskin Değerlendirilmesi. *Crawford Kardiyoloji* 2003;3.1-5.
87. Yıldırım S, Dsgor A.: Tiroid fonksiyon testleri. Dsgor A (ed). *Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. Avrupa Tıp Kitapcılık. İstanbul.2000; bolum:3: 139-152*
88. Singer A.P. : Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. *Thyroid Disease:Second Edition. Lippincott Raven. Philadelphia. 1997;4:41-52*
89. Güven SF. Obstruktif uyku apne sendromunun sonuçları. *Uyku Bozuklukları Torax Derneği Okulu Merkezi Kursları* 2002, Ankara
90. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugerasi E. Continuous recording of pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir.* 1972; 8:1159-1172.
91. Guilleminault C, Connaly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian K. Cyclic variation of heart rate in sleep apne syndrome. *Lancet* 1984; 1:126-131.
92. Podszus T, Mayer J, Penzel T, Peter JH, Von Wichert P. Nocturnal hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Respir Dis.* 1986; 69:435-442.

93. Hedner J, Wilcox I, Sullivan CE. Speculations on the interaction between vascular disease and obstructive sleep apnea. Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing*. Newyork, Marcel Decker, 1994; pp 823-846.
94. Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CE, eds. *Sleep and Breathing*. Newyork, Marcel Decker, 1994; pp:221-239.
95. Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Phsiol* 1983; 55:1718-1724.
96. Peker Y., Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular morbidity, in *Pulmonary Medicine*. 2000, Goteberg University: Goteberg. 13-45.
97. Hedner J, Darbo B, Ejnell H, Carlson J, Caidal K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8:222-229.
98. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG., Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103:1763-1768.
99. Çiftçi B. Obstruktif Uyku Apne Sendromunun Sonuçları. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.
100. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Obstruktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53(3): 299-306.
101. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-210.
102. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1490-1496.
103. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM; Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.

104. Lattimore JL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(9):1429-1437
105. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Hutere N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens* 2005; 18:594-6.
106. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124:594-601.
107. Mansfield D, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea, congestive heart failure and cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005;14:2-7.
108. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10:2079-2083.
109. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J* 1999; 14:179-184.
110. Gröndal S; Hamberger B, Adrenal Physiology. In: Clark, O. H.; Duh, Q. eds. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1997:461-465.
111. Young J B; Landsberg L, Catecholamines and the Adrenal Medulla. In: Wilson, J. D.; Foster, D. W.; Kronenberg, H. M.; Larsen, P. R. eds. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1998:665-728.
112. Adrian Covic, Paul Gusbeth-Tatomir, David J.A. Goldsmith. Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *Am J Kid Dis* 45: 965–77, 2005.
113. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38: 938–42, 2001.
114. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32 (suppl 3): 112–19, 1998.
115. Nitta K, Akiba T, Uchida K, Otsubo S, Otsubo Y, Takei T, Ogawa T, Yumura W, Kabaya T, Nihei H. Left ventricular hypertrophy is associated with arterial stiffness and vascular calcification in hemodialysis patients. *Hypertens Res* 27: 47–52, 2004.

116. Dolan E, Li Y, Thijs L, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E, Stanton A. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Press Monit* 11: 103–5, 2006.
117. Li Y, Dolan E, Wang JG, Thijs L, Zhu DL, Staessen JA, O'Brien E, , Stanton A. Ambulatory arterial stiffness index: determinants and outcome. *Blood Press Monit* 11: 107–10, 2006.
118. London GM, Blacher J, Pannier B Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 38: 434–38, 2001.
119. Edlund Matthew, McNamara Eileen, Millmann Richard. Sleep apnea and panic attacks. *Comprehensive Psychiatry* 1991; 32: 130-2.
120. Franklin Karl A, Nilsson Johan B, Sahlin Carin, Nslund Ulf. Sleep apnea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-7.
121. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Assosiation of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336:261-264.
122. Köktürk O. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları. *Tüberkuloz ve Toraks* 2000;48:273-89.
123. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-9.
124. Elmasry A, Lindberg E, Hedner J. Obstructive sleep apnea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. doi: 10.1183/09031936.02.00106402 *ERJ* March 1, 2002 vol. 19 no. 3 511-7
125. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity and healt risk. *Arc Intern Med* 2000; 160: 898-904.
126. Kırıçoğlu C, Köktürk O. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Obezitenin Etkileri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı* 2002; TP-058.
127. Ip MS, Lam B, Ng MM, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165; 670-6.
128. Stradling JR, Pepperell JC, Davies RJ. Sleep apnoea and hypertension: proof at last ? *Thorax* 2001;56:ii45-ii49
129. Shiner RJ, Carroll N, Sawicka EH.at al. Role of nocturnal hypoxaemia in the genesis of systemic hypertension. *Cardiology* 1990;77,25-29

130. Horner, RL, Brooks, D, Kozar, LF, et al Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 1995;79,151-162.
131. Somers, VK, Zavala, DC, Mark, AL, et al Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67,2101-2106.
132. Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP, et al Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96,1897-1904
133. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014 Apr 1;124(4):1454-7.
134. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006;24:205-8.
135. Vardhan Vasu, Shanmuganandan K. Hypertension and catecholamine levels in sleep apnoea *Med J Armed Forces India*. Jan 2012; 68(1): 33–38. Published online Jan 18, 2012.
136. **Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW.** The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Respiration**. 2010;79(5):363-9.
137. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications *ERJ* February 1, 1995 **vol. 8 no. 2** 222-229
138. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, Ip MS, Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung.*, 2009 Sep-Oct;187(5):291-8.
139. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR, Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Nov 1;178(9):984-8.
140. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ, Riha RL. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep Med*. 2013 May;14(5):428-32.
141. Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Effects of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea

- syndrome and arterial stiffness in patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2013 Nov 25;20(11):807-20. Epub 2013 Jul 25.
142. Kyllintireas I, Craig S, Nethononda R, Kohler M, Francis J, Choudhury R, Stradling J, Neubauer S. Atherosclerosis and arterial stiffness in obstructive sleep apnea- a cardiovascular magnetic resonance study. *Atherosclerosis*. 2012 Jun;222(2):483-9.
 143. Buerk DG, Lahiri S, Chugh D, et al. Electrochemical detection of rapid DA release kinetics during hypoxia in perfused-superfused cat CB. *J Appl Physiol* 1995;78,830-837.
 144. Donnelly, DF Electrochemical detection of catecholamine release from rat carotid body in vitro. *J Appl Physiol* 1993;74,2330-2337
 145. Francisco García-Río, PhD; Miguel A. Racionero, PhD; Jose M. Pino, PhD; Isabel Martínez, MD; Fernando Ortuño, MD; Carlos Villasante, MD; Jose Villamor, PhD Sleep Apnea and Hypertension: The Role of Peripheral Chemoreceptors and the Sympathetic System. *Chest*. 2000;117(5):1417-1425.
 146. Fletcher, EC, Miller, J, Schaaf, JW, et al Urinary catecholamines before and after tracheostomy in OSA and hypertension. *Sleep* 1987;10,35-44
 147. Carlson, JT, Hedner, J, Elam, M, et al Augmented resting sympathetic tone in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993;103,1763-1768
 148. Marrone O, Riccobono L., Salvaggio, A et al. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1993;103(3):722-727.

