

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA POLİNÖROPATİ VE DİSOTONOMİ
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

DR.AHMET TURAN EVLİCE

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA POLİNÖROPATİ VE DİSOTONOMİ
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.AHMET TURAN EVLİCE

TEZ DANIŞMANI: DOÇ.DR.İBRAHİM ÖZTURA

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	
GRAFİK LİSTESİ.....	
ŞEKİL VE RESİM LİSTESİ.....	
KISALTMALAR.....	
ÖNSÖZ.....	
1.ÖZET.....	
2.SUMMARY.....	
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	
4.GENEL BİLGİLER.....	
4.1. Uyku Fizyolojisi	
4.2. Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	
4.2.1. OUAS Tanımı ve Tarihçesi	
4.2.2. OUAS Fizyopatolojisi	
4.2.3. OUAS Risk Faktörleri	
4.2.3.1. Genel Faktörler	
4.2.3.2. OUAS Anatomik Risk Faktörleri	
4.2.3.3. Alkol ve Sigara	
4.2.4.OUAS'nda Prognoz	
4.2.5. OUAS'nda Tanı	
4.2.5.1. Klinik Tanı	
4.2.5.2. Polisomnografi (PSG)	
4.2.5.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri	
4.2.6.OUAS'nda Tedavi	
4.3.Polinöropati	
4.3.1.Polinöropatilerde Laboratuvar İncelemeleri	
4.3.2.OUAS ve Polinöropati	
4.4.Otonom Sinir Sistemi	
4.4.1. OUAS ve Otonomik Disfonksiyon	
4.4.1.1.OUAS ve Kardiyovasküler Fonksiyon	

4.4.1.2. OUAS ve Sempatik Sinir Sistemi	
4.5. Otonomik Aktivitenin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi	
4.5.1. Kalp Hız Değişkenliği ve OUAS	
4.5.2. Kalp Hız Değişkenliği Tanımı ve Tarihçesi	
4.5.3. KHD (R-R Aralık Değişkenliği) Ölçümü	
4.5.4. Kalp Hız Değişkenliğini Etkileyen Durumlar	
4.5.5. Kalp Hızı Değişkenliği'nin Klinik Kullanımı	
4.5.6. OUAS ve Sempatik Deri Yanıtı	
4.5.7. Sempatik Deri Yanıtı Tanımı ve Tarihçesi	
4.5.8. SDY Latans ve Amplitüd Ölçümü	
4.5.9. SDY Dalga Formları	
4.5.10. SDY Değerlendirilmesi	
4.5.11. SDY Klinik Kullanımı	
4.6. Otonom Sinir Sistemi ve Gözyaşı	
4.6.1. Schirmer Testi	
4.6.2. OUAS ve Schirmer Testi	
5.GEREÇ VE YÖNTEM	
5.1. Hasta Seçimi	
5.2. Yöntem	
5.2.1.Polisomnografi	
5.2.2.ENMG Protokolü	
5.2.3. Sempatik Deri Yanıtı	
5.2.3 R-R Aralık Değişkenliği	
5.2.5. Schirmer Testi	
5.3. İstatistik Yöntemler	
6.BULGULAR.....	
7.TARTIŞMA	
8.SONUÇ ve ÖNERİLER.....	
9.KAYNAKLAR.....	

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanısı

Tablo 2 : Polisomnografi Parametreleri

Tablo 3 : Polinöropati Nedenleri

Tablo 4 : Çalışmaya Alınma Kriterleri

Tablo 5 : Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Tablo 6 : Kontrol Grubu Uyku Anketi

Tablo 7 : Demografik Verilerin, AHI ve MOS'un Karşılaştırılması

Tablo 8: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması

Tablo 9: Gruplar Arası SDY Değişkenlerinin Karşılaştırılması

Tablo 10: Kontrol grubuna göre SDY Latans ve Amplitüd Anormallikleri

Tablo 11: Gruplar Arası RRAD Karşılaştırılması

Tablo 12: Kontrol Grubuna göre RRAD ve SDY anormallikleri

Tablo 13: Schirmer Testi Ortalamalarının ve Anormallik Yüzdelерinin Karşılaştırılması

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Demografik Verilerin, AHI ve MOS'nun Karşılaştırılması

Grafik 2: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması

Grafik 3: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması

Grafik 4: Gruplar Arası SDY Amplitüdlerinin Karşılaştırılması

Grafik 5: Gruplar Arası SDY Latanslarının Karşılaştırılması

Grafik 6: Kontrol Grubuna göre SDY Latans ve Amplitüd Anormallikleri

Grafik 7: SDY Dalga Formlarının Karşılaştırılması

Grafik 8: Gruplar Arası İstirahat ve Derin RRAD Karşılaştırılması

Grafik 9: Gruplar Arası Valsalva ve Ayakta RRAD Karşılaştırılması

Grafik 10: Kontrol Grubuna göre RRAD ve SDY Anormallikleri

KISALTMALAR

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apne Hipopne İndeksi
Aİ	Apne İndeksi
ASDA	American Sleep Disorders Association
BKİ	Beden Kitle İndeksi
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ENMG	Elektronöromyografi
HRIV	Heart Rate Interval Variation
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHD	Kalp Hız Değişkenliği
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MOS	Minimal Oksijen Saturasyonu
Non-REM	Non-Rapid Eye Movements
PSG	Polisomnografi
REM	Rapid Eye Movements
RRAD	RR Aralık Değişkenliği
SDY	Sempatik Deri Yanıtı
SSR	Sympathetic Skin Response
SUAS	Santral Uyku Apne Sendromu
OSS	Otonom Sinir Sistemi
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome
OUAS	Obstruktif Uyku Apne Sendromu

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve ilgilerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Fethi İdiman, Prof.Dr.Egemen İdiman, Prof.Dr.Ahmet Genç, Prof.Dr.Kürşad Kutluk, Prof.Dr.Bariş Baklan, Prof.Dr.Raif Çakmur, Prof.Dr.Görsev Yener, Doç.Dr.Vesile Öztürk, Doç.Dr.Gülden Akdal, Doç.Dr.Serkan Özakbaş, Doç.Dr.İhsan Şengün, Doç.Dr.Beril Dönmez Çolakoğlu, Doç.Dr.İbrahim Öztura'ya teşekkür ederim.

Tez çalışmamın her aşamasında çok önemli ve değerli katkılarını gördüğüm tez danışmanım Doç.Dr.İbrahim Öztura'ya ayrıca teşekkür ederim.

Tezimin yürütülmesindeki katkılarından dolayı Uzm.Dr.Burcu Uğurel'e, uyku laboratuvarı sorumlu teknisyeni İlkay Alancı'ya ve nörofizyoloji laboratuvarı teknisyenlerine teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sırasında yaptığım anabilim dalı dışı rotasyonlarımda eğitimime sağladıkları katkı için dönemin Psikiyatri Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Tunç Alkın'ın şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı başkanı Prof.Dr.Eray Dirik'in şahsında tüm bilim dalı çalışanlarına, Dahiliye Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr.Hale Akpınar'ın şahsında tüm anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her zaman birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan ve uzman arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve bizlerle birlikte çalışan tüm anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Beni yetiştiren aileme sonsuz teşekkür ederim...

Dr.Ahmet Turan EVLİCE

1.ÖZET

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA POLİNÖROPATİ VE DİSOTONOMİ VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Dr.Ahmet Turan EVLİCE

Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı

Amaç: Bu çalışmanın amacı obstruktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında polinöropati ve otonomik disfonksiyon varlığının araştırılması ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkilerinin belirlenmesidir.

Metod: Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku ve Epilepsi Merkezi'ne Eylül 2008 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında başvuran, polisomnografisi çekilerek ağır OUAS tanısı konmuş 20 hasta, hafif - orta OUAS tanısı konmuş 20 hasta ve aynı yaş grubundaki 20 sağlıklı olgu (kontrol grubu) alınmıştır. Olgulara klasik elektronöromiyografi (ENMG) polinöropati protokolü, sağ üst ve sol alt ekstremiteden sempatik deri yanıtı (SDY) incelemesi, istirahat-derin solunumda-valsalva manevrasında-ayakta kalp hız değişkenliği (KHD) incelemesi ve Schirmer testi yapılmıştır.

Bulgular: Ağır OUAS ve hafif OUAS gruplarında kontrol grubuna göre sağ tibialis posterior motor sinir iletim hız ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı azalma ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre sempatik deri yanıtı amplitüd ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: OUAS'ın periferik nöropati oluşumuna neden olduğu ve otonomik disfonksiyon görülme riskinin OUAS şiddeti ile korele olarak arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: OUAS, polinöropati, otonomik disfonksiyon

2. SUMMARY

SEARCHING FOR THE EXISTENCE OF POLYNEUROPATHY AND DYSAUTONOMIA IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Dr.Ahmet Turan Evlice

Neurology Department of Dokuz Eylul University

Aim: The aim of our study is to search for the existence of polyneuropathy, dysautonomia and to identify the correlations of sickness level of patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS).

Method: The research is based on the real cases at Dokuz Eylul University of Medicine Sleep and Epilepsy Center, observed during October 2008-May 2009. The patients were selected by polysomnography samples based on 20 persons at same ages with following criteria; high leveled OUAS ($AHI \geq 30$), middle-low OUAS ($5 \leq AHI < 30$) and healthy participants. Classical ENMG protocol, right upper and left lower limb symphatic skin response (SSR) , stand by-deep breathing-valsava manoeuvre-stand up heart rate interval variation tests (HRIV) and Schirmer test were performed on these samples.

Results: High and middle-low leveled OSAS patients had a decrease in the average velocity of motor conduction in right tibialis posterior when compared to the control group. Besides we observed an increase in the average amplitud of symphatic skin responses in high leveled OSAS patients than control group. Results are statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: OSAS indicates a risk of possible peripheral neuropathy and autonomic dysfunction risk increases in positive correlation with level of OSAS.

Key Words: OSAS, polyneuropathy, autonomic dysfunction

3.GİRİŞ ve AMAC

Obstrüktif uyku apne sendromu; uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir klinik tablodur [1]. Erişkin yaştaki erkeklerin %1–4'ünde, kadınların %1-2'sinde OUAS görülmektedir [2]. En sık rastlanan gece semptomu horlama, gündüz semptomu aşırı uykululuk halidir [3]. OUAS, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır [4-7].

OUAS'nun arteriyel hipertansiyon, hiperkoagülabilité, azalmış serebral perfüzyon, ateroskleroz, kardiyak aritmi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik inme, aksonal periferik nöropati ve diabetes mellitus ile ilişkili olduğu bilinmektedir [8-12].

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne Otonom Sinir Sistemi (OSS) denmektedir. Otonom sinir sistemi kompleks nöral bağlantılarla internal fizyolojik hemostazı sağlar. Özellikle kardiyovasküler, termoregülatuar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol alır. Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'nun disotonomiye neden olduğu gösterilmiştir [13-16].

Otonom sinir sisteminin disfonksiyonunda ortaya çıkan klinik belirtiler ortostatik hipotansiyon, kalp atım intoleransı, terleme bozukluğu, konstipasyon, diare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, göz kuruluğu ve akomodasyon kaybıdır [16].

Günümüzde otonomik bozukluklar iki basit elektrofizyolojik metodla ölçülebilmektedir. Bunlar sempatik deri yanıtı (SDY) ve kalp hızı değişkenliğidir (KHD). SDY ve KHD, standart elektronöromyografi (ENMG) ekipmanı ile uygulanabilen noninvaziv testlerdir [17, 18]. Ayrıca otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için göz yaşının ölçüldüğü Schirmer testi farklı hastalıklarda kullanılmıştır [19-23].

Bu çalışmada OUAS olgularına ve sağlıklı kontrol grubuna, polinöropati varlığının araştırılması amacıyla, ENMG polinöropati protokolü, ayrıca otonomik disfonksiyon varlığının araştırılması amacıyla da SDY, KHD ve Schirmer testleri uygulanmıştır.

Bu çalışmanın amacı OUAS hastalarında polinöropatinin ve otonomik disfonksiyonun varlığının araştırılması ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkilerinin belirlenmesidir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Uyku Fizyolojisi

Yaşamımızın yaklaşık olarak 1/3'ü uykuda geçer. Uyku genel kanının aksine basit bir dinlenme değildir. Uyku; aktif, kompleks, organize, amacı tam olarak bilinmeyen esansiyel bir durumdur. Uykunun organizma için yaşamsal olduğu bilindiği halde, görevlerini tam olarak belirlemek henüz mümkün olmamıştır [8].

1968 yılında Rechtschaffen ve Kales'in başkanlığında 12 araştırmacı, uyku evrelerinin (standart terminoloji, teknik ve skorlama) el kitabını hazırlamışlardır. Temelde uyku evrelerinin skorlaması bu standartlara göre yapılırken 2007 yılından itibaren American Academy of Sleep Medicine (AASM)'nın önerdiği yeni skorlama kuralları uygulanmaya başlamıştır [24, 25].

Normal uykunun başlıca iki dönemi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku (non-REM) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu uykudur (REM). Bu dönemler gecede dört-altı kez tekrarlanır ve bir döngü yaklaşık 90 dakika sürer.

Non-REM (non-rapid eye movements) dönemi, uykunun %75-80'ini teşkil eder ve üç evreye ayrılır. Bu dönemde nöronal aktivite, beyin sıcaklığı ve metabolik hız düşer; sempatik aktivite, kan basıncı ve kalp hızı azalır, parasempatik aktivite artar, kas tonusu ve refleksler azalsa da normal sınırlar içinde kalır. Evre 1; uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir. Çok yüzeysel olup, toplam uykunun %2-5'ini oluşturur. Evre 2; toplam uyku süresinin %45-55'ini oluşturan, daha derin bir uyku evresidir. Kas tonusu azalmaya devam eder. Evre 3; kas tonusunun daha önceki evrelere göre daha da düştüğü, uykunun en derin safhası olarak kabul edilir. Evre 1 ve 2 yüzeysel uyku dönemidir. 2007 yılına kadar derin uyku dönemi Evre 3 ve 4 olarak adlandırılırken, 2007 yılında AASM'nin önerisiyle, uyku ve ilişkili olayların skorlaması değiştirilmiştir. Evre 3 ve 4 birleştirilerek Evre 3 olarak kabul edilmiştir. Evre 3 derin uyku dönemi olarak adlandırıp, yavaş dalgalı uyku adını da alır. Evre 3 toplam uykunun ancak %20-25'ini oluşturur, fakat en dinlendirici dönemdir [24, 26].

REM dönemine uykuya başladıktan 90 dakika sonra ulaşılır. REM süresi uyku ilerledikçe uzar. Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. Polisomnografide göz küresi kanallarında hızlı göz hareketleri yazdırılır, EEG'de düşük voltajlı hızlı aktivite

gözlenir. REM döneminde uykuda görülen rüyalar hatırlanır. Bu dönem 90 dakikada bir 5-30 dakikalık süreler halinde ortaya çıkar, tüm vücutta kas tonusu azalır, kalp atımları ve solunum düzensizleşir [8, 24, 26].

4.2 Obstruktif Uyku Apne Sendromu

4.2.1. OUAS Tanımı ve Tarihçesi

Uyku apnesi sendromu, uyku sırasında solunumun durması nedeniyle takiben gelişen kan oksijen saturasyonunda düşme sonrasında oluşan uyanıklık reaksiyonu ve solunumun düzelmesi ile karakterize ataklarla seyreden ve bu durumun neden olduğu bir takım sistemik rahatsızlıklar içeren bir sendromdur.

Uykuda solunum durmasının tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Yunan mitolojisine göre nehir tanrıçasının kızı olan Ondine, sevgilisine kızarak uykuda ölmesi için bedduada bulunmuştur. Bu nedenle uyku apnesi tıp literatüründe “Ondine Curse” olarak da bilinmektedir. Büyük İskender döneminde (M.Ö. 360) Karadeniz Ereğlisi’nde yaşayan Dionysius’un uyku apnesinin tüm belirtilerini taşıdığı tarih kitaplarında yazmaktadır. Ondokuzuncu yüzyılın başlarında yaşamış olan Charles Dickens, uyku apnesini en iyi tarif eden İngiliz yazarıdır. Dickens’ın “Posthumous Papers of the Picwick Club” adlı kitabındaki kırmızı yanaklı Joe karakteri uyku apnesi sendromunun tüm özelliklerini taşımaktadır. Burwell ve ark. 1956 yılında şişmanlıkla birlikte olan hiperventilasyonu “Pickwickian Sendromu” diye adlandırmışlardır. Gastaut tarafından ilk kez 1965 yılında polisomnografik çalışmalar yapılmıştır [27, 28].

1991 yılında American Sleep Disorders Association (ASDA) yeni adıyla American Academy of Sleep Medicine (AASM), Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasını (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) oluşturmuştur. Bu sınıflama 84 uyku bozukluğunu içermekte ve temelde dört ana başlık altında toplanmaktadır. Bunlar; dissomniler, parasomniler, medikal/psikiyatrik uyku bozuklukları ve muhtemel uyku bozukluklarıdır [8]. 2005 yılında yeni bir sınıflama hazırlanarak, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması - 2 (International Classification of Sleep Disorders Version 2 – ICSD –2) adıyla yayınlanmıştır. Bu sınıflama 85 uyku bozukluğunu kapsamakta ve sekiz

ana gruptan oluşmaktadır. Bunlar aşağıdaki sekiz ana başlık altında incelenmişlerdir [29].

- 1- İnsomnialar
- 2- Uykuda solunum bozuklukları
- 3- Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
- 4- Sirkadyen ritm uyku bozuklukları
- 5- Parasomniler
- 6- Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7- İzole semptomlar, normal varyantları
- 8- Diğer uyku bozuklukları

Uyku apnesi, uykuda solunum bozuklukları ana grubu altında yer almaktadır. Uyku apnesinin en önemli özelliği, uyku sırasında, üst hava yolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Solunum, tamamen (apne) ya da kısmen (hipopne) engellenebilir. Erişkinlerde apne, solunumun en az 10 saniye süre ile tamamen kesilmesi; hipopne, solunumun en az 10 saniye süre ile %30 oranında azalması olarak tanımlanmıştır [8, 30].

Apnenin başlıca iki tipi vardır:

I.Tip: Obstrüktif Uyku Apnesi; uyku sırasında solunum çabasının sürmesine (abdominal ve torasik solunumun devam etmesi) karşın ağız ve burun seviyesinde hava akımının olmamasıdır. OUAS tanısı basitçe Tablo 1’de gösterilmiştir [31, 32].

II.Tip: Santral Uyku Apnesi; uyku sırasında hem solunum çabası hem de hava akımının olmamasıdır. Santral uyku apne sendromlu (SUAS) hastalar, apneik hastaların %5-10’unu oluşturmaktadır. SUAS tanısı koyabilmek için, polisomnografide saptanan apnelerin yarısından fazlası santral tipte olmalıdır [33].

Tablo 1 : Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanısı

(A veya B) +C :
A: Gündüz aşırı uyku hali
B: Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı:
- Uykuda boğulma hissi
- Uykuda tekrarlayan uyanma
- Gündüz yorgunluk hissi
- Konsantrasyon bozukluğu
C: Apne- Hipopne İndeksi (AHI) ≥ 5

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999

Ender görülen santral uyku apnesinin nedeni nörolojik bozukluklardır, daha sık görülen obstrüktif uyku apnesinin nedenleri ise periferiktir [33].

4.2.2 OUAS Fizyopatolojisi

Normal solunum fonksiyonunun sağlanabilmesi için üst havayolunun açık olması gerekmektedir. Kollabe olabilme özelliğine sahip üst havayolu yapıları, üst havayolunun daralması ve kapanması için potansiyel oluşturmaktadır. Üst havayolunda obstrüksiyon gelişmesi üç temel faktöre bağlıdır. Bunlar; faringeal kasların tonusu, inspirasyon esnasında oluşan negatif basınç ve üst havayolunun anatomisidir.

Üst havayolunun açıklığı; inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst havayolu dilatör kaslarının aktivitesi ile sağlanmaktadır. Soluk alma esnasında üst havayollarına ulaşan basınç kaslar tarafından karşılanmakta ve üst havayolunda bir çökme gerçekleşmemektedir. Eğer bu kasların aktivitesinde bir patoloji varsa kollaps sonucu apne gelişmektedir [32].

Burun ucu ve ağız içinden trakeaya kadar uzanan üst havayolunu daraltan her türlü patoloji (tonsiller hipertrofi, büyük uvula, dil kökünde hipertrofi, faringeal mukozada darlık oluşturan plikalar) inspirasyon için daha fazla negatif basınç oluşmasına neden olur. Bu durum da obstrüktif apneye neden olmaktadır.

Derin uykuya dalma ve kas tonusunun iyice azalması sonrasında, daralmış üst havayolundaki hızlanmış inspirasyon havası, havayolu çeperinde daha fazla negatif basınç oluşturmakta ve emme kuvveti oluşturmaktadır. Bu emme kuvveti, havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgedeki havayolu kollabe olmakta ve apne gelişmektedir. OUAS'lu hastalarda negatif basınca, uyanırken m.genioglossus ve m.tensor palatini kaslarının aktiviteleri ile karşı konulmaktadır. Uykuda kompensasyon kaybolmakta ve semptomlar açığa çıkmaktadır [32].

4.2.3 OUAS Risk Faktörleri:

4.2.3.1 Genel Faktörler

Yaş : OUAS, çocuklarda genellikle iki-altı yaşlar arasında gözlenir. Tonsillektomi yapılmış çocuklarda daha az görülür. 10-60 yaşları arasında ve yaş arttıkça OUAS görülme riski de artar. Her on yılda bir görülme sıklığında iki kat artış gözlenir. 60 yaşından sonra görülme sıklığında artış devam eder ancak OUAS kliniğinin şiddeti azalır [8, 10, 13, 34-37].

Cinsiyet: OUAS, premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir [38]. Erkeklerin farengeal anatomik yapıları ve havayolu morfolojileri (yağ dağılımı, kraniofasial boyutlar v.s) obstruksiyon oluşumuna daha yatkındır. Bunun nedeninin, erkeklik hormonunun tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonunun koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir [39].

Obezite: Obezite ile apne oluşumu arasında kesin bir ilişki vardır. Obezlerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkçığı birikimi fazlalaşmakta ve bu da obstruksiyon eğilimini artırmaktadır [40].

Genetik: OUAS'nun semptom ve laboratuvar bulguları, hastaların akrabalarında normal popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir. OUAS'nun bir çok konjenital hastalıkla bağlantısı olduğunu (Fragile X, Trisomi 21, Marfan Sendromu) gösteren çalışmalar mevcuttur [41-43].

İrk: Afrika-Amerikan ırksal kökenlilerde ve Asyalılarda OUAS görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur [37, 42, 44, 45].

4.2.3.2 OUAS Anatomik Risk Faktörleri

Üst hava yolu genişliğini azaltan tüm faktörler, OUAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına katkıda bulunur. Retrognati veya mikrognati gibi kraniofasyal anomaliler ve nazal septum deviyasyonu üst hava yolu geçişini daraltarak, uyku apnesine eğilim yaratır [46]. Obstrüksiyonun bir başka potansiyel nedeni de, yağ depolanması veya büyük tonsillere bağlı olarak üst solunum yolunda yumuşak doku kitlesinin normalden fazla olmasıdır [47]. Ayrıca sırtüstü pozisyonda uyumak, dil kökünün üst solunum yolunu tıkamasına yol açarak uyku apnesinin şiddetini artırabilir [48]. Akromegali ve hipotiroidizm gibi hastalıklar da üst hava yolu pasajını daraltarak uyku apne sendromuna yol açabilir [49, 50].

4.2.3.3. Alkol ve Sigara:

Alkolün, farinksin dilatatör kas aktivitesini bozduğu ve apnelere uyanıklık reaksiyonu cevabını azalttığı için, OUAS'nun şiddetini arttırdığı gösterilmiştir [2]. Aynı çalışmada, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir.

Stradling ve Crosby, sigara ve OUAS arasında bir ilişki gösteremezken, Wisconsin uyku kohort çalışmasında ise bağımsız bir ilişki saptamıştır [1, 2].

4.2.4.OUAS'ta Prognoz

OUAS şiddetli olduğunda, morbidite ve mortalite riskini arttırmaktadır [42]. Genel olarak bu durumun apne-hipopne oluşumu sırasında gelişen asfiksi ve uyanıklık reaksiyonlarının bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Özellikle uykunun REM döneminde meydana gelen kardiyak aritmiler, geçici pulmoner arter basınç değişiklikleri ve apne sonrası hipoksemilerle hasta kaybedilmektedir. Hipertansiyona bağlı gelişen kardiyak ve serebral nedenlerden de ani ölümler görülebilmektedir. OUAS hastalarının yaptıkları trafik ve iş kazaları da mortaliteyi artıran bir başka nedendir [51-53] .

4.2.5. OUAS'da Tanı

Klinik tabloyu OUAS olarak isimlendirebilmek için, semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularıda gerekmektedir. Tanıda kullanılan altın standart yöntem polisomnografidir. Apne-hipopne indeksinde (AHI) 5/saat ve üzeri değerler, OUAS için sınır olarak kabul edilmiş, fakat bunun gündüz semptomları ve hastalığın uzun dönem komplikasyonları ile korelasyonunun yeterlilik gösterdiği henüz tam olarak kesinleşmemiştir [54].

OUAS için tanı yöntemleri kısaca şu şekilde sınıflandırılmaktadır:

- 1- Klinik tanı
- 2- Polisomnografi
- 3- Yardımcı tanı yöntemleri

4.2.5.1 Klinik Tanı

Majör semptomlar:

Horlama: Horlama şikayeti olan hastaların %35'inde obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) saptanmaktadır. OUAS'lu hastaların ise %70-95'inde horlama görülmektedir.

Tanımlı apne: OUAS'lu hastalar kimi zaman apnelerini fark edemeyebilir, bu durum yakındaki bir kişi çoğunlukla eşleri tarafından fark edilebilir.

Gündüz aşırı uyku hali (GAUH): Uyku sırasında tekrarlayan apneler sonucunda hastanın sık sık uykusu bölünmekte, hasta gecenin büyük bölümünü yüzeysel uykuda geçirmekte ve derin uykuya dalamamaktadır. Bunların sonucunda da hasta ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmektedir. GAUH, OUAS haricinde bir çok akut ve kronik hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle spesifitesi düşük bir semptomdur, fakat özellikle ağır OUAS'lu hastaları belirlemede değerli bir tanı yöntemidir. GAUH'nin belirlenmesi için en sık kullanılan yöntem Epworth Skalası'dır. Hastaların belli durumlardaki (ör. otururken, toplantıda, araba kullanırken) uykuya dalma olasılıklarının sorgulandığı subjektif bir değerlendirme yöntemidir. 0-3 arası skorlama yapılarak elde edilen rakamlar toplanır. 10 puan ve üzeri sonuçlar pozitif kabul edilir [8, 33, 37].

Diğer semptomlar:

OUAS'nda unutkanlık, dikkat dağınıklığı, kişilik bozuklukları, anksiyete, depresyon, nokturnal aritmiler, gastroözefagial reflü, noktüri, impotans, erektil disfonksiyon, ağız kuruluğu, gece terlemesi, nokturnal öksürük gözlenebilir [8, 33, 55].

Fizik Muayene:

Fizik muayene bulguları arasında kesin tanı koydurucu bir bulgu olmasa da, ilişkili risk faktörlerinin ve hastalıkların belirlenmesinde yeri bulunmaktadır. Olguların multidisipliner yaklaşımla Nöroloji, Göğüs hastalıkları, Kulak-Burun-Boğaz, Kardiyoloji, Endokrinoloji, Psikiyatri ve Diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi, gerek tanı gerekse tedavi aşamasında önemli bir katkı sağlamaktadır.

Kulak-Burun-Boğaz muayenesi sonucunda, üst havayoluna ait OUAS'luları ilgilendiren bir takım bulgulara rastlanabilir. Bunlar; artmış orofarengeal doku, uzun ve gevşek yumuşak damak, düşük palatal ark, büyük dil, hipertrofik tonsil, kalınlaşmış lateral farengeal bantlar, deviye nazal septum olarak sayılabilir. Kardiyovasküler sistem muayenesi sonucunda, hipertansiyon, aritmi gibi bulgular saptanabilir [8, 33, 56].

4.2.5.2. Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısına ulaşmada altın standart yöntem Polisomnografi'dir (PSG). Bu yöntem, uyku apnesi şüphesiyle gelen hastalarda; hastalığın olup olmadığı, uyku apnesi sendromu var ise, hastalığın tipi ve ciddiyeti hakkında bilgi vermektedir.

PSG; uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuvar, kardiyovasküler, diğer fiziksel ve fizyolojik parametrelerin, genellikle tüm gece boyunca, belli periyotla, eş zamanlı ve sürekli kaydedilmesi işlemidir.

PSG ile uyku evrelerinin yanısıra, birçok fizyolojik parametre, çeşitli organların fonksiyonları, uyku ve uyanıklık esnasındaki etkileşimleri detaylı bir şekilde incelenebilmektedir [37].

Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2'de gösterilmiştir [24]. Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG'de en az iki EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve EMG kanallarına ihtiyaç vardır. Bu kanallar hastanın uyuyup

uyumadığının, uyuyorsa uykunun hangi evresinde olduğunun değerlendirilmesinde kullanılır [24] .

Tablo 2: Polisomnografi Parametreleri

1- Elektroensefalografi (EEG)
2- Elektrookülografi (EOG)
3- Elektromiyografi (EMG- submentalis)
4- Oronazal Hava Akımı (Flow-meter)
5- Torakoabdominal Hareketler
6- Oksijen Satürasyonu
7- Elektrokardiyografi (EKG)
8- Elektromiyografi (EMG-tibialis)
9- Vücut Pozisyonu

Polisomnografi ile, oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler ve oksijen satürasyonu ile hastanın solunumu değerlendirilir. Bu parametrelerle, apnenin varlığı, tipi (obstrüktif/santral), apne süresi değerlendirilir. Bunun saptanmasıyla hastanın apne-hipopne indeksi (AHİ), dolayısıyla hastalığın ciddiyeti belirlenir [24]. Polisomnografik çalışma sonucu uykudaki apne ve hipopnelerin sayılarının toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesiyle elde edilen değere apne hipopne indeksi adı verilir. OUAS'nun derecelendirilmesi, PSG sonucunda saptanan AHİ değerine göre yapılmaktadır. Bu derecelendirme tedavi yaklaşımı için oldukça önemlidir [24]. AHİ'ye göre OUAS sınıflandırması şu şekildedir:

- AHİ < 5 : Basit horlama
- 5 ≤ AHİ < 15 : Hafif OUAS
- 15 ≤ AHİ < 30 : Orta OUAS
- AHİ ≥ 30 : Ağır OUAS

PSG esnasında hastanın vücut pozisyonunun gözlemlenmesi, hastaya önerilebilecek pozisyonel tedavi açısından önemlidir. Vücut pozisyonlarından özellikle supin pozisyon hastaların çoğunda, apne atakları ve desatürasyon derecesini artırır.

PSG'de EKG ile kalp ritmi ve hızı gözlemlenir. Ritm bozuklukları ve bunun solunum fizyolojisi ile ilişkisi değerlendirilir. Apne sırasında bradikardi, uyanmada ise taşikardi görülebilir.

Anterior tibial kas ENMG'si, periyodik bacak hareketlerinin incelenerek huzursuz bacak sendromunun belirlenmesinde önemlidir [24].

Standart parametreler dışında, horlama seslerinin kaydı, intraplevral basınç, pulmoner arter basıncı, arteriyel kan gazı değerleri isteğe bağlı olarak ölçülebilmektedir .

PSG kaydının analizi yapılırken, öncelikle AASM kriterlerine göre hastanın uykusu, ardından hastanın solunumsal skorlaması, arousal skorlaması, uykudaki bacak hareketleri ve diğer patolojileri skorlanır [24].

OUAS için karakteristik PSG bulgularını aşağıdaki şekilde sıralayabiliriz:

- 1- Yüzeysel uyku süresinde (Non-REM Evre 1, 2) artış, derin uyku (Non-REM Evre 3) ve REM uyku süresinde azalma gözlenmektedir.
- 2- Sık tekrarlayan apneler (%80'den fazlası obstruktif tip), hipopneler ve uyanma reaksiyonları gözlenmektedir.
- 3- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenmektedir.
- 4- Genellikle REM uykusunda ve supin pozisyonda, apnelerin sıklığı, süresi, oksijen desatürasyonunun derecesi ve süresinde artış gözlenmektedir.
- 5- Apne esnasında tipik olarak paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenmektedir.
- 6- Apne esnasında bradikardi, sonrasında ise taşikardi ve aritmiler görülebilmektedir.
- 7- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama sesi duyulmaktadır.

4.2.5.3 Yardımcı Tanı Yöntemleri

Uyku apne sendromunun tanısı için altın standart yöntem PSG'dir. Fakat uzman ekip gerektirmesi, pahalı olması, zaman alıcı olması, hem dünyada hem ülkemizde uyku çalışması yapılabilecek nitelikli uyku laboratuvarı sayısının yeterli olmaması sebebiyle,

kesin tanıya vardırmasa da yardımcı tanı yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Bu yöntemlerden faydalanarak PSG uygulanacak hasta seçimi yapılabilmektedir. Yardımcı tanı yöntemleri olarak akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, nazofarengolarenoskopi, kan tetkikleri, idrar tetkikleri, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları incelemesi sayılabilir [8, 37, 56-60].

4.2.6.OUAS'nda Tedavi

Birçok çalışmada, klinik OUAS'nun tedavisi konusunda çeşitli alternatifler tartışılmıştır. Bu tedavi alternatifleri arasında; zayıflama, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, ağız içi aygıt, nazal CPAP (continuous positive airway pressure)ve cerrahi tedavi yer almaktadır [61, 62]. OUAS'lu hastalarda zayıflama ile AHİ'de azalma ve uyku kalitesinde düzelme görülür. Buna ek olarak sırtüstü pozisyonda uyumanın engellenmesiyle pozisyona bağımlı hafif OUAS'lularda, uykudaki solunum bozukluklarının düzeldiği görülmüştür. Bugüne dek, OUAS'nun tedavisinde kabul görmüş bir farmakolojik ajan yoktur. Pozitif hava yolu basıncı son iki dekadadır uyku apnesinin seçkin tedavisidir. Pozitif hava yolu basıncı tedavisinin etki mekanizmasına dair en çok kabul gören teori, pozitif basıncın bir tür stent gibi üst hava yolu kollapsını engellediği ve açıklığı devam ettirerek apneleri önlediği yönündeki görüştür. Bu teori ilk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının çalışmasıyla ortaya atılmıştır [63]. Bazı araştırmacılar CPAP'ın akciğer volumünde artışa yol açtığını bunun da üst hava yolunu stabilize edici etkisini arttırdığına dikkat çekmişlerdir [64]. AHİ 5'in üzerinde olan tüm semptomatik uyku apne hastalarına CPAP önerilmekle birlikte [65]; Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi AHİ 20'nin üzerinde olan tüm hastaların ya da AHİ 10'un üzerinde olan semptomatik hastalarda CPAP kullanımını önermektedir [66]. Bu yöntemler orta ve şiddetli uyku apne hastalarında gün içi uykululuğun hem objektif hem de subjektif ölçütlerinde düzelme sağlanır [67].

Uyku apne sendromuyla pek çok kardiyovasküler hastalık arasındaki yakın ilişki çok sayıda çalışmayla ortaya konmuştur. Hipertansif uyku apne hastalarında CPAP kullanımı hem nokturnal hem de gün içi kan basıncını düşürür [68]. CPAP'ın uyku apnelilerde kardiyovasküler sistem üzerindeki olumsuz etkileri nasıl bertaraf ettiğine dair

mekanizma açık değildir. Ancak sempatik tonusu azaltıcı etkisinin en önemli role sahip olduğu yönündeki bilgi çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir [69, 70]. Uzun süreli CPAP tedavisi uyku apne hastalarında diurnal sempatik tonusu anlamlı ölçüde azaltır [8, 71, 72].

4.3.Polinöropati

Motor üniten periferik uzantısını yapan motor nöron aksonları, spinal ganglion hücrelerinin çevreden gelen aksonları ve çevresel efferent sempatik sinir lifleri, periferik sinir dediğimiz makro yapılar içerisinde hep birlikte uzanırlar. Bu lifler değişik nedenlere bağlı olarak hep birlikte ya da seçici olarak tutulabilirler. Tüm beden sinirleri az çok birlikte tutulmuş ise polinöropati terimi kullanılır. Bazen değişik ekstremitelerdeki iki ya da daha çok sinir asimetrik bir şekilde aynı etiyolojiye bağlı olarak tutulabilir, buna mononöritis multipleks denir [73].

Polinöropatilerde sadece motor aksonları içeren bir tutuluş söz konusu ise buna motor polinöropati denir. Eğer sadece duysal spinal ganglionlar ve çevresel aksonal uzantıları seçici olarak zedelenmişse bu kez duysal polinöropati olarak adlandırılır. Çok daha seyrek olarak çevresel otonomik efferent sinir lifleri selektif olarak tutulabilir. Bu durumda visseral organların sinirlerindeki tutuluşta tabloya eklenebilir ve ise otonomik polinöropati adını alır. Ancak çoğu kez tüm lifler birlikte tutulduğu için mikst polinöropati ya da sensorimotor polinöropati gibi adlar kullanılmaktadır. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa nöronopati, başlıca akson hasarına neden oluyorsa aksonopati ve sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa miyelinopati söz konusudur [73].

Polinöropatiler başlangıç ve gidişlerine göre sınıflandırılabilir. Polinöropati akut olarak başlayabilir, ağır ve ilerleyici klinik tablo gösterebilir. Bunlara akut polinöropati denir. Bunlara en iyi örnekler olarak Guillain Barre sendromu, bazı akut intoksikasyonlar, akut porfiria gösterilebilir. Subakut polinöropatiler ise o denli acil durum yaratmazlar, çoğunlukla motor ve hatta ondan daha fazla duysal sinirlerin tutuluşu ile birlikte. Diyabetik hastaların çoğunluğunda bu tipte polinöropati gözlenir. Daha seyrek olarak bazı polinöropatiler dalgalı gidiş gösterirler. Hastalık dalgalanması çok uzun bir zaman

dilimi içine yayılmış olabilir. Buna örnek olarak kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler gösterilebilir [73].

Polinöropatilerde klinik tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir. Bir hastada temel olarak amaçlanan, tedavisi olanaklı olan bir polinöropatinin belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra klinik ve laboratuvar verilerine dayanarak nedenin araştırılmasına yönelik bir analiz yapılması gerekir. Başlıca polinöropati nedenleri edinsel ve herediter olmak üzere ikiye ayrılırlar, bunlar aşağıda Tablo 3’de belirtilmiştir [74];

Tablo 3: Polinöropati Nedenleri

1.Edinsel 1a.Metabolik bozukluklar Diabetes mellitus Böbrek yetersizliğine bağlı nöropatiler Vitamin eksiklikleri Primer amiloidoz 1b.İmmün bozukluğa bağlı polinöropatiler Gullain-Barre sendromu Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) Vaskülitler 1c.İnfeksiyona bağlı olanlar Herpes zoster Lepra Lyme HIV Sarkoidoz	1d.Kanserle ilişkili Lenfoma Myeloma Paraneoplastik subakut duysal nöronopati 1e.İlaçlar ve toksinler Kemoterapiye bağlı Ağır metaller ve endüstriyel toksinler 1f.Mekanik/kompresif Radikülopati Mononöropati 1g.Etyolojisi bilinmeyen 2.Herediter Ailesel duysal-motor nöropati Herediter basınca duyarlı nöropati Ailesel brakial pleksopati Ailesel amiloidoz Porfiri
---	--

4.3.1.Polinöropatilerde Laboratuar İncelemeleri

Laboratuar incelemeleri; polinöropatili bir hastanın incelenmesinde geniş çaplı laboratuar incelemeleri yapılmalıdır. Bunlar kan ve idrar tetkikleri, radyolojik tetkikler, lomber ponksiyon, sinir biyopsisi ve elektrofizyolojik testler olarak sayılabilir.

ENMG; hastaların değerlendirilmesinde en önemli objektif yöntemlerden biridir. Bu yöntem klinik tanının doğrulanmasında, karakteristik elektrofizyolojik değişikliklerin tanımlanmasında, hastalığın progresyonunun ya da remisyonunun izlenmesinde ve asemptomatik vakaların saptanmasında önemlidir [75]. Bu test yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak, böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olmaktadır [76, 77].

ENMG incelemesi özellikle sinir ileti hızlarının ölçümü hakkında bilgi verir. Standart bir değerlendirmede median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal motor latansı, ileti hızı, amplitüdü; ulnar, median ve sural sinirlerin afferent liflerinin duysal latansı, ileti hızı ve amplitüdü değerlendirilir.

4.3.2.OUAS ve Polinöropati

Obstrüktif uyku apne sendromunda uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları sonucunda tekrarlayan oksijen desaturasyonları meydana gelmektedir. KOAH'daki gibi kronik hipokseminin mevcut olduğu hastalıklarda kronik hipokseminin periferik nöropatiye neden olduğu bilinmekle birlikte tekrarlayan hipoksilerin periferik sinir sistemi üzerine etkisi konusunda klasik kabul yoktur [78]. Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'ın diğer nedenlerden bağımsız olarak tekrarlayan hipoksiye bağlı bir polinöropati nedeni olduğunu ileri süren araştırmalar yayınlanmıştır [10-12].

4.4.Otonom Sinir Sistemi

Sinir sisteminin, vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne Otonom Sinir Sistemi (OSS) denmektedir. Otonom sinir sistemi kompleks nöral bağlantılarla kardiovasküler, termoregülatuar, gastrointestinal, genitoüriner, ekzokrin ve pupiller fonksiyonlarda rol alır [16, 79].

OSS, başlıca medulla spinalis, beyin sapı ve hipotalamusta bulunan merkezlerce aktive edilir. Sempatik sistem spinal kordun torakolomber bölgesi, prevertebral ve paravertebral ganglion sinapslarından oluşur. Parasempatik sistem 3., 7., 9., 10. kranial sinirler ve sakral spinal köklerden meydana gelir.

Otonom sinir sisteminin disfonksiyonunda ortaya çıkan belirtiler ortostatik hipotansiyon, kalp atım intoleransı, terleme bozukluğu, konstipasyon, diare, inkontinans, seksüel disfonksiyon, göz kuruluğu, akomodasyon kaybı, pupiller düzensizlik olarak sayılabilir [16, 79].

Disotonomiye neden olan nedenler arasında Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıklar, travma, vasküler hastalıklar, neoplastik hastalıklar, metabolik hastalıklar, multipl skleroz sayılabilir. Ayrıca diabetes mellitus, Guillain-Barre sendromu, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu, lepra hastalığı, akut idiyopatik disotonomi, amiloidoz, porfiriya, üremi, alkolizm, Fabry hastalığı, myastenik sendrom ve botulizm disotonomi nedenleri arasındadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'nun disotonomiye neden olduğu gösterilmiştir [14, 79, 80].

4.4.1 OUAS ve Otonomik Disfonksiyon

4.4.1.1. OUAS ve Kardiyovasküler Fonksiyon

Uyku apnesi, uyku ve uyanıklıkta kronik kardiyovasküler otonom bozukluklara yol açar. Sempatik sistem aktivitesinde artış, barorefleks duyarlılıkta azalma, kalp hızı değişkenliğinde azalma ve kan basıncı değişkenliğinde artma bu kronik sonuçlardan bazılarıdır [81-83].

4.4.1.2 OUAS ve Sempatik Sinir Sistemi

Uyku apne hastalarında persistan sempatik aktivasyonun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşın hipoksinin rolünü destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Aynı zamanda üriner epinefrin düzeyleri, nokturnal minimal oksijen satürasyonu değeriyle ters orantılıdır [84]. Ayrıca kısa süreli, devamlı ya da aralıklı hipoksi ve hiperkapninin yarattığı sempatik deşarj, kan gazı değişikliğinin sonlanmasını takiben 20 dakika kadar devam eder [85, 86].

4.5. Otonomik Aktivitenin Kantitatif Olarak Değerlendirilmesi

Son 20 senede otonom sinir sistemi ile, ani kardiyak ölüm dahil, kardiyovasküler mortalite arasında belirgin bir ilişki tanımlanmıştır. Ayrıca ölümcül aritmilere yatkınlık ile artmış sempatik ya da azalmış vagal aktivite arasında bir ilişki olduğuna dair deneysel kanıtlar, otonomik aktivitenin kantitatif göstergelerinin geliştirilmesini cesaretlendirmiştir. Kalp hızı değişkenliği (KHD) ve sempatik deri yanıtı (SDY) bu göstergeler arasında en çok ümit verenlerden ikisidir. KHD ve SDY, düşük maliyet ve kolay uygulanabilirliği ile otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır [87, 88].

4.5.1 Kalp Hızı Değişkenliği ve OUAS

OUAS ile kardiyak aritmiler arasındaki ilişki 1977 yılından bu yana yapılan çalışmalarla incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda, holter ile elektrokardiyografik incelemeler sırasında uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında ciddi kalp ritm bozuklukları olduğu görülmüştür [89-91].

Obstrüktif uyku apne sendromunda, tekrarlayıcı apne ve hipopnelerin kalp hızının periyodik değişkenliği üzerine etkileri uzun zamandır dikkat çekmektedir. Bu noktada, KHD'nin otonomik sinir sisteminin etkilerini izleme olanağı sağlayışı ile OUAS olan olgularda kullanımı gündeme gelmiştir [92-96].

4.5.2 Kalp Hızı Değişkenliği Tanımı ve Tarihçesi

Ardışık kardiyak siklulardaki osilasyonu tarif etmek için siklus uzunluğu değişkenliği, kalp periyodu değişkenliği, RR aralık değişkenliği (RRAD), RR mesafesi takogramı gibi başka terimler literatürde kullanılmıştır. Bunlar analiz edilenin kalp hızının kendisi değil, ardışık atımlar arasındaki mesafe olduğu gerçeğini daha uygun şekilde vurgulamaktadır. Ancak Kalp Hızı Değişkenliği hem anlık kalp hızı hem de RR mesafelerindeki değişimleri tanımlamak için geleneksel olarak kabul edilmiş bir terim haline gelmiştir [87].

Kalp hızı değişkenliği ilk defa 1965 yılında Hon ve Lee tarafından, kalbin hızı değişmeksizin atımlar arası mesafedeki değişimlerin izlenmesi ile fetal distress

değerlendirmesinde klinik uygulamaya sokulmuştur [90]. 1970'lerde Ewing ve arkadaşları diyabetik hastalarda otonomik nöropatiyi tespit edebilmek için KHD'ni kullandılar [97]. KHD, son dönem çalışmalarda ise normal bireylerde uyku fizyolojisinin incelenmesinde kullanılmaya başlanmıştır [98, 99].

Bir ENMG laboratuvarında ENMG aygıtını kullanarak, belki de yapılabilecek tek kardiovasküler test, kalp hızı değişkenliğinin ölçülebilmesidir. Daha özel terim ile buna R-R-aralık değişkenliği adını veriyoruz. Bunun kardiyak sempatik ve parasempatik innervasyon ile etkilenen bir fizyolojik fenomen olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, kalp ritmindeki değişmelerin analizi, bize kardiyak otonomik sınırlar konusunda araştırma fırsatı verecektir [73].

4.5.3. KHD (R-R Aralık Değişkenliği) Ölçümü

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur (R-R aralık uzunluğu). R-R aralık değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır:

- 1) Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler, kalp ritmini yavaşlatır.
- 2) Otonomik sempatik hızlandırıcı etkiler, kalp ritmini hızlandırır.
- 3) Humoral mekanizmalar
- 4) Kardiyak “ pacemaker ” dokusunun intrinsek ritmisitesi.

Kalp atım frekansında başlıca fizyolojik değişkenlikler şunlardır:

- 1) Solunum ile birlikte giden frekans değişimleri (sinus aritmisi)
- 2) Kan basıncı dalgalanmaları ve baroreflaks mekanizmaları ile daha yavaş meydana gelen ritim değişimleri
- 3) Hormonal değişimler
- 4) Termoregülasyon
- 5) Sirkadien ritim

Tüm bu fizyolojik durumlar dikkate alınarak, kalp ritmini etkileyen çeşitli otonomik refleks mekanizmalarından söz edilebilir [73].

Kalp hız değişkenliği değerlendirilirken öncellikle istirahatteki R-R aralığı ölçölür, böylece aritmisi olan hastalar dışlanır. Sonrasında derin solunumda, valsalva manevrasında ve oturur pozisyondan ayağa kalkarken meydana gelen R-R aralık değişkenlikleri incelenir. Böylece kalp ritmini düzenleyen otonomik sinir sistemi hakkında bilgi edinilir [73].

Derin solunumda R-R-aralığı sinusoidal biçimde değişir, inspirasyon sırasında uzar ve ekspirasyon sırasında kısalır, buna sinus aritmisi denir. Sinus aritmisi kardiyovagal bir fonksiyondur. Primer olarak vagusun kardiyak innervasyonu ile regüle edilir, herhangi bir şekilde parasempatik aktivite inhibe olursa sinus aritmisi bozulur. Sempatik aktivitenin ise bu ritim üzerinde ılımlı bir etkisi vardır. Derin solunum RRAD'i dakikada beş-altı kez inspirasyon-ekspirasyon sonrası elde edilen maximum-minimum değerlerinin varyasyonunu gösterir. Otonomik sistem bozukluğu olan multisistem atrofi gibi hastalıkların %80-85'inde, üremik hastaların %39'unda, hereditör nöropatili distal ince lif nöropatisi olan hastaların %28'inde, ALS'lu hastaların %28'inde anormallikler bildirilmiştir [16, 100-106].

Valsalva manevrası ile kendine özgü kalp ritim değişmeleri meydana gelir. Valsalva manevrası zorlu bir ekspirasyon ya da bir dirence karşı üfürme şeklinde yapılabilir. Valsalva manevrası sırasında başlıca dört faz ayırt edilir.

Faz 1, zorlu ekspirasyonun hemen başladığı sırada görölür, burada intratorastik basınçta ani bir artış meydana gelmiştir. Bu durum kan basıncını kısa bir süre için arttırır ve kalp ritminde bir refleks düşme ile beraberdir, bu iki ya da üç saniye süren bir refleksif düşüştür.

Faz 2, zorlu ekspirasyon devam ederken venöz dönüş azalır ve bu da kardiyak debide ve kan basıncında progresif düşme meydana getirir, kan basıncının düşmesi, devamlı olarak kalp ritminde artmaya ve periferik vasokonstriksiyona neden olur.

Faz 3, zorlu ekspirasyon bitiminden hemen sonra gelen bir periyottur, göğüs içi basıncın serbest kalışı ile bunu izleyerek pulmoner venöz kapasitede artma olur, bu da kardiyak debide daha ileri bir düşme yapar, kan basıncı düşer ve kalp ritminde refleks artış meydana gelir.

Faz 4 sırasında faz 2'de görülen kan basıncındaki düşmeye yanıt olarak rebound hipertansiyon meydana gelir. Bu sırada sistemik vasküler direnç hala yüksektir. Böylece refleks bradikardi ve çevresel vazodilatasyon meydana gelir.

Valsalva manevrası respiratuar sistemle doğrudan ilişkilidir. İntratorasik ve intraabdominal basınç artışıyla hem hemodinamik hem de kardiyak fonksiyonlar etkilenir. Maksimum kalp hızı, minimum kalp hızına oranlanarak değerlendirilir. Bu oranı yaş, pozisyon ve medikasyonlar etkiler.

Zorlu ekspirasyonun ardından ortaya çıkan gevşemenin ilk bir saniyesinde maksimum kalp hızı ortaya çıkar. Minimum kalp hızı zorlu ekspirasyon ardından gelişen gevşeme sürecinin içinde, 15-20 sn sonrasında gelişir [16, 103, 107-109].

Supin pozisyonundan ayağa kalkarken 300-800 cm³ kan santral intravasküler alandan bacaklar ve pelvik bölgeye geçer. Bu da ortostatik stres nedeniyle hemostazı sağlamak amacıyla kardiyovasküler yanıtı ortaya çıkarır. Önce hemen ve hızlı olarak kardiyak ritm artar ve sonrasında hızlı bir şekilde kalp ritmi azalır. Ayağa kalktıktan üç saniye sonra kalp atımı artmaya başlar, 12 sn boyunca artmaya devam eder. Bu artış parasempatik sistemin aktivasyonu, sempatik sistemin inhibisyonu ile kesilir. Onbeşinci ve otuzuncu saniyelerde kalp hız değişkenliği ölçülür, 15/30 değeri hesaplanır. Normal bireylerde ayağa kalkmanın başlangıcından itibaren 15'inci kalp vuruşunda kalp ritmi maksimal iken, göreceli bradikardi 30'uncu vuruş civarında ortaya çıkar [16, 101, 103, 110-112].

4.5.4.KHD Ölçümlerini Etkileyen Durumlar

Bu test, sadece incelenen hastanın EKG'sinde sinüs ritmi varsa yapılmalıdır. Aritmi ve benzeri durumu olanlar ekarte edilmelidir. EKG'de QRS kompleksinden daha uzun T dalgası varsa ve bilgisayar programı ile çalışılıyorsa, bilgisayar yanlışlık yapabilir, buna da ayrıca dikkat edilmelidir. KOAH'lı hastalar derin solunum yapamayabilirler. Valsalva manevrası, aşikar klinik kalp yetmezliği olanlarda kontrendikedir. Proliferatif retinopatili diyabetiklerde de valsalva manevrası kontrendikedir, çünkü retinal kanama meydana gelebilir [73].

4.5.5. KHD'nin Klinik Kullanımı

KHD ön planda kardiyak incelemeler olmakla beraber felç, multipl skleroz, diyabet, alkolizm, kanser, glokom ve diğer hastalıkları içeren çeşitli koşullarda otonom işlev değerlendirmesi için kullanılmıştır. KHD' ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Bu nedenle subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun KHD analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir [113].

4.5.6 OUAS ve Sempatik Deri Yanıtı:

OUAS'nda uyku, kan basıncı ve kalp atım değişiklikleri nedeniyle bölünür, bu değişim uyku evresindeki otonom sinir sistemi değişimlerinden kaynaklanır. Tekrarlayan obstruktif apne epizodları, hipoksi ve hiperkapni kemoreseptör refleksler aracılığıyla ve diğer yollarla sempatik sistemi aktive eder. Apne döneminin bitip yeniden nefes alınmaya başlandığı dönemde venöz dönüş ve kardiyak output artar. Bu artış sonucunda damarlarda vasokonstriksiyon gelişir ve hipertansiyona neden olur. OUAS hastalarında hasta uyanırken de sempatik aktivite artışı devam eder. Bu dönemde apne, hipoksi, hiperkapni olmadığı halde sempatik aktivitenin artmış olması farklı nöral ve humoral mekanizmalarla açıklanabilir. Bu mekanizmalar kemorefleks disfonksiyonu, barorefleks disfonksiyonu, nokturnal endotelin salınımına bağlı vazokonstriksiyon ve endotelin disfonksiyonuna bağlanabilir [114, 115].

Sempatik deri yanıtı, sempatik sistemin değerlendirilmesinde non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması dolayısıyla sempatik deri yanıtı günümüzde tercih edilen bir yöntemdir. Daha önce yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında SDY değerlendirilmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir [13].

4.5.7 Sempatik Deri Yanıtı Tanımı ve Tarihçesi

Sempatik deri yanıtı, dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır.

Farklı uyarılarla elde edilen ektodermal aktivite son yüzyıl sonlarından beri bilinmektedir. 1878'de Hermann, SDY ve ciltteki ter bezleri arasında bir ilişkiyi tahmin etmiştir [116]. Ektodermal fenomen ilk kez 1879 yılında Vigoroux tarafından ortaya atılmıştır. Klinik kullanım Shahani ve ark. (1984), Knevezic ve Bajada (1985) tarafından invaziv olmayan yeni metodların geliştirilmesiyle artmıştır. Elektrodermal aktivite için farklı terminolojiler kullanılmıştır. İlk olarak galvanik deri yanıtı ya da psikogalvanik refleks olarak adlandırılmıştır. Shahani 1984'te ilk kez sempatik deri yanıtı (sympathetic skin response – SSR) adını kullanmıştır [18, 25, 117].

SDY periferik sempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Otonomik yetmezlikle seyreden hastalıklarda tanı değeri vardır. Günümüzde SDY, sempatik yolların fonksiyonunun kolay elde edilebilir bir indeksi olarak kabul edilmekte ve miyelinsiz akson fonksiyon bozukluğunu saptamada yaygın olarak kullanılmaktadır [16, 118, 119].

4.5.9 SDY Latans ve Amplitüd Ölçümü

SDY'nda ilk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyonun başlangıcı ile uyarı arasındaki süre latans olarak kabul edilir. Amplitüd, meydana gelen defleksiyonun 'peak to peak' mesafesi ölçülerek hesaplanır.

SDY'nin latans değeri tanımına, afferent sinir iletimi zamanı ve preganglioner/postganglioner efferent liflerdeki sempatik efferent iletim zamanı dahildir [73].

SDY için kullanılan teknikler laboratuvarlar arasında farklılık göstermekle birlikte bazı genel prensipler tüm laboratuvarlarda uygulanmaktadır. Kayıt elektrodları olarak standart gümüş/gümüş klorür, altın kaplama, paslanmaz çelik tipleri kullanılmaktadır. SDY, elin avuç içi ve dorsumundan ya da ayak tabanı ve dorsumundan ya da her ikisinden kayıt edilebilir. Ayrıca alından ve genital bölgeden de kayıt yapılmıştır [44, 55]. Kayıt, hasta rahat, uyanık, otururken veya yatarken yapılır. Tek bir cevap çalışılır ancak bazı laboratuvarlarda birkaç cevap averajlanarak elde edilir [73].

4.5.11. SDY Değerlendirilmesi

SDY'nın değerlendirilmesi için literatürde ortak bir görüş yoktur. Bazı otörler kalitatif değerlendirmeyi önererek sadece SDY yokluğunu patolojik olarak kabul ederken, bazı otörler kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kantitatif değerlendirmeyi önerenlerin bir kısmı sadece latans değişkenliğinin değerlendirilmesini önerirken, diğerleri de sadece amplitüd değişiminin incelenmesi gerektiğini düşünmektedir [88].

SDY yaşla birlikte değişkenlik gösterir, 60 yaş altında hem ellerde hem de ayaklarda gözlenir. 60 yaş üstünde ayaklarda %50, ellerde %73 oranında SDY gözlenir. Genellikle yanıtın amplitüdü ellerde ayaklardan daha fazladır [120].

4.5.12. SDY Klinik Kullanımı

SDY metodolojisinin klinik Nörolojide uygulanması, Shahani ve ark.'nın aksonal nöropatilerde SDY'nin yok olmasını bulmasıyla başlamıştır. Daha sonraları nörolojik ve nörolojik olmayan birçok hastalıkta (örn; diyabet, üremi, lepra hastalığı, familyal amiloid nöropati, alkolik nöropati, herediter sensorimotor nöropati tip 1, kronik inflamatuvar nöropati...) SDY çalışılmış ve önemli sonuçlar elde edilmiştir [117, 121-131].

4.6. Otonom Sinir Sistemi ve Gözyaşı

Otonom sinir sisteminin disfonksiyonunda ortaya çıkan klinik belirtilerden bir tanesi de göz kuruluğudur [16].

Gözyaşı salgılanması, temel ve refleks olmak üzere iki şekildedir. Temel salgılanma yardımcı gözyaşı bezlerinden (Krause ve Wolfring), refleks salgılanma ise asıl gözyaşı bezi (Glandula Lacrimalis) tarafından salgılanır. Oküler yüzey ve nazal mukozadaki sinirlerin uyarılmasıyla, beşinci kraniyal sinir aracılığıyla beyin sapına impulslar gönderilir. Beyin sapına gelen uyarı, sempatik ya da parasempatik uyarı ile gözyaşı bezine ulaşır. Bu sayede gözyaşı bezinden gözyaşı salgılanır [20-23].

4.6.1. Schirmer Testi

Gözyaşını değerlendirmek için Schirmer testi kullanılır. Schirmer testi iki şekilde yapılabilir.

a.Schirmer I testi: Beş mm eninde 35 mm uzunluğundaki filtre kağıdının beş mm'lik kısmının katlanıp alt forniks 1/3 dış kısmına yerleştirilmesinden sonra beş dakika beklenerek ıslanan bölümün ölçülmesi ile yapılan bir testtir. Anestezisiz yapıldığı zaman refleks gözyaşı miktarını, anestezili yapıldığı zaman bazal gözyaşı miktarını gösterir.

b. Schirmer II testi: Bazal gözyaşı sekresyonu ölçülür. Anestezisiz ve anestezili olarak burun mukozası pamuklu çubuklar ile irrite edilirken gözyaşı sekresyonu Schirmer I testinde olduğu gibi beş dakika süre ile ölçülür [20-23].

4.6.2 OUAS ve Schirmer Testi

Otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için, gözyaşı salgısının ölçüldüğü Schirmer testi farklı hastalıklarda (Parkinson Hastalığı, romatoid artrit, sjögren hastalığı vb.) kullanılmıştır [19-23]. Ancak şimdiye kadar yapılmış herhangi bir çalışmada OUAS'da gözlenen otonomik disfonksiyon Schirmer testi ile değerlendirilmemiştir.

5.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku ve Epilepsi Merkezi'ne 2008 Eylül ve 2009 Mayıs tarihleri arasında başvuran, polisomnografisi çekilerek ağır OUAS ($AHI \geq 30$) tanısı konmuş 20 hasta, hafif - orta OUAS ($5 \leq AHI < 30$) tanısı konmuş 20 hasta ve aynı yaş grubundaki 20 sağlıklı olgu (kontrol grubu) alınmıştır. OUAS hastaları CPAP tedavisi almamış hastalar arasından seçilmiştir. Olgulara klasik ENMG polinöropati protokolü, sempatik deri yanıtı incelemesi, kalp hızı değişkenliği (R-R aralık değişkenliği) incelemesi, Schirmer testi uygulanmıştır. Ve üç grup birbiriyle karşılaştırılmıştır.

5.1 Hasta Seçimi

Hastalar, Tablo 4'deki kriterlere göre tanı almış [31] OUAS hastalarından seçilerek çalışmaya alınmış ve AHI değerlerine göre sınıflandırılmıştır. Tablo 5'teki kriterlere uyan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır [13].

Tablo 4: Çalışmaya Alınma Kriterleri

<u>ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ:</u> 1.PSG testi yapılmış ve OUAS tanısı almış hastalar (7) OUAS Tanı Kriterleri: A veya B tanı kriterinin bulunması ve C kriterinin bulunması A. Başka bir etiyolojiyle daha iyi açıklanamamış gündüz aşırı uykululuğu B. Aşağıdaki belirtilerden iki veya daha fazlasının bulunması ve başka bir nedenle açıklanamaması - Uykuda nefessiz kalma - Tekrarlayan uykudan uyanmalar - Uykusunu tam alamama - Gün boyu yorgunluk - Konsantrasyonda azalma C. Gece boyu yapılan polisomnografide, saatte beşten fazla apne/hipopne epizotlarının olması.

American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999

Tablo 5: Çalışmaya Alınmama Kriterleri

ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ:

1. Periferel nöropatısı olanlar
2. Kollojen doku hastalığı olanlar
3. Kardiyak aritmisi olanlar
4. Amiloidozisi olanlar
5. Otonom sinir sistemini veya kardiyovasküler fonksiyonu etkileyebilecek hastalığı olanlar
6. Nörotoksik ilaç kullananlar
7. Kronik böbrek yetmezliği olanlar
8. Malignite öyküsü olanlar
9. Diabetes mellitusu olanlar

Kontrol grubu olarak çalışmaya alınacak hastalara öncelikle Tablo 5'teki dışlama kriterleri sorgulanmıştır, sonrasında Tablo 6'daki uyku anketi yapılmıştır [132], tüm sorulara olumsuz cevap veren olgular sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alınmıştır. Her hastaya, gönüllü katıldıklarına ilişkin onay formu okutulmuştur ve imzası olan hastalar çalışmaya prospektif olarak alınmıştır.

Tablo 6: Kontrol Grubu Uyku Anketi

- 1.Horladığınızı söylerler mi?
- 2.Horladığınızı fark ediyor musunuz?
- 3.Horlamanız yan odalardan duyulur mu?
- 4.Uykuda nefesinizin durduğunu söylerler mi?
- 5.Uykudan nefes açlığı ile uyandığınız olur mu?
- 6.Geceleri terler misiniz?
- 7.Gece uyku boyunca uyanır mısınız?
- 8.Sabahları yorgun kalkar mısınız?
- 9.Sabahları başınızda ağırlık hissi olur mu?
- 10.Sabah uyandığınızda baş ağrısı olur mu?
- 11.Sabah uyandığınızda ağız kuruluğu olur mu?
- 12.Gün içinde yorgun olur musunuz?
- 13.Gün içinde uykululuk hisseder misiniz?
- 14.Öğle saatlerinde uyuyakaldığınız olur mu?
- 15.İş başında uyuyakaldınız mı?
- 16.Yolculuk sırasında uyuyakalır mısınız?
- 17.Arabada yolcu olarak seyahat ederken uykululuk hisseder misiniz?

5.2 Yöntem

5.2.1.Polisomnografi

Çekim hastaların normal uyku saatleri de dikkate alınarak saat 22:00 -24:00 arasında başlatılıp, ertesi gün saat 07:00'de sonlandırılmıştır.

Polisomnografik incelemede; C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1 bağlantılarında dört elektroensefalografik (EEG) kayıtlama kanalı, iki elektrookülografik (EOG) kayıtlama kanalı, submental kas elektromiyografik (EMG) kayıtlaması, sağ-sol tibialis anterior kas EMG kayıtlaması, nazal ve oral airflowun kanülle kayıtlaması, göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletispografik kayıtlaması, laringeal mikrofon ile horlama kaydı, parmak oksimetresi ile oksijen düzeyinin kayıtlaması, EKG kayıtlaması ve yatış pozisyonu

kayıtlaması yapılmıştır. Polisomnografik kayıtlama Embla A10 Polisomnografi cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

5.2.2.ENMG Protokolü

Test öncesi hastaların otonom sistemini etkileyebilecek herhangi bir etkene maruz kalıp kalmadığı sorgulanmıştır. 48 saat öncesine kadar antikolinerjik ilaç alıp almadığı, 24 saat öncesine kadar vazodilatasyon yapan ilaç alıp almadığı, 8 saat öncesine kadar kafein ya da tütün alımı olup olmadığı sorgulanmıştır.

Medtronic/Keypoint marka ENMG cihazı ile sol ulnar sinir duysal ve motor sinir, sol peroneal motor sinir, sağ tibial motor sinir, sağ sural duysal sinir incelemeleri yapılmıştır.

Üst ekstremitede N. ulnarisin duysal iletimi için ring elektrod beşinci parmağa yerleştirilip, el bileği medialinden antidromik yöntemle submaksimal stimulus verilerek ulnar sinirin amplitüdü ve iletim hızı ölçülmüştür.

N. ulnarisin motor iletim hızı değerlendirilmesinde M. abduktor digiti minimi kasına yüzeyel elektrod yerleştirip, el bileği ve dirsek düzeylerinden antidromik yöntemle verilen stimulusa yanıt olarak elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyellerinin latansı, amplitüdü, sinir iletim hızı kayıtlaması yapılmıştır.

Sural sinir duysal ileti çalışmasında kalfın posterolateralinden antidromik yöntemle submaksimal stimulus verilmiş ve lateral malleol posterioruna yerleştirilen yüzeyel elektrot ile de kayıt yapılarak amplitüd ve iletim hızları ölçülmüştür.

Alt ekstremitede N. peronealisin değerlendirilmesinde yüzeyel elektrod ayak dorsal yüzünde M. ekstensör digitorum brevis üzerine yerleştirildikten sonra, ayak bileği ve kapitulum fibula üzerinden antidromik yöntemle verilen supramaksimal stimulus ile elde edilen aksiyon potansiyellerinin amplitüdü, latansı, sinir iletim hızı kaydedilmiştir.

N. tibialis posteriorun değerlendirilmesi için antidromik yöntemle stimulus iç malleol ve fossadan verilerek M. abduktor hallusis brevis kasından elde edilen aksiyon potansiyellerinin amplitüdü, latansı ve sinir iletim hızları ölçülmüştür.

5.2.3. Sempatik Deri Yanıtı

Medtronic/Keypoint marka ENMG cihazı otonom sinir sistemini inceleme test programı kullanılmıştır. Sempatik deri yanıtı kayıtlaması eksternal stimulustan kaçınmak amacıyla 32°C altında, sessiz ve loş bir odada yapılmıştır. Gümüş klorür disk elektrodlar (EEG elektrodları), elde aktif olarak avuç içine, referans olarak elin sırtına; ayakta ise aktif elektrod ayak tabanının medial kısmına, referans elektrod ayağın dorsal yüzeyine yapıştırılmıştır. Topraklama elektrodları elde bileğe, ayakta ise ayak bileği hizasına sarılmıştır. Ve aynı anda her iki ekstremiteden kayıt yapılmıştır. Kaydedici sistemin alt frekans limiti 0,1-2 Hz ve üst limit 100-2000 Hz'e ayarlanmıştır [73]. Rektangüler tek elektrik şoklar ile sabit akım uyarımı 0,2-0,5 ms süreli 10-30 mA şiddetinde şoklar uygulanmıştır. Habitüasyonu engellemek için uyarılar arasında en az 60 sn beklenmiştir. Kayıtlama 0,5 mv amplifikatör ile, 1 cm'lik süpürme hızı, 2 Hz filtreleme ile 1 s/division ile, 10 sn'lik analiz zamanı ile değerlendirilmiştir. İlk ortaya çıkan pozitif ya da negatif defleksiyon değerlendirilerek latans ve amplitüd incelenmiştir. Amplitüd hesaplanırken 'peak to peak' mesafesi göz önüne alınmıştır.

Sempatik deri yanıtları kantitatif olarak değerlendirilerek, latansları ve amplitüdüleri incelenmiştir.

5.2.4. Kalp Hızı Değişkenliği (RR Aralık Değişkenliği)

Medtronic/Keypoint marka ENMG cihazı otonom sinir sistemini inceleme test programı kullanılmıştır. Hasta oturur pozisyonda (istirahat hali) iken, iki prekardiyak odağa (V1, V4) EKG elektrodları yerleştirilmiştir. Altmış sn süreyle R-R intervali incelendikten sonra, derin nefes alıp verirken (beş sn inspirasyon beş sn ekspirasyon, altı siklus olarak), valsalva manevrasında ve oturur pozisyondan ayağa kalktığı anda R-R aralık değişiklikleri incelenmiştir. Bu veriler kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirme olarak maximum- minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi istirahat ve derin solunum için; maximum değeri/minimum değeri, valsalva ve ayakta RRAD için kullanılmıştır.

5.2.5. Schirmer Testi

Hastalara bilateral anestezişiz Schirmer testi uygulanmıştır. Optitech Marka Schirmer kağıtları kullanılmıştır. Beş mm eninde 35 mm uzunluğundaki filtre kağıdının beş mm'lik kısmının katlanıp alt forniks 1/3 dış kısmına yerleştirilmesinden sonra beş dakika beklenerek ıslanan bölümü ölçölmüştür.

5.3. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirmelerde veriler SPSS 15.0 programı kullanılarak girilmiştir. Gruplardaki olgu sayısı 30'dan az olduğu için non-parametrik istatistiksel değerlendirmeler uygulanmıştır. Parametrelerin üç grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır ve $p < 0,05$ olması durumunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Anlamlı farklılık saptanan parametrelerin doğrulanması için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır, düzeltme Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Mann Whitney U testinde p değeri $< 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların $\text{mean} \pm 2 \text{ SD}$ (standart sapma) değerleri normal olarak kabul edilerek , anormal saptanan olgu sayısı hafif ve ağır OUAS grubunda belirlenmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olup olmadığı Chi-square testi ile karşılaştırılmıştır, $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

6.BULGULAR

Bu çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku ve Epilepsi Merkezi'ne Eylül 2008 ve Mayıs 2009 tarihleri arasında başvuran, polisomnografisi çekilerek ağır OUAS ($AHI \geq 30$) tanısı konmuş 20 hasta, hafif - orta OUAS ($5 \leq AHI < 30$) tanısı konmuş 20 hasta ve aynı yaş grubundaki 20 sağlıklı olgu (kontrol grubu) alınmıştır. Olguların tüm verilerinin **median değerleri (minimum-maximum)** incelenerek gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

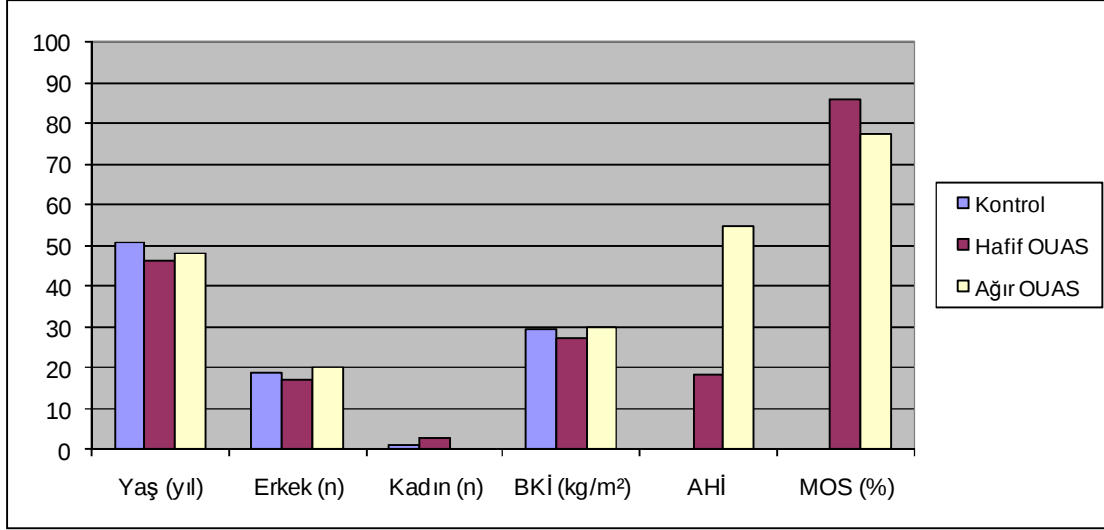
Çalışmaya alınan 20 kontrol grubunun 1'i kadın, 19'u erkek, yaş ortalaması 51 (33–73), beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması 29,6 (23,7–43,1) saptanmıştır. Hafif-orta OUAS grubunun 3'ü kadın, 17'si erkek, yaş ortalaması 46,5 (26–71), BKİ ortalaması 27,4 (20,8–40), AHI ortalaması 18,2 (6,9–29,7), minimal oksijen saturasyonu (MOS) ortalaması 86 (73–90) saptanmıştır. Ağır OUAS grubunun 20'si erkek, yaş ortalaması 48 (30–65), BKİ ortalaması 29,9 (24,1–38,3), AHI ortalaması 55 (31,8-60,3), MOS ortalaması 77,5 (62-87) olarak saptanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında yaş ve BKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 7, Grafik1).

Tablo 7: Demografik Verilerin, AHI ve MOS'un Karşılaştırılması

	Ağır OUAS	Hafif OUAS	Kontrol	p
Yaş (yıl)	48 (30-65)	46,5 (26 – 71)	51 (33 - 73)	0,87
Erkek (n)	20	17	19	
Kadın (n)	0	3	1	
BKİ (kg/m ²)	29,9 (24,1-38,3)	27,4 (20,8 - 40)	29,6 (23,7 - 43,1)	0,08
AHI	55 (31,8 - 60,3)	18,2 (6,9 - 29,7)		
MOS (%)	77,5 (62-87)	86 (73 - 90)		

Yaş: Median değeri (minimum-maximum), **MOS:** Minimal oksijen saturasyonu median değeri (minimum-maximum), **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS, **BKİ:** Beden kitle indeksi median değeri (minimum-maximum), **AHI:**Apne-Hipopne indeksi median değeri (minimum-maximum)

Grafik 1: Demografik Verilerin, AHİ ve MOS'nun Karşılaştırılması



Yaş: Median değeri (minimum-maximum), **MOS:** Minimal oksijen saturasyonu median değeri (minimum-maximum), **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS, **BKİ:** Beden kitle indeksi median değeri (minimum-maximum), **AHİ:** Apne-Hipopne indeksi median değeri (minimum-maximum)

Hastaların duysal ve motor sinir iletim hızları, latansları ve amplitüdlerinin ortalamaları incelendiğinde kontrol grubunda ulnar sinir duysal amplitüdü 16,9 (10,5-25,9) mV, ulnar sinir duysal iletim hızı 54,5 (44,6-62,5) m/s, sural sinir amplitüdü 10,9 (6-33) mV, sural sinir iletim hızı 50 (43-69) m/s, ulnar sinir motor latansı 2,8 (1,5-3,5) ms, ulnar sinir motor distal amplitüdü 12,9 (8,2-24,7) mV, ulnar sinir motor proksimal amplitüdü 11,4 (5,5-17) mV, ulnar sinir motor iletim hızı 57,7 (51-70,2) m/s, peroneal sinir latansı 4,6 (3,3-7,1) ms, peroneal sinir distal amplitüdü 3,8 (0,9-14,3) mV, peroneal sinir proksimal amplitüdü 3,2 (1,1-14,7) mV, peroneal sinir iletim hızı 49,7 (44-68,6) m/s, tibialis posterior latansı 5,07 (2,9-6,7) ms, tibialis posterior distal amplitüdü 10,1 (3-21) mV, tibialis posterior proksimal amplitüdü 9,05 (2,1-14) mV, tibialis posterior iletim hızı 48,7 (43,5-57,8) m/s olarak saptanmıştır. Hafif-orta OUAS grubunda ulnar sinir duysal amplitüdü 17,8 (12,1-53,5) mV, ulnar sinir duysal iletim hızı 55,6 (42,4-67,5) m/sn, sural

sinir amplitüdü 10,1 (3-19) mV, sural sinir iletim hızı 52,2 (38-64) m/s, ulnar sinir motor latansı 2,6 (2-3,2) ms, ulnar sinir motor distal amplitüdü 11,3 (6,7-18,5) mV, ulnar sinir motor proksimal amplitüdü 11,1 (7,7-15,8) mV, ulnar sinir motor iletim hızı 61,5 (48,9-69,9) m/s, peroneal sinir latansı 4,3 (3,2-5,8) ms, peroneal sinir distal amplitüdü 2,9 (0,3-11) mV, peroneal sinir proksimal amplitüdü 4,2 (0,2-11) mV, peroneal sinir iletim hızı 51,7 (46-61) m/s, tibialis posterior latansı 4,2 (2,5-6,8) ms, tibialis posterior distal amplitüdü 9,09 (3-26) mV, tibialis posterior proksimal amplitüdü 8,2 (2,9-17,6) mV, tibialis posterior iletim hızı 45,6 (38,5-60,3) m/s olarak saptanmıştır. Ağır OUAS grubunda ulnar sinir duysal amplitüdü 19,1 (6,5-34,5) mV, ulnar sinir duysal iletim hızı 57,4 (34-72,2) m/sn, sural sinir amplitüdü 10,9 (5-27) mV, sural sinir iletim hızı 47,8 (43-68) m/s, ulnar sinir motor latansı 2,6 (0,7-3,3) ms, ulnar sinir motor distal amplitüdü 11,8 (5,2-16,8) mV, ulnar sinir motor proksimal amplitüdü 9,3 (3,9-15,5) mV, ulnar sinir motor iletim hızı 55,2 (44,5-77,7) m/s, peroneal sinir latansı 4,3 (3,1-7,7) ms, peroneal sinir distal amplitüdü 3,9 (2,1-9,8) mV, peroneal sinir proksimal amplitüdü 3,8 (1,6-7,1) mV, peroneal sinir iletim hızı 50,9 (45-61) m/s, tibialis posterior latansı 4 (2,4-6,1) ms, tibialis posterior distal amplitüdü 10,4 (3-16) mV, tibialis posterior proksimal amplitüdü 7,4 (3,2-11,6) mV, tibialis posterior iletim hızı 45,7 (40,3-61,6) m/s olarak saptanmıştır. Üç grubun değerleri karşılaştırıldığında sağ tibialis posterior motor sinir iletim hızında kontrol grubuna göre hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubunda anlamlı derecede farklılık olduğu saptanmıştır (p:0,03). Hafif-orta OUAS ile ağır OUAS grupları, sağ tibialis posterior ortalamaları karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,42) (Tablo 8, Grafik 2, Grafik 3).

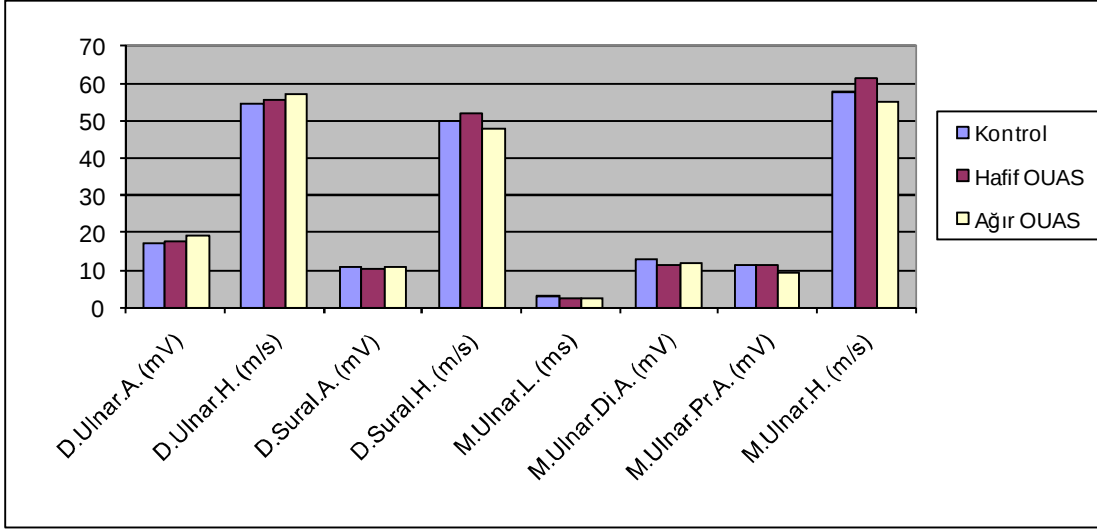
Tablo 8: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması

	Ağır OUAS	Hafif OUAS	Kontrol	p
D.Ulnar.A. (mV)	19,1 (6,5-34,5)	17,8 (12,1-53,5)	16,9 (10,5-25,9)	0,82
D.Ulnar.H. (m/s)	57,4 (34 -72,2)	55,6 (42,4-67,5)	54,5 (44,6-62,5)	0,11
D.Sural.A. (mV)	10,9 (5-27)	10,1 (3-19)	10,9 (6-33)	0,71
D.Sural.H. (m/s)	47,8 (43-68)	52,2 (38-64)	50 (43-69)	0,39
M.Ulnar.L. (ms)	2,6 (0,7-3,3)	2,6 (2-3,2)	2,8 (1,5-3,5)	0,56
M.Ulnar.Di.A. (mV)	11,8 (5,2-16,8)	11,3 (6,7-18,5)	12,9 (8,2-24,7)	0,22
M.Ulnar.Pr.A. (mV)	9,3 (3,9-15,5)	11,1 (7,7-15,8)	11,4 (5,5-17)	0,13
M.Ulnar.H. (m/s)	55,2 (44,5-77,7)	61,5 (48,9-69,9)	57,7 (51-70,2)	0,62
Peroneal.L. (ms)	4,3 (3,1-7,7)	4,3 (3,2-5,8)	4,6 (3,3-7,1)	0,56
Peroneal.Di.A.(mV)	3,9 (2,1-9,8)	2,9 (0,3-11)	3,8 (0,9-14,3)	0,77
Peroneal.Pr.A.(mV)	3,8 (1,6-7,1)	4,2 (0,2-11)	3,2 (1,1-14,7)	0,39
Peroneal.H. (m/s)	50,9 (45-61)	51,7 (46-61)	49,7 (44-68,6)	0,75
Tibial.L. (ms)	4 (2,4-6,1)	4,2 (2,5-6,8)	5,07 (2,9-6,7)	0,56
Tibial.Di.A. (mV)	10,4 (3-16)	9,09 (3-26)	10,1 (3-21)	0,65
Tibial.Pr.A. (mV)	7,4 (3,2-11,6)	8,2 (2,9-17,6)	9,05 (2,1-14)	0,09
Tibial.H.* (m/s)	45,7 (40,3-61,6)	45,6 (38,5-60,3)	48,7 (43,5-57,8)	0,03

*: p<0.05, A: Amplitüd, L: Latans, H: Hız, D: Duysal, M: Motor, Di: Distal, Pr: Proksimal,

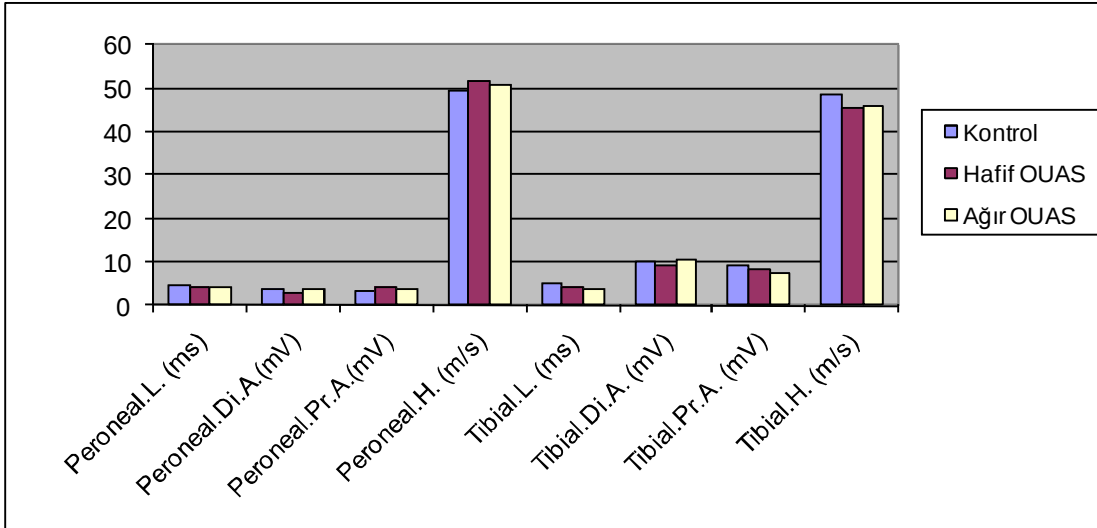
Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Grafik 2: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması



A: Amplitüd, **L:** Latans, **H:** Hız, **D:** Duysal, **M:** Motor, **Di:** Distal, **Pr:** Proksimal, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Grafik 3: Sinir İletim Parametrelerinin Kontrol Grubu ve OUAS Gruplarında karşılaştırılması



A: Amplitüd, **L:** Latans, **H:** Hız, **D:** Duysal, **M:** Motor, **Di:** Distal, **Pr:** Proksimal, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Hastaların sol üst ekstremiteden ve sağ alt ekstremiteden bakılan sempatik deri yanıtları latanslarının ve amplitüdlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubunda üst ekstremitelans 1521 (1231-1920) ms, amplitüdü 0,78 (0,1-1,5) mV, alt ekstremitelans 1960 (1557-2503) ms, amplitüdü 0,472 (0,06-1,05) mV saptanmıştır. Hafif-orta OUAS grubunda üst ekstremitelans 1502 (1071-2487) ms, amplitüdü 0,97 (0,3-3,1) mV, alt ekstremitelans 2002 (1617-2794) ms, amplitüdü 0,478 (0,13-1,8) mV saptanmıştır. Ağır OUAS grubunda üst ekstremitelans 1484 (1224-3263) ms, amplitüdü 1,04 (0,3-4,7) mV, alt ekstremitelans 2149 (1659-3870) ms, amplitüdü 0,83 (0,12-2,1) mV saptanmıştır. Gruplar arasındaki üst ve alt ekstremitedeki latans ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Üst ve alt ekstremitedeki amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Amplitüd değerleri ikili gruplar halinde karşılaştırıldığında ağır OUAS ile kontrol grubu arasında üst ekstremitelans de $p:0,043$ alt ekstremitelans de $p:0,024$ saptanmıştır. Ağır OUAS ile hafif-orta OUAS grubu karşılaştırıldığında üst ekstremitelans de $p:0,52$ alt ekstremitelans de $p:0,39$ saptanmıştır. Hafif-orta OUAS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında üst ekstremitelans de $p:0,21$ alt ekstremitelans de $p:0,31$ saptanmıştır (Tablo 9, Grafik 4, Grafik 5).

Tablo 9: Gruplar Arası SDY Değişkenlerinin Karşılaştırılması

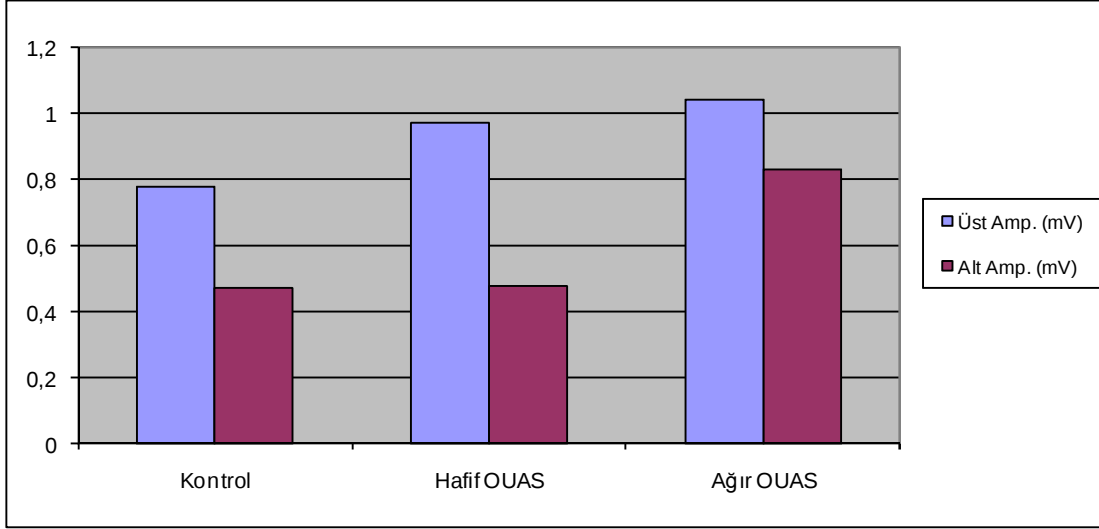
	Ağır OUAS	Hafif OUAS	Kontrol	p
Üst Lat. (ms)	1484 (1224-3263)	1502 (1071-2487)	1521(1231-1920)	0,79
Üst Amp. (mV)*	1,04 (0,3-4,7)	0,97 (0,3-3,1)	0,78 (0,1-1,5)	0,04
Alt Lat. (ms)	2149 (1659-3870)	2002 (1617-2794)	1960 (1557-2503)	0,17
Alt Amp. (mV)*	0,83 (0,12-2,1)	0,478 (0,13-1,8)	0,472 (0,06-1,05)	0,02

*: $p<0.05$, **Üst Lat:** Üst ekstremitelans SDY latansı, **Üst Amp:** Üst ekstremitelans SDY amplitüdü,

Alt Lat: Alt ekstremitelans SDY latansı, **Alt Amp:** Alt ekstremitelans SDY amplitüdü,

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

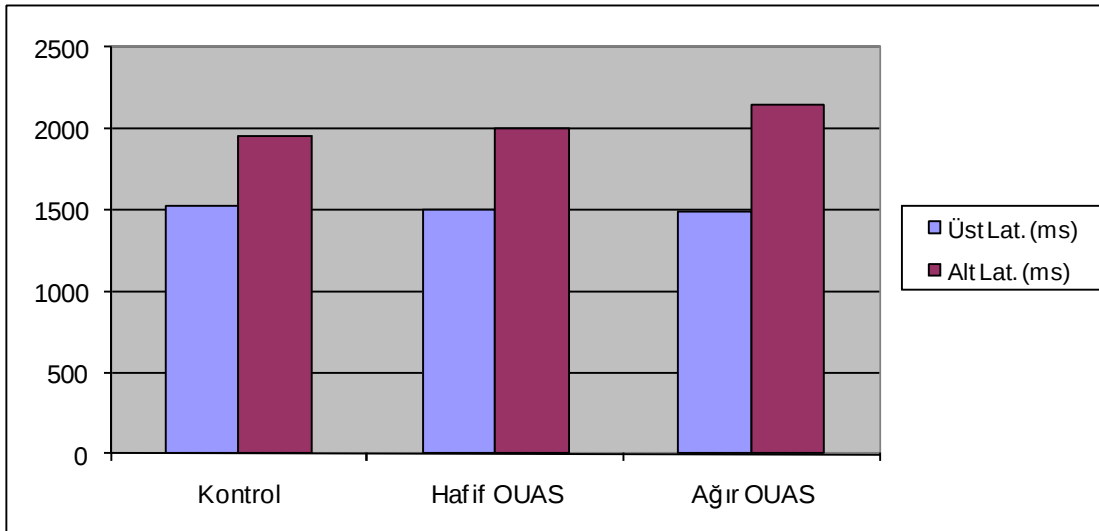
Grafik 4: Gruplar Arası SDY Amplitüdlerinin Karşılaştırılması



Üst Lat: Üst ekstremitte SDY latansı, **Üst Amp:** Üst ekstremitte SDY amplitüdü,

Alt Lat: Alt ekstremitte SDY latansı, **Alt Amp:** Alt ekstremitte SDY amplitüdü, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Grafik 5: Gruplar Arası SDY Latanslarının Karşılaştırılması



Üst Lat: Üst ekstremitte SDY latansı, **Üst Amp:** Üst ekstremitte SDY amplitüdü,

Alt Lat: Alt ekstremitte SDY latansı, **Alt Amp:** Alt ekstremitte SDY amplitüdü, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif-orta OUAS grubundaki 2 (%10) olguda üst SDY latansında, 4 (%20) olguda alt SDY latansında, 5 (%25) olguda üst SDY amplitüdünde, 6 (%30) olguda alt SDY amplitüdünde anormallik gözlenirken, ağır OUAS grubundaki 1 (%5) olguda üst SDY latansında, 2 (%10) olguda alt SDY latansında, 9 (%45) olguda üst SDY amplitüdünde, 6 (%30) olguda alt SDY amplitüdünde anormallik gözlenmiştir. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo10, Grafik 6).

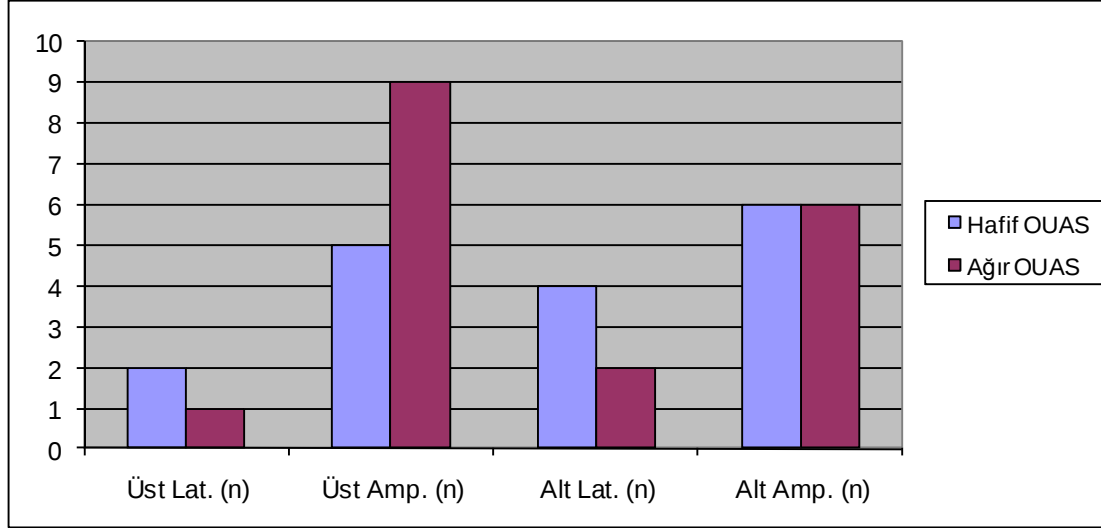
Tablo 10: Kontrol grubuna göre SDY Latans ve Amplitüd Anormallikleri

	Ağır OUAS n %	Hafif OUAS n %	p
Üst Lat. (n)	1 (%5)	2 (%10)	1,0
Üst Amp. (n)	9 (%45)	5 (%25)	0,32
Alt Lat. (n)	2 (%10)	4 (%20)	0,37
Alt Amp. (n)	6 (%30)	6 (%30)	1,00

Üst Lat: Üst ekstremitte SDY latansı, **Üst Amp:** Üst ekstremitte SDY amplitüdü,

Alt Lat: Alt ekstremitte SDY latansı, **Alt Amp:** Alt ekstremitte SDY amplitüdü, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Grafik 6: Kontrol grubuna göre SDY Latans ve Amplitüd Anormallikleri



Üst Lat: Üst ekstremitte SDY latansı, **Üst Amp:** Üst ekstremitte SDY amplitüdü,

Alt Lat: Alt ekstremitte SDY latansı, **Alt Amp:** Alt ekstremitte SDY amplitüdü, **Hafif OUAS:** Hafif-Orta OUAS

Hastaların RRAD'lerinin ortalamaları incelendiğinde kontrol grubunda istirahat maximum- minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %13,1 (7,7-29,8), derin solunumdaki maksimum –minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %28,7 (13,8-50,8), valsalva manevrasındaki maksimum/minumum oranı 1,3 (1,04-1,8), oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maksimum/minumum oranı 1,06 (0,9-1,17) saptanmıştır. Hafif-orta OUAS grubunda istirahat maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %13,7 (4,2-49,3), derin solunumdaki maksimum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %24,55 (14,1-52,9), valsalva manevrasındaki maksimum/minumum oranı 1,2 (1,07-2,4), oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maksimum/minumum oranı 1,03 (0,2-1,17) saptanmıştır. Ağır OUAS grubunda istirahat maximum- minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %15 (5,7-52,4), derin solunumdaki maksimum–minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi %35,9 (13,8-69,8), valsalva manevrasındaki maksimum/minumum oranı 1,3 (0,12-2,1), oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maksimum/minumum oranı 1,04 (0,95-1,26) saptanmıştır. Tüm bu değerler

karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 11, Grafik 9, Grafik 10). İstirahat ve derin solunumdaki Max-Min değerleri gruplar içerisinde karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlenmiş olup, her 3 grupta $p<0,05$ saptanmıştır.

Tablo 11 : Gruplar Arası RRAD Karşılaştırılması

	Ağır OUAS	Hafif OUAS	Kontrol	P
İstirahat (%)	15 (5,7-52,4)	13,7 (4,2-49,3)	13,1 (7,7-29,8)	0,83
Derin (%)	35,9 (13,8-69,8)	24,55 (14,1-52,9)	28,7 (13,8-50,8)	0,45
Valsalva (max/min)	1,3 (0,12-2,1)	1,2 (1,07-2,4)	1,3 (1,04-1,8)	0,69
Ayakta (max/min)	1,04 (0,95-1,26)	1,03 (0,2-1,17)	1,06 (0,9-1,17)	0,38

İstirahat: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

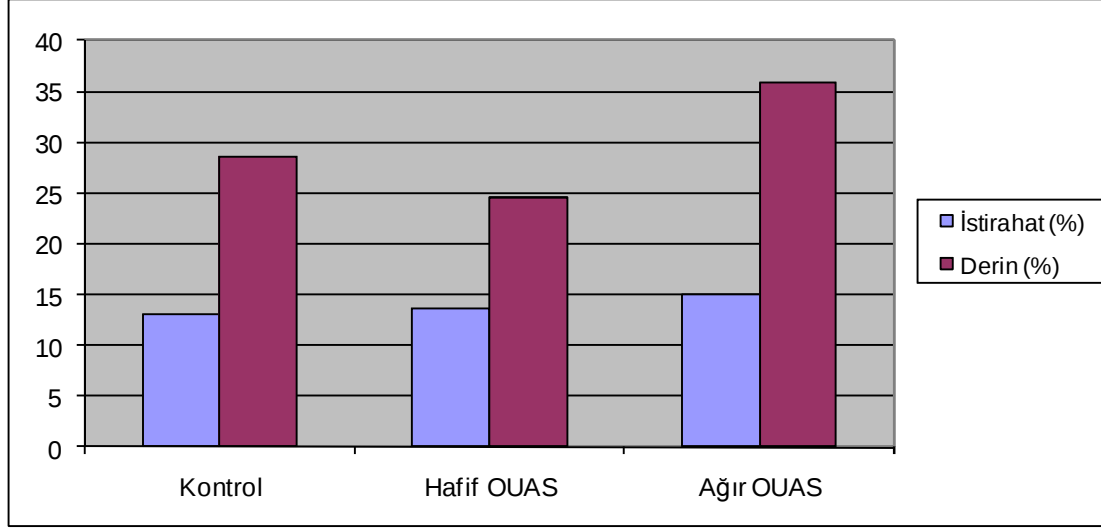
Derin: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

Valsalva: Manevrasındaki maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Ayakta: Otururur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Grafik 9: Gruplar Arası İstirahat ve Derin Solunum RRAD Karşılaştırılması



İstirahat: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

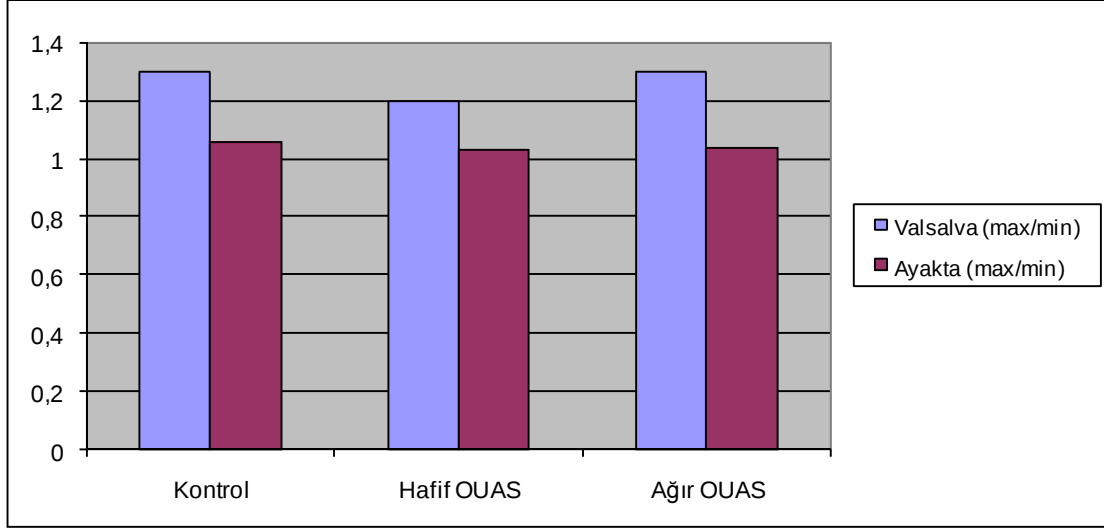
Derin: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

Valsalva: Manevrasındaki maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Ayakta: Otururur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Grafik 10: Gruplar Arası Valsalva Manevrasında ve Ayakta RRAD Karşılaştırılması



İstirahat: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

Derin: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri (minimum-maximum)

Valsalva: Manevrasındaki maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Ayakta: Oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maximum/minumum oranı median değeri (minimum-maximum)

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif-orta OUAS grubunda istirahat maksimum –minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde ve derin solunum maksimum –minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde anormallik herhangi bir olguda gözlenmezken, 1 (%5) olguda Valsalva maksimum/minumum oranında, 1 (%5) olguda da oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maksimum/minumum oranında anormallik gözlenmiştir. Ağır OUAS grubundaki 1 (%5) olguda İstirahat maksimum –minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde, 3 (%15) olguda maksimum –minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde, 3 (%15) olguda valsalva maksimum/minumum oranında anormallik gözlenirken, herhangi bir olguda oturur pozisyondan ayağa kalkarken maksimum/minumum oranında anormallik gözlenmemiştir. Veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 12, Grafik 11).

Tablo12: Kontrol grubuna göre RRAD ve SDY anormallikleri

	Ağır OUAS n %	Hafif OUAS n %	p
İstirahat	1 (%5)	0	1,00
Derin solunum	3 (%15)	0	0,23
Valsalva	3 (%15)	1 (%5)	0,60
Ayakta	0	1 (%5)	1,00

İstirahat: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri anormal olgu sayısı

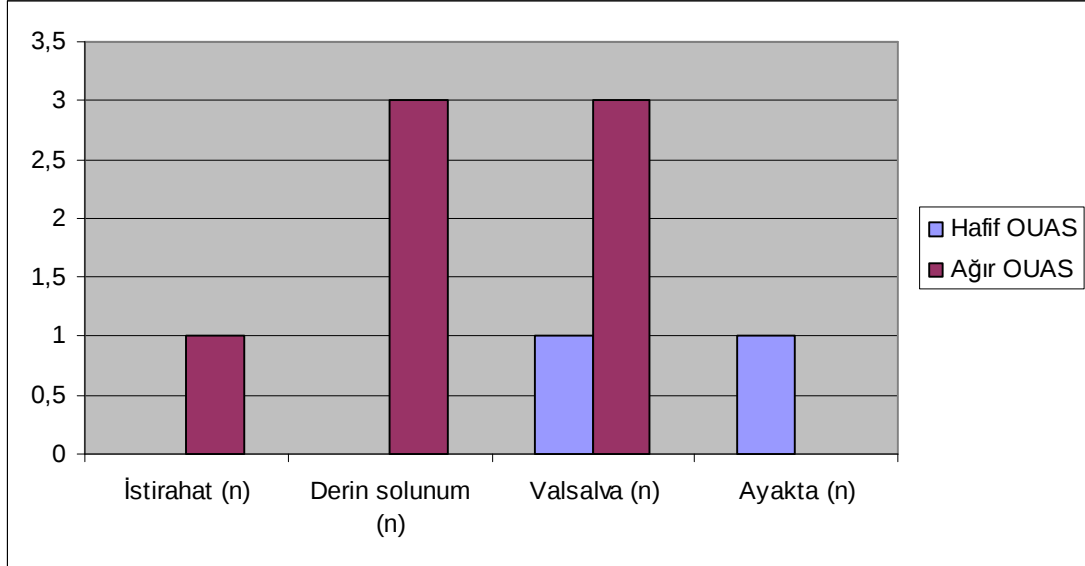
Derin: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri anormal olgu sayısı

Valsalva: Manevrasındaki maximum/minumum oranı median değeri anormal olgu sayısı

Ayakta: Oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maximum/minumum oranı median değeri anormal olgu sayısı

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Grafik 11: Kontrol grubuna göre RRAD anormallikleri



İstirahat: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri anormal olgu sayısı

Derin: Maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi median değeri anormal olgu sayısı

Valsalva: Manevrasındaki maximum/minumum oranı median değeri anormal olgu sayısı

Ayakta: Oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan maximum/minumum oranı median değeri anormal olgu sayısı

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

Hastaların Schirmer testi ortalamaları incelendiğinde kontrol grubunda 22.2 (8,5-35) mm, hafif-orta OUAS grubunda 23,5 (4-35) mm, ağır OUAS grubunda 24 (6-35) mm saptanmıştır. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,91). Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif-orta OUAS grubunda 2 (%10) olguda, ağır OUAS grubunda 4 (% 20) olguda Schirmer testi anormal saptanmıştır, veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Tablo 13 : Schirmer Testi Ortalamalarının ve Anormallik Yüzdelerinin Karşılaştırılması

	Ağır OUAS	Hafif OUAS	Kontrol	p
ST Ortalaması (mm/dk)	24 (6-35)	23,5 (4-35)	22.2 (8,5-35)	0,91
ST Anormalliği (n)	4 (%20)	2 (%10)		0,66

ST Ortalaması: Beş dakikada ıslanan Schirmer kağıtlarının, sağ ve sol göz yaşı için aritmetik ortalaması.

ST Anormalliği: Kontrol grubuna göre Schirmer testi anormalliği olan olgu sayısı

Hafif OUAS: Hafif-Orta OUAS

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

OUAS, erişkin yaştaki erkeklerin %1–4'ünde, kadınların %1-2'sinde görülen, yaşla birlikte görülme sıklığı artan ve şiddetine bağlı olarak ölüm riski taşıyan ciddi bir hastalıktır [2]. OUAS'nun bireysel ve toplumsal açıdan önemli bir sağlık sorunu olduğu kabul edilmesinden sonra, son yıllarda birçok araştırmaya ve tedavi yöntemine konu olmuştur. En sık rastlanan gece semptomu horlamayken, gündüz semptomu ise aşırı uyku hali [3]. OUAS'nun kardinal bulgusu uyku sırasında süregelen horlamanın kesilmesiyle başlayan sessizlik dönemi ve ardından solunum eforuna rağmen hava akımının kesilmesidir. Apne olarak tanımladığımız bu dönemi, şiddetli horlama sesiyle fark edilen obstrüksiyonun aşılması ve solunumun rahatlaması izler. OUAS, sosyal ve nöropsikolojik sonuçlarının yanı sıra kardiyovasküler sonuçlarıyla da ciddi morbidite ve mortalite kaynağıdır [4-7].

Daha önce yapılan çalışmalarda hipoksinin polinöropati etyolojisinde yer aldığı gösterilmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında (KOAH) polinöropati prevalansının arttığı birkaç çalışmada gösterilmiştir [133-136]. Çok merkezli bir çalışmada KOAH'lı 151 hasta çalışmaya alınmıştır, hipoksemi ile korele olarak polinöropati riskinin arttığı gösterilmiştir [135]. Hipoksik nöropatide mikrodolaşımdaki kapiller damarlarda endotel hücre hiperplazisi olur ve bu da endoluminal oklüzyona neden olur, dolayısıyla hipoksi şiddeti artar. Oksijen yokluğu aksonal transportu bozar ve aksonal dejenerasyona neden olur. Benzer mantıkla OUAS hastalarında da polinöropati görülmesi teorik olarak beklenen bir bulgudur.

Son dönemde yapılan çalışmalarda OUAS'nunda diğer nedenlerden bağımsız olarak tekrarlayan hipoksiye bağlı bir polinöropati nedeni olduğu gösterilmiştir [10-12]. Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı simetrik olarak, birlikte tutulmasıyla ortaya çıkan; motor, duyu ve bazen otonom belirtilerin görüldüğü klinik bir tablodur.

Mayer ve ark.'larının 1999'da yaptığı çalışmada, 17 OUAS hastası (AHİ >40) ile 10 sağlıklı olgu karşılaştırılmıştır. Duysal median sinir incelenmiş ve median sinirin, hem amplitüdünde hem de hızında kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma saptanmıştır [10].

Lüdemann ve ark.'larının 2001 yılında yaptığı çalışmada, yeni tanı konmuş 23 OUAS hastası ile 21 sağlıklı olgu karşılaştırılmıştır. Hastaların sol sural sinir ve sağ peroneal sinir amplitüd ve hızları değerlendirilmiştir. Sol sural sinir amplitüdü kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunmuştur, sağ peroneal sinirde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır [11].

Dziewas ve ark.'larının 2006 yılında yaptığı çalışmada ise 23 OUAS ve 23 sağlıklı olgu, bilateral sural sinirin duysal amplitüdleri averajlanarak karşılaştırılmıştır. Sural sinir amplitüdü OUAS hastalarında azalmış olarak saptanmıştır[12].

Bizim çalışmamızda sol ulnar motor ve duysal sinir, sağ tibialis posterior motor sinir, sol peroneal motor sinir, sağ sural duysal sinir ENMG ile incelenmiştir. Yirmi sağlıklı olgu, 20 hafif-orta OUAS, 20 ağır OUAS karşılaştırılmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, BKİ açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Tibial sinir hızında kontrol grubuna göre hafif-orta OUAS ve ağır OUAS hastalarında anlamlı derecede azalma gözlenmiştir (Tablo 7, Tablo 8).

OUAS ve polinöropati çalışmaları, hem yöntem hem sonuçları itibariyle oldukça heterojenite göstermektedir. Bu nedenle de mevcut çalışmalarla bizim çalışmamızı sonuç ilişkisi açısından tartışmak oldukça güçtür. Bu çalışma daha önceki çalışmaları destekler biçimde OUAS'ın periferik nöropati oluşumuna neden olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde tibialis posterior motor sinir iletimlerinin çalışıldığına dair veri yoktur. Bu nedenle OUAS ve polinöropati birlikteliğini tartışmak için daha fazla olgu sayısı ve benzer metodolojisi olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otonom sinir sistemi postapneik ve apneik fazda önemli role sahiptir [4]. OUAS, kronik sempatik overstimulasyon aracılığıyla otonomik adaptasyona neden olur. Muhtemelen postapneik dönemde ortaya çıkan hipoksi otonomik sinir sisteminin etkilenmesine neden olur. Tekrarlayan obstruktif apne epizodları, hipoksi ve hiperkapni kemoreseptör refleksler aracılığıyla ve diğer yollarla sempatik sistemi aktive eder [70]. Hem hipoksi hem de hiperkapni lokal vasküler etkilerle vazodilatasyona neden olur. Bu vazodilatasyon nedeniyle sempatik sistem aktive olur, böylece vazokonstruksiyona neden olur. Uyku apne hastalarında uykuda izlenen sempatik aktivite artışı gündüz de etkinliğini korur [81, 118, 144].

Sempatik sistemin değerlendirilmesinde non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle SDY günümüzde tercih edilen bir yöntemdir. Literatürde SDY değerlendirilmesi ile ilgili ortak bir görüş halen yoktur, bazı otörler kalitatif değerlendirmeyi önerirken, bazıları ise kantitatif değerlendirmeyi önermektedir. Kalitatif yöntem sadece amplitüd yokluğunu patolojik olarak kabul ederken, kantitatif yöntem latansa ve/veya amplitüd büyüklüğüne göre SDY'ını değerlendirmeyi önermektedir. Bazı otörler ise averajlama yaparak sempatik deri yanıtını değerlendirmeyi önermektedir. Sempatik deri yanıtı incelemesinin kısıtlı yönü habituasyon ve SDY dalga varyasyonlarıdır [137]. Yapılan birçok çalışmada SDY'nin latans ve amplitüdlere için farklı normal değerleri bulunmuştur [18, 117, 138]. Bu farklılık hastalarda görülebilen latans uzaması ve amplitüd düşüklüğünün ne zaman patolojik kabul edileceği sorusunu akla getirmiştir.

Zakrzewska ve ark.'larının 2004'te yapmış olduğu çalışmada 34 OUAS (AHİ:41,65) olgusu ile 32 sağlıklı olguya, SDY ve RRAD testi yapılmış ve gruplar karşılaştırılmıştır. OUAS grubunda kontrol grubuna göre SDY latansında anlamlı uzama olduğu gözlenmiştir. Amplitüd büyüklüğü bu çalışmada değerlendirilmemiştir [13].

Literatürde OUAS şiddeti ve SDY amplitüdü arasında pozitif korelasyon tanımlanmamış olmakla birlikte, SDY amplitüdü değeri konusundaki tartışmalar da sürmektedir. Çiçek ve ark.'nın 2008'de yaptığı çalışmada 24 aktif atopik dermatitli, 14 inaktif atopik dermatitli hasta ve 20 sağlıklı olgunun SDY'ları incelenmiştir. Aktif atopik dermatitli grup ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, aktif atopik dermatitli hastalarda latans uzaması ve amplitüd büyüklüğünde artış saptanmıştır. Latans uzaması istatistiksel olarak anlamlıyken amplitüd büyüklüğündeki artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur [139].

Bizim çalışmamızda 20 sağlıklı sağlıklı olgu, 20 hafif-orta OUAS, 20 ağır OUAS olgusunun SDY'ları incelenmiştir. SDY'ları kantitatif olarak değerlendirilerek, latans, amplitüdlere incelenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında SDY latanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, amplitüdlere ağır OUAS olgularında, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir. Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif-orta OUAS grubunda üst SDY

latansında %10, amplitüdünde %25, alt SDY latansında %20, amplitüdünde %30 anormallik gözlenirken; ağır OUAS grubundaki üst SDY latansında %5, amplitüdünde %45, alt SDY latansında %10, amplitüdünde %30 anormallik gözlenmiştir, veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 9, Tablo 10).

Zakrzewska ve ark.'larının yaptığı çalışmada OUAS grubunda latans ortalamasında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uzadığı gözlenmiştir. Çiçek ve ark.'larının yaptığı çalışmada aktif atopik dermatitli hastalarda latans ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığı ve amplitüd ortalamasının ise kontrol grubuna göre arttığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda SDY latans ortalamaları arasında anlamlı fark gözlenmezken, amplitüd ortalamaları karşılaştırıldığında ise ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Amplitüd ortalamalarının artışı, Çiçek ve ark.'larının yaptığı çalışma ile uyumludur. Buradaki amplitüd artışının OUAS'ndaki sempatik sistemin overstimülasyonuna bağlı yani otonomik disfonksiyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Kantitatif değerlendirmeyi öneren bazı yazarlar sadece latans, bazıları ise sadece amplitüd değerlendirmesini önermektedir. Bizim çalışmamız SDY değerlendirmesinde latansa göre amplitüd yüksekliğinin daha sensitif bir değerlendirme olabileceğini düşündürmüştür. Bu nedenle bizim düşüncemiz SDY incelemesinde kantitatif değerlendirme yapılması gerektiği ve amplitüd değişkenliğinin latans değişkenliğine göre daha değerli olabileceğidir.

Otonomik sinir sisteminin, kalp hızının kontrolü, kan basıncının düzenlenmesi ve kardiyovasküler sistemin kararlılığı için kritik bir önemi vardır. İnsanda otonomik sinir sistemi gün içerisinde belirgin değişiklikler gösterir. Uyku, dinamik bir süreç oluşu ile otonomik sistemde meydana getirdiği hızlı dalgalanmalarla dikkat çekmektedir. Bu sebeple uykunun otonomik fonksiyonlar üzerine etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. Obstrüktif uyku apne sendromunda, tekrarlayıcı apne ve hipopnelerin kalp hızının periyodik değişkenliği üzerine etkileri uzun zamandır dikkat çekmektedir [92]. Holter ile elektrokardiyografik incelemeler sırasında, uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında ciddi kalp ritm bozuklukları olduğu görülmüştür [140]. OUAS ile kardiyak aritmiler arasındaki

ilişki farklı çalışmalarda incelenmiştir [89-91]. KHD'nin otonomik sinir sisteminin etkilerini izleme olanağı ile OUAS olan olgularda da kullanımı gündeme gelmiştir [92-96].

OUAS'da kardiyovasküler testlerin etkilenmesi birçok çalışmada gösterilmiştir. KHD'ndeki azalma, ventriküler aritmilerin ve kardiyak ani ölümlerin patogenezi ile yakından ilişkili olan baskılanmış vagal aktivitenin göstergesidir. Subklinik otonomik fonksiyon bozukluğunun KHD analizi ile erken dönemde belirlenmesi, hem risk analizi hem de tedavi planı açısından önemlidir [141-144].

Akyüz ve arkadaşlarının 1999'da yaptığı bir çalışmada, yaş ortalaması 9,86 (4-14) olan 23 sağlıklı olguda istirahat ve derin solunumda RRAD'leri incelenerek, RRAD normalleri saptanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda istirahat ve derin solunum RRAD'leri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,03$). Bu farklılığın beklenen bir sonuç olduğunu ve kardiyovagal refleks neticesinde bu farklılığın ortaya çıkması gerektiğini belirtmişlerdir [80].

Zakrzewska ve ark. 2004'te yaptığı çalışmada OUAS (AHİ:41,65) hastalarında SDY ve RRAD değerlendirilmiştir, 34 OUAS hastası ile 32 sağlıklı olgu karşılaştırılmış ve bu hastaların istirahat ve derin solunumdaki RRAD'leri incelenmiştir. OUAS hastalarındaki RRAD değerinin kontrol grubuna göre azalmış olduğu saptanmıştır, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır [13].

Bizim çalışmamızda kardiyovasküler otonom fonksiyonları araştırmak için RRAD'leri incelenmiştir. İstirahatte, derin solunumda, valsalva manevrasında ve hasta oturur pozisyondan ayağa kalkarken ortaya çıkan RRAD'ler incelenmiştir. Olguları kontrol grubu, hafif-orta OUAS grubu, ağır OUAS grubu olmak üzere üçe ayırdıktan sonra olguların RRAD ortalamaları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Her grubun kendi içerisinde, istirahat maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi ortalamaları ile derin solunumdaki maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesi ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,00$). Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif-orta OUAS grubunda istirahat maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde ve derin solunum maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde herhangi bir olguda anormallik gözlenmezken , %5 olguda

valsalva RRAD maximum/minumum oranında, %5 olguda ayakta RRAD maximum/minumum oranında anormallik gözlenmiştir. Ağır OUAS grubundaki %5 olguda istirahat maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde, %15 olguda derin solunum maximum-minimum varyasyon değişkenlik yüzdesinde, %15 olguda valsalva RRAD maximum/minumum oranında anormallik gözlenirken, ayakta RRAD maximum/minumum oranı değerlendirildiğinde herhangi bir olguda anormallik gözlenmemiştir. Veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 11, Tablo 12).

Bu çalışma da istirahat ve derin solunumdaki RRAD değerleri ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır, bu bulgu Zakrzewska ve ark. yaptığı çalışma ile uyumluydu. Akyüz ve arkadaşlarının RRAD normallerini saptamak amacıyla yaptığı çalışmada istirahat ve derin solunumda RRAD'ler incelenmiştir, istirahat ve derin solunum RRAD'ler karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,03$). Bizim çalışmamızda da istirahat ve derin solunumdaki RRAD'ler grupların kendi içerisinde karşılaştırıldığında her grupta anlamlı fark gözlenmiştir ($p<0,00$).

Oküler kuruluk, otonomik disfonksiyonun bir özelliğidir. Daha önce otonomik disfonksiyonu değerlendirmek için, gözyaşı salgısının ölçüldüğü Schirmer testi farklı hastalıklarda kullanılmıştır [20-23]. Ancak şimdiye kadar herhangi bir çalışmada OUAS'nda gözlenen otonomik disfonksiyon Schirmer testi ile değerlendirilmemiştir.

Kwon ve ark. 1994'de yaptığı bir çalışmada klinik olarak Parkinson hastalığı tanısı konan 51 hasta ve 75 sağlıklı olgu karşılaştırılmıştır. Whatman No.2 marka Schirmer kağıtları kullanılmıştır. Parkinson hastalığı olanlarda Schirmer testi ortalaması $3,4 \pm 2,3$ mm, kontrol grubunda ise $8,1 \pm 6,5$ mm saptanmıştır. İki grubun arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,01$). Bu sonuç Parkinson hastalığındaki emosyonel bozukluğa ve otonomik disfonksiyona bağlanmıştır.

Barendregt ve ark. 1996'da yaptığı çalışmada ortalama 22 yıldır romatoid artrit olan ve göz kuruluşundan yakınan 18 kadın hastayı, ortalama 10 yıldır romatoid artrit olan ve göz kuruluşundan yakınmayan 18 kadın hastayı ve 33 sağlıklı kadın olguyu karşılaştırmıştır. IOLAB Pharmaceuticals marka Schirmer kağıtları kullanılmıştır.

Romatoid artriti olan ve göz kuruluğundan yakınan hastaların Schirmer testi ortalaması 2 (0-9) mm, romatoid artriti olan ve göz kuruluğundan yakınmayan hastaların Schirmer testi ortalaması 26 (13-35) mm, sağlıklı kontrol grubunun Schirmer testi ortalaması 17 (4-35) mm olarak bulunmuştur. İlk grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede göz yaşı azalması saptanmıştır ($p<0.05$). Bunun nedeni romatoid artrit'te ortaya çıkan periferik nöropati yanında otonomik nöropatinin gözlenmesine bağlanmıştır [22].

Barendregt ve ark. 1999'da yaptığı çalışmada ise 41 primer sjögren sendromlu hastaya Schirmer testi uygulanmıştır. IOLAB Pharmaceuticals, CA, USA marka Schirmer kağıtları kullanılmıştır. Schirmer testi ortalaması 8,7 mm bulunmuştur, ayrıca otonomik kardiyak testler (derin solunum ve valsalva manevrasında RRAD) uygulanmıştır. Schirmer testi ile kardiyak testler arasında korelasyon saptanmamıştır, bunun nedeni olarak olasılıkla gözyaşı salgısını düzenleyen otonomik sistem yolları ile kardiyak otonomik yolların farklı olduğu açıklaması yapılmıştır [23].

Bizim çalışmamızda ise Schirmer testi ortalamaları kontrol grubunda 22.2 (8,5-35) mm, Hafif OUAS grubunda 23,5 (4-35) mm, Ağır OUAS grubunda 24 (6-35) mm olarak saptanmıştır. Schirmer testi ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif OUAS grubunda %10 olguda, ağır OUAS grubunda %20 olguda Schirmer testi anormal saptanmıştır, veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 13).

Kwon ve ark. yaptığı çalışmada, Parkinson hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı olarak, göz yaşı azalması saptanmıştır ($p<0,01$). Barendregt ve ark.'larının yaptığı çalışmada romatoid artriti olan ve göz kuruluğundan yakınan hastalar, romatoid artriti olan ve göz kuruluğundan yakınmayan hastalara, sağlıklı olgular karşılaştırılmıştır. Romatoid artriti olan ve göz kuruluğundan yakınan hastalarda diğer gruplara göre anlamlı olarak göz yaşı azalması saptanmıştır ($p<0.05$). Barendregt ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise primer sjögren sendromlu hastalara Schirmer testi uygulanmıştır, Schirmer testi ortalaması 8,7 mm/5dk saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu, hafif-orta OUAS grubu, ağır OUAS grubu olmak üzere üç gruba Schirmer 1 testi uygulanmıştır, grupların ortalamaları ve anormallik yüzdeleri

karşılaştırılmıştır. Grupların ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun değerleri normal sınırlar olarak kabul edildiğinde hafif OUAS grubunda %10 olguda, ağır OUAS grubunda %20 olguda Schirmer testi anormal saptanmıştır.

OUAS'da periferik nöropatinin ve otonomik disfonksiyonun gözlemlendiği biliniyor. Daha önce yapılmış çalışmalarda diabetes mellituslu hastalarda da parasempatik disfonksiyonla oküler kuruluk arasında korelasyon saptanmıştır [145]. Bizim çalışmamızda gruplar arasında Schirmer testi sonuçlarının ortalamaları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır, bunun nedeninin çalışmaya aldığımız OUAS hastalarında henüz parasempatik sistemin belirgin olarak etkilenmemiş olabileceğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bu görüşümüzü destekleyen başka bir bulgu ise parasempatik sistemi değerlendiren RRAD testinin sonuçlarıdır, RRAD değerlerinin ortalamaları arasında anlamlı farklılık olmaması yine parasempatik sistemin etkilenmemiş olmasından kaynaklanabilir. Bu düşünceye zıt olarak Barendregt ve ark. 1999'da yaptığı çalışmada ise primer Sjögren sendromlu hastalara Schirmer testi uygulanmıştır, ayrıca otonomik kardiyak testlerde uygulanmıştır. Schirmer testi ile kardiyak testler arasında korelasyon saptanmamıştır, olasılıkla gözyaşı salgısını düzenleyen otonomik sistem yolları ile kardiyak otonomik yolların farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da sempatik deri yanıtında ağır OUAS hastalarında diğer gruplara göre anlamlı fark gözlenirken, Schirmer testi ve RRAD'de fark gözlenmemesi olasılıkla gözyaşı ve kalp hız değişkenliğinin benzer yolla yani parasempatik sistemle düzenlendiğini düşündürmüştür. Bir başka yorum ise, SDY'nin otonomik sinir sistemini değerlendirmede Schirmer testi ve RRAD'ye göre daha sensitif olduğudur.

Bu çalışma OUAS hastalarında periferik ve otonom sinir sistemi araştırmasına yönelik olarak yapılan en kapsamlı çalışmadır. Otonomik disfonksiyon araştırılmasında hastalığın şiddetinin derecelendirildiği ilk çalışmadır.

SONUC ve ÖNERİLER

Bu çalışma da daha önceki çalışmaları destekler biçimde OUAS'ın periferik nöropati oluşumunu kolaylaştırabileceği düşünülmüştür.

OUAS şiddeti arttıkça SDY amplitüd anormallik oranlarında artış olduğu, benzer korelasyonun SDY latansında gözlenmediği bulunmuştur. Bu bulgu bize OUAS'ta gözlenen otonomik disfonksiyonun OUAS şiddeti ile artabileceğini düşündürmüştür.

Otonom sinir sistemi ile ilgili farklı hastalıklar şimdiye kadar yapılan çalışmalarda genişçe tartışılmıştır [121-131]. Ancak OUAS da otonomik etkilenmenin ENMG ile taranması sadece bir çalışmada tartışılmıştır [13]. Bu nedenle yöntemlerin geliştirilmesi ve daha sağlıklı veriler elde edilmesi için daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde OUAS hastalarını otonomik disfonksiyonu Schirmer testi ile değerlendiren başka çalışmaya rastlanmamıştır. İleride yapılacak yeni çalışmalarla, OUAS hastalarında otonomik disfonksiyon taraması amacıyla, Schirmer testinin rutin pratikte kullanılabilecek bir test olduğu kanısındayız.

ENMG ve Schirmer testi OUAS'ta gözlenen otonomik disfonksiyonu saptamak için kolay uygulanabilir non-invaziv testlerdir. Bunların rutin kullanıma girmesiyle, OUAS'nda gözlenen otonomik disfonksiyonun erken tanısı, böylece de erken tedavisi mümkün olacaktır. Böylelikle otonomik disfonksiyona bağlı ortaya çıkan ani kardiyak ölümlerin önüne geçmek mümkün olabilecektir.

8.KAYNAKLAR

1. Guilleminault, C., A. Tilkian, and W.C. Dement, *The sleep apnea syndromes*. Annu Rev Med, 1976. 27: p. 465-84.
2. Stradling, J.R. and J.H. Crosby, *Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men*. Thorax, 1991. 46(2): p. 85-90.
3. Kales, A., et al., *Severe obstructive sleep apnea--I: Onset, clinical course, and characteristics*. J Chronic Dis, 1985. 38(5): p. 419-25.
4. Bonsignore, M.R., et al., *The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms*. Eur Respir J, 1994. 7(4): p. 786-805.
5. Shahani, B.T., et al., *RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy*. Arch Neurol, 1990. 47(6): p. 659-64.
6. Hung, J., et al., *Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men*. Lancet, 1990. 336(8710): p. 261-4.
7. Leung, R.S. and T.D. Bradley, *Sleep apnea and cardiovascular disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(12): p. 2147-65.
8. Shneerson, J.M., *Sleep Medicine: A Guide to Sleep and its Disorders*. 2005(Second Edition): p. 1-22, 229-262.
9. Davies, R.J., *Cardiovascular aspects of obstructive sleep apnoea and their relevance to the assessment of the efficacy of nasal continuous positive airway pressure therapy*. Thorax, 1998. 53(5): p. 416-8.
10. Mayer, P., et al., *Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(1): p. 213-9.
11. Ludemann, P., et al., *Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001. 70(5): p. 685-7.
12. Dzierwas, R., et al., *Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. 78(3): p. 295-7.
13. Zakrzewska-Pniewska, B., et al., *Clinical versus electrophysiological assessment of dysautonomia in obstructive sleep apnea syndrome*. J Clin Neurophysiol, 2004. 21(6): p. 435-9.
14. Toyokura, M., *Sympathetic skin responses: the influence of electrical stimulus intensity and habituation on the waveform*. Clin Auton Res, 2006. 16(2): p. 130-5.
15. McLeod, J.G. and R.R. Tuck, *Disorders of the autonomic nervous system: Part 2. Investigation and treatment*. Ann Neurol, 1987. 21(6): p. 519-29.
16. Ravits, J.M., *AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing*. Muscle Nerve, 1997. 20(8): p. 919-37.
17. Gutrecht, J.A., *Sympathetic skin response*. J Clin Neurophysiol, 1994. 11(5): p. 519-24.
18. Knezevic, W. and S. Bajada, *Peripheral autonomic surface potential. A quantitative technique for recording sympathetic conduction in man*. J Neurol Sci, 1985. 67(2): p. 239-51.
19. Kwon, *Schirmer Test in Parkinson's Disease*. Journal of Korean Medical Science, 1994. 9(3): p. 239-42.

20. Patten, J.T., *Letter: Decreased lacrimation and amyotrophic lateral sclerosis*. JAMA, 1975. 231(1): p. 24.
21. Copperman, R., *Letter: Decreased lacrimation in amyotrophic lateral sclerosis*. JAMA, 1974. 230(4): p. 536.
22. Barendregt, P.J., et al., *Parasympathetic dysfunction in rheumatoid arthritis patients with ocular dryness*. Ann Rheum Dis, 1996. 55(9): p. 612-5.
23. Barendregt, P.J., et al., *Parasympathetic failure does not contribute to ocular dryness in primary Sjogren's syndrome*. Ann Rheum Dis, 1999. 58(12): p. 746-50.
24. AmericanAcademyofSleepMedicine, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events*. 2007: p. 17-31.
25. Flanigan, W.F., Jr., R.H. Wilcox, and A. Rechtschaffen, *The EEG and behavioral continuum of the crocodilian, Caiman sclerops*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1973. 34(5): p. 521-38.
26. Schulz, H., *Phasic or transient? Comment on the terminology of the AASM manual for the scoring of sleep and associated events*. J Clin Sleep Med, 2007. 3(7): p. 752.
27. KaradagM, *Dünyada ve Türkiyede uyku çalışmaları*. Akciğer Arşivi, 2007. 8: p. 62-4.
28. Bickelmann, A.G., et al., *Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome*. Am J Med, 1956. 21(5): p. 811-8.
29. Duchna, H.W., *[Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]*. Pneumologie, 2006. 60(9): p. 568-75.
30. Gould, G.A., et al., *The sleep hypopnea syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1988. 137(4): p. 895-8.
31. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep, 1999. 22(5): p. 667-89.
32. Patil, S.P., et al., *Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis*. Chest, 2007. 132(1): p. 325-37.
33. Banno, K. and M.H. Kryger, *Sleep apnea: clinical investigations in humans*. Sleep Med, 2007. 8(4): p. 400-26.
34. Bondemark, L., *Does 2 years' nocturnal treatment with a mandibular advancement splint in adult patients with snoring and OSAS cause a change in the posture of the mandible?* Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1999. 116(6): p. 621-8.
35. Can, M., et al., *Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea*. Chest, 2006. 129(2): p. 233-7.
36. Tsuiki, S., et al., *The interaction between changes in upright mandibular position and supine airway size in patients with obstructive sleep apnea*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005. 128(4): p. 504-12.
37. Hoekema, A., B. Stegenga, and L.G. De Bont, *Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review*. Crit Rev Oral Biol Med, 2004. 15(3): p. 137-55.
38. Guilleminault, C., et al., *Women and the obstructive sleep apnea syndrome*. Chest, 1988. 93(1): p. 104-9.
39. Manber, R. and R. Armitage, *Sex, steroids, and sleep: a review*. Sleep, 1999. 22(5): p. 540-55.

40. Strollo, P.J., Jr. and R.M. Rogers, *Obstructive sleep apnea*. N Engl J Med, 1996. 334(2): p. 99-104.
41. Strohl, K.P., et al., *Obstructive sleep apnea in family members*. N Engl J Med, 1978. 299(18): p. 969-73.
42. Redline, S., et al., *The familial aggregation of obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(3 Pt 1): p. 682-7.
43. Guilleminault, C., et al., *Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome*. Chest, 1995. 107(6): p. 1545-51.
44. Redline, S., et al., *Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 155(1): p. 186-92.
45. Ong, K.C. and A.A. Clerk, *Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center*. Respir Med, 1998. 92(6): p. 843-8.
46. Heimer, D., et al., *Sleep apnea syndrome treated by repair of deviated nasal septum*. Chest, 1983. 84(2): p. 184-5.
47. Mangat, D., W.C. Orr, and R.O. Smith, *Sleep apnea, hypersomnolence, and upper airway obstruction secondary to adenotonsillar enlargement*. Arch Otolaryngol, 1977. 103(7): p. 383-6.
48. Cartwright, R.D., F. Diaz, and S. Lloyd, *The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency*. Sleep, 1991. 14(4): p. 351-3.
49. Grunstein, R.R., K.Y. Ho, and C.E. Sullivan, *Sleep apnea in acromegaly*. Ann Intern Med, 1991. 115(7): p. 527-32.
50. Rajagopal, K.R., et al., *Obstructive sleep apnea in hypothyroidism*. Ann Intern Med, 1984. 101(4): p. 491-4.
51. Findley, L.J. and R.J. Bonnie, *Sleep apnea and auto crashes. What is the doctor to do?* Chest, 1988. 94(2): p. 225-6.
52. Aldrich, M.S., *Automobile accidents in patients with sleep disorders*. Sleep, 1989. 12(6): p. 487-94.
53. Haraldsson, P.O., et al., *Clinical symptoms of sleep apnea syndrome and automobile accidents*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1990. 52(1): p. 57-62.
54. Olson, L.G., et al., *A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 152(2): p. 717-20.
55. Strobel, R.J. and R.C. Rosen, *Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review*. Sleep, 1996. 19(2): p. 104-15.
56. LyleD, *Obstructive Sleep Apnea*, . American Family Physician, 1999. 60: p. 2279-86.
57. Almeida, F.R., et al., *Long-term sequellae of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea patients: Part 1. Cephalometric analysis*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2006. 129(2): p. 195-204.
58. Battagel, J.M., A. Johal, and B. Kotecha, *A cephalometric comparison of subjects with snoring and obstructive sleep apnoea*. Eur J Orthod, 2000. 22(4): p. 353-65.
59. Battagel, J.M., et al., *The role of lateral cephalometric radiography and fluoroscopy in assessing mandibular advancement in sleep-related disorders*. Eur J Orthod, 1998. 20(2): p. 121-32.

60. Kyung, S.H., Y.C. Park, and E.K. Pae, *Obstructive sleep apnea patients with the oral appliance experience pharyngeal size and shape changes in three dimensions*. *Angle Orthod*, 2005. 75(1): p. 15-22.
61. Pomeranz, B., et al., *Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis*. *Am J Physiol*, 1985. 248(1 Pt 2): p. H151-3.
62. Pagani, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. *Circ Res*, 1986. 59(2): p. 178-93.
63. Sullivan, C.E., et al., *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. *Lancet*, 1981. 1(8225): p. 862-5.
64. Hoffstein, V., N. Zamel, and E.A. Phillipson, *Lung volume dependence of pharyngeal cross-sectional area in patients with obstructive sleep apnea*. *Am Rev Respir Dis*, 1984. 130(2): p. 175-8.
65. Loube, D.I., et al., *Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement*. *Chest*, 1999. 115(3): p. 863-6.
66. Anon, *Practice parameters for treatment of OSA in adults*. *Sleep* 1997. 20: p. 406-22.
67. Engleman, H.M., et al., *Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. *Thorax*, 1993. 48(9): p. 911-4.
68. Faccenda, J.F., et al., *Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(2): p. 344-8.
69. Phillips, B.G. and V.K. Somers, *Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea*. *Respir Physiol*, 2000. 119(2-3): p. 181-7.
70. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. *J Clin Invest*, 1995. 96(4): p. 1897-904.
71. Narkiewicz, K., et al., *Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea*. *Circulation*, 1999. 100(23): p. 2332-5.
72. Waradekar, N.V., et al., *Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996. 153(4 Pt 1): p. 1333-8.
73. Ertekin, C., *Sentral ve periferik EMG* 2006(1.Baskı): p. 195-211,883-911.
74. Bromberg MB, G.S.A., *Hand Book of Peripheral Neuropathy*. 2005(2th edition): p. 1-127.
75. Boulton, A.J., et al., *Diabetic somatic neuropathies*. *Diabetes Care*, 2004. 27(6): p. 1458-86.
76. Dworkin, R.H., et al., *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. *Arch Neurol*, 2003. 60(11): p. 1524-34.
77. Dyck, *Peripheral Neuropathy: New Concepts and Treatment*. 1992(Third Edition): p. 601-813.
78. Appenzeller, O., R.D. Parks, and J. MacGee, *Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract*. *Am J Med*, 1968. 44(6): p. 873-80.
79. LowPA, *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. 1993: p. 169-197.

80. Akyuz, G., et al., *Normative data of sympathetic skin response and RR interval variation in Turkish children*. Brain Dev, 1999. 21(2): p. 99-102.
81. Hedner, J., et al., *Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension?* J Hypertens Suppl, 1988. 6(4): p. S529-31.
82. Carlson, J.T., et al., *Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea*. Chest, 1993. 103(6): p. 1763-8.
83. Narkiewicz, K., et al., *Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea*. Circulation, 1998. 98(8): p. 772-6.
84. Peled, N., et al., *Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Hypertens, 1998. 11(11 Pt 1): p. 1284-9.
85. Morgan, B.J., et al., *Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans*. J Appl Physiol, 1995. 79(1): p. 205-13.
86. Xie, A., et al., *Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans*. J Appl Physiol, 2000. 89(4): p. 1333-9.
87. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur Heart J, 1996. 17(3): p. 354-81.
88. Kucera, P., Z. Goldenberg, and E. Kurca, *Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use*. Bratisl Lek Listy, 2004. 105(3): p. 108-16.
89. Miller, W.P., *Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance*. Am J Med, 1982. 73(3): p. 317-21.
90. Guilleminault, C., S.J. Connolly, and R.A. Winkle, *Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome*. Am J Cardiol, 1983. 52(5): p. 490-4.
91. Stoohs, R. and C. Guilleminault, *Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome*. J Appl Physiol, 1992. 72(2): p. 583-9.
92. Guilleminault, C., et al., *Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique*. Lancet, 1984. 1(8369): p. 126-31.
93. Roche, F., et al., *Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis*. Circulation, 1999. 100(13): p. 1411-5.
94. Hilton, M.F., et al., *Evaluation of frequency and time-frequency spectral analysis of heart rate variability as a diagnostic marker of the sleep apnoea syndrome*. Med Biol Eng Comput, 1999. 37(6): p. 760-9.
95. Dingli, K., et al., *Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients*. Eur Respir J, 2003. 22(6): p. 943-50.
96. Roche, F., et al., *Predicting sleep apnoea syndrome from heart period: a time-frequency wavelet analysis*. Eur Respir J, 2003. 22(6): p. 937-42.
97. Bixler, E.O., et al., *Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157(1): p. 144-8.
98. Versace, F., et al., *Heart rate variability during sleep as a function of the sleep cycle*. Biol Psychol, 2003. 63(2): p. 149-62.

99. Vanoli, E., et al., *Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction.* Circulation, 1995. 91(7): p. 1918-22.
100. Bennett, T., et al., *Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus.* Diabetes, 1978. 27(12): p. 1167-74.
101. Bennett, T., et al., *Assessment of vagal control of the heart in diabetes. Measures of R-R interval variation under different conditions.* Br Heart J, 1977. 39(1): p. 25-8.
102. Ewing, D.J., et al., *Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation.* Diabetologia, 1981. 21(1): p. 18-24.
103. Low, P.A., et al., *The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function.* Muscle Nerve, 1990. 13(2): p. 152-7.
104. Pfeifer, M.A., et al., *Quantitative evaluation of cardiac parasympathetic activity in normal and diabetic man.* Diabetes, 1982. 31(4 Pt 1): p. 339-45.
105. Wieling, W., et al., *Reflex control of heart rate in normal subjects in relation to age: a data base for cardiac vagal neuropathy.* Diabetologia, 1982. 22(3): p. 163-6.
106. Eckberg, D.L., *Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results.* Am J Physiol, 1980. 239(5): p. H581-93.
107. Benarroch, E.E., T.L. Opfer-Gehrking, and P.A. Low, *Use of the photoplethysmographic technique to analyze the Valsalva maneuver in normal man.* Muscle Nerve, 1991. 14(12): p. 1165-72.
108. Benarroch, E.E. and F.L. Chang, *Central autonomic disorders.* J Clin Neurophysiol, 1993. 10(1): p. 39-50.
109. Nishimura, R.A. and A.J. Tajik, *The Valsalva maneuver and response revisited.* Mayo Clin Proc, 1986. 61(3): p. 211-7.
110. Smith, S.A., *Reduced sinus arrhythmia in diabetic autonomic neuropathy: diagnostic value of an age-related normal range.* Br Med J (Clin Res Ed), 1982. 285(6355): p. 1599-601.
111. Low, P.A., B.R. Zimmerman, and P.J. Dyck, *Comparison of distal sympathetic with vagal function in diabetic neuropathy.* Muscle Nerve, 1986. 9(7): p. 592-6.
112. Wheeler, T. and P.J. Watkins, *Cardiac denervation in diabetes.* Br Med J, 1973. 4(5892): p. 584-6.
113. Malik, M., et al., *Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques.* Eur Heart J, 1989. 10(12): p. 1060-74.
114. Narkiewicz, K. and V.K. Somers, *Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea.* Acta Physiol Scand, 2003. 177(3): p. 385-90.
115. SmithRP, *Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system.* Sleep Medicine Reviews, 1998. 2(2): p. 69-92.
116. Wang, G.H., *The galvanic skin reflex; a review of old and recent works from a physiologic point of view. II.* Am J Phys Med, 1958. 37(1): p. 35-57.
117. Shahani, B.T., et al., *Sympathetic skin response--a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. 47(5): p. 536-42.
118. Vinik, A.I., et al., *Diabetic autonomic neuropathy.* Diabetes Care, 2003. 26(5): p. 1553-79.

119. Schondorf, R., *New investigations of autonomic nervous system function*. J Clin Neurophysiol, 1993. 10(1): p. 28-38.
120. Cohen, A.M. and P.S. Vig, *A serial growth study of the tongue and intermaxillary space*. Angle Orthod, 1976. 46(4): p. 332-7.
121. Braune, H.J., *Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients*. Electromyogr Clin Neurophysiol, 1997. 37(7): p. 399-407.
122. Levy, D.M., et al., *Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992. 55(10): p. 902-8.
123. Soliven, B., et al., *Sympathetic skin response in diabetic neuropathy*. Muscle Nerve, 1987. 10(8): p. 711-6.
124. Solders, G., *Autonomic function tests in healthy controls and in terminal uraemia*. Acta Neurol Scand, 1986. 73(6): p. 638-9.
125. Argani, H., H. Ayromlou, and M. Raisii, *Sympathetic skin response in hemodialysis and renal transplantation*. Transplant Proc, 2002. 34(6): p. 2128.
126. Montagna, P., F. Salvi, and R. Liguori, *Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy*. Muscle Nerve, 1988. 11(2): p. 183-4.
127. Tugnoli, V., R. Eleopra, and D. De Grandis, *Hyperhidrosis and sympathetic skin response in chronic alcoholic patients*. Clin Auton Res, 1999. 9(1): p. 17-22.
128. Ulvi, H., et al., *R-R interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of the autonomic nervous system in leprosy patients*. Acta Neurol Scand, 2003. 107(1): p. 42-9.
129. Solders, G., T. Andersson, and A. Persson, *Central conduction and autonomic nervous function in HMSN I*. Muscle Nerve, 1991. 14(11): p. 1074-9.
130. Taly, A.B., G.R. Arunodaya, and S. Rao, *Sympathetic skin response in Guillain-Barre syndrome*. Clin Auton Res, 1995. 5(4): p. 215-9.
131. Malessa, R., et al., *[HIV-1 associated autonomic dysfunction (HIVAD)]*. Nervenarzt, 1996. 67(2): p. 147-54.
132. İbrahim Öztura, B.U., Ozlem Ciftci, Vesile Öztürk, *Küme başağrısı hastalarında uyku bozukluklarının uyku anket sorularıyla araştırılması ne kadar değerlidir ?* 45.Ulusal Nöroloji Kongresi, 2009: p. Poster No:390.
133. Faden, A., E. Mendoza, and F. Flynn, *Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking*. Arch Neurol, 1981. 38(10): p. 639-42.
134. Narayan, M. and R. Ferranti, *Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe chronic hypoxemia*. Arch Phys Med Rehabil, 1978. 59(4): p. 188-92.
135. Pfeiffer, G., et al., *Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Neurol, 1990. 237(4): p. 230-3.
136. Valli, G., et al., *Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. 47(10): p. 1117-21.
137. Narkiewicz, K. and V.K. Somers, *The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension*. J Hypertens, 1997. 15(12 Pt 2): p. 1613-9.
138. Uncini, A., et al., *The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits*. J Neurol Sci, 1988. 87(2-3): p. 299-306.

139. Cicek, D., et al., *Does autonomic dysfunction play a role in atopic dermatitis?* Br J Dermatol, 2008. 159(4): p. 834-8.
140. Lown, B. and M. Wolf, *Approaches to sudden death from coronary heart disease.* Circulation, 1971. 44(1): p. 130-42.
141. Micieli, G., et al., *Sleep-apnoea and autonomic dysfunction: a cardiopressor and pupillometric study.* Acta Neurol Scand, 1995. 91(5): p. 382-8.
142. Vanninen, E., et al., *Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes.* Clin Physiol, 1996. 16(3): p. 209-16.
143. Veale, D., J.L. Pepin, and P.A. Levy, *Autonomic stress tests in obstructive sleep apnea syndrome and snoring.* Sleep, 1992. 15(6): p. 505-13.
144. Shiomi, T. and T. Kobayashi, *[Sleep apnea syndrome (SAS)].* Ryoikibetsu Shokogun Shirizu, 1996(15): p. 457-9.
145. Ramos-Remus, C., M. Suarez-Almazor, and A.S. Russell, *Low tear production in patients with diabetes mellitus is not due to Sjogren's syndrome.* Clin Exp Rheumatol, 1994. 12(4): p. 375-80.