



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA POZİTİF HAVA YOLU BASINCI
TEDAVİSİNİN KARDİYOPULMONER EGZERSİZ
TESTİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İlker ÖZSARAÇ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

Şubat-2012

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA POZİTİF HAVA YOLU BASINCI
TEDAVİSİNİN KARDİYOPULMONER EGZERSİZ
TESTİNE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. İlker ÖZSARAÇ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM**

Şubat-2012

I. ÖNSÖZ

Hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tezimin hazırlanmasında güler yüzlü ve iyimser tavırlarıyla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve hep daha da kolaylaştıran tez hocam **Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM'a**,

Tez çalışmam esnasında hayata pozitif bakış açısıyla kuvvet kazandığım, bana yapıcı eleştirileri ve özverisiyle destek olan, çok sevdiğim ve saydığım değerli hocam ve ablam **Yrd. Doç. Dr. Meral UYAR'a**

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgilerinden faydalandığım, desteklerini, samimiyetlerini ve sevgilerini daima hissettiğim hocalarım **Prof. Dr. Öner DİKENSOY**, **Prof. Dr. Hasan BAYRAM** ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın **Prof. Dr. Ayten FİLİZ'e**,

Tezimin istatistiksel analizinde önemli katkısı bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi **Yrd. Doç. Dr. Seval KUL'a**

Beş yılı aşkın süredir beraber çalıştığım, acısıyla tatlısıyla birçok anıyı paylaştığım, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen başta **Uzm. Dr. Nevhiz GÜNDOĞDU** olmak üzere tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma koşullarını bizler için kolaylaştıran, ellerinden gelenin hep en iyisini yapmaya çalışan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı hemşireleri, personeli, sekreterleri ve teknisyenlerine,

Tez olgularını toplamam esnasında başını sıkça ağrıttığım, buna rağmen sabırla ve samimiyetle yardım ederek çok emek harcayan SFT laboratuvarı teknikeri **Ayşegül KAHRAMAN'a**,

Tüm hayatım boyunca emeklerini ve sevgilerini benden asla esirgemeyen, bugünlere gelmemde benden çok daha fazla pay sahibi olan başta sevgili **annem**, **babam ve eşim** olmak üzere tüm aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlker ÖZSARAÇ

Şubat 2012

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	IX
ŞEKİL LİSTESİ.....	X
RESİM LİSTESİ.....	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Uyku.....	4
2.1.2.1. Tanım.....	4
2.1.2.2. Uyku Fizyolojisi.....	4
2.1.2.2.1.Uyku Evreleri	4
2.1.3. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	6
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	7
2.2.1. Genel Tanımlar	7
2.2.2. Epidemiyoloji	8
2.2.3. Fizyopatoloji	8
2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri	11
2.2.4.1. Semptomlar	11
2.2.4.2. Fizik Muayene	13
2.2.4.3. Tanı Yöntemleri	14
2.2.4.3.1. Radyolojik Tanı	14
2.2.4.3.2. Endoskopik Tanı.....	14
2.2.4.3.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri.....	15
2.2.4.3.4. Pulse Oksimetri	15
2.2.4.3.5. Taşınabilir Cihazlar	15

2.2.4.3.6. PSG.....	16
2.2.5. OUAS Sınıflaması	17
2.2.6. OUAS Tedavisi.....	18
2.2.6.1. Genel Önlemler.....	18
2.2.6.2. Medikal Tedavi	21
2.2.6.3. Ağız İçi Araç Tedavisi	21
2.2.6.4. Cerrahi Tedavi.....	22
2.2.6.5. Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi	22
2.2.6.5.1. CPAP Tedavisi.....	23
2.2.6.5.2. BPAP Tedavisi.....	24
2.2.6.5.3. PAP Tedavisinin Yararları.....	24
2.2.6.6. PAP Tedavisinin Yan Etkileri.....	25
2.2.7. OUAS Sonuçları.....	25
2.2.7.1. OUAS'un Kardiyovasküler Sonuçları.....	26
2.3. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri.....	27
2.3.1. Tarihçe.....	27
2.3.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Endikasyonları.....	29
2.3.3. KPET.....	31
2.3.3.1. KPET Protokolleri.....	31
2.3.3.1.1. Bisiklet Ergometri Protokolleri.....	31
2.3.3.1.2. Treadmill Protokolleri.....	32
2.3.3.1.3. Sabit İş Yüğü Protokolü.....	32
2.3.4. Hasta Güvenliği.....	33
2.3.5. KPET İçin Mutlak ve Rölatif Kontrendikasyonlar.....	33
2.3.6. Testi Sonlandırma Kriterleri.....	34
2.3.7. Ölçülen Parametreler.....	35
2.3.7.1. Oksijen Tüketimi (VO ₂) (VO ₂ max, VO ₂ peak).....	35
2.3.7.2. Karbondioksit Üretimi (CO ₂ output, VCO ₂).....	36
2.3.7.3. Solunum Değişim Oranı (RER)	36
2.3.7.4. Anaerobik Eşik (Anaerobik Threshold, AE, AT)...	37
2.3.7.5. Kardiyak Ritim (HR), HR-VO ₂ İlişkisi.....	38
2.3.7.6. Nabız Rezervi (Heart Rate Reserve = HRR)	38

2.3.7.7. Oksijen Pulse (O_2 Pulse) (VO_2/HR)	39
2.3.7.8. Dakika Ventilasyonu (VE)	39
2.3.7.9. Solunum Rezervi (SR)	39
2.3.7.10. Gaz Değişim Parametreleri (VE/VO_2 ve VE/VCO_2).....	39
2.3.7.11. Fizyolojik Ölü Boşluğun Tidal Volume Oranı (VD/VT)	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hasta Seçimi.....	42
3.2. PSG.....	43
3.3. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi.....	43
3.4. CPAP Titrasyonu.....	44
3.5. CPAP Tedavisini Değerlendirme.....	44
3.6. KPET Değerlendirme.....	45
3.7. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	62

III. ÖZET

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA POZİTİF HAVA YOLU BASINCI TEDAVİSİNİN KARDİYOPULMONER EGZERSİZ TESTİNE ETKİLERİ

Dr. İlker ÖZSARAÇ

Uzmanlık Tezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Nazan BAYRAM

Şubat 2012, 72 sayfa

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS) erişkin popülasyonda sık görülen, kardiyovasküler başta olmak üzere birçok önemli komplikasyona neden olabilen klinik bir tablodur. OUAS'lu hipertansif hastalarda pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi ortalama kan basıncı değerlerini ve kalp hızını azaltır. Sağ ve sol ventrikül fonksiyonunu düzeltir, pulmoner arter basıncını düşürür. Biz bu çalışmada OUAS hastalarında pozitif hava yolu basıncı tedavisi ile kardiyopulmoner egzersiz kapasitesindeki olası değişiklikleri incelemeyi hedefledik.

Çalışmaya polisomnografi ile OUAS tanısı konularak PAP tedavisi önerilen 65 uyku kliniği hastası dahil edildi. Onsekiz yaşından büyük, obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı olmayan, kalp yetmezliği hastalığı olmayan, bisiklet kullanmayı engelleyecek ortopedik sorunu olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Olgularda tanı anında ve en az 4 hafta sonra bisiklet ergometrisi kullanılarak, kardiyopulmoner egzersiz kapasiteleri araştırıldı. Karbondioksit üretimi (VCO_2), oksijen tüketimi (VO_2), anaerobik eşik (AT), kardiyak ritim (HR), tidal volum (VT), HR- VO_2 ilişkisi, VE/VCO_2 , VE/VO_2 , iş yükü (WR), nabız rezervi (HRR), solunum rezervi (RR), oksijen pulse, dakika ventilasyonu (VE) parametreleri değerlendirildi.

Hastalar 4 hafta sonra yapılan kontrollerde PAP tedavisine uyuma göre gruplandırıldı ve istatistiksel analizler bu 2 grup arasında yapıldı. Olguların 57 (%87.7)'si erkek, yaş ortalaması 45.29 ± 10.57 yıl'dı. AHİ ortalaması 38.02 ± 23.19 olay/saat, VKİ ortalaması $31.72 \pm 4.87 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edildi.

Gruplar arasında yaş bakımından anlamlı farklılık görüldü ($p=0.006$). Bu yüzden yaşa göre düzeltilmiş verilerin analizinde tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı. $\text{VO}_2 \text{ max/kg}$ cihaz kullanan ($n=33$) grupta korunurken ($22.52 \pm 6.62 \text{ ml/dk/kg}$, $21.32 \pm 5.26 \text{ ml/dk/kg}$; $p=0.111$), cihaz kullanmayan ($n=32$) grupta $\text{VO}_2 \text{ max}$ 'ın ($21.31 \pm 5.66 \text{ ml/dk/kg}$, $19.92 \pm 5.40 \text{ ml/dk/kg}$; $p=0.050$) düştüğü saptandı.

İş yükü yüzdelere (WR%) bakıldığında PAP tedavisine uyumlu grupta ortalama 84.03 ± 16.31 iken tedavi sonrası 85.03 ± 14.60 'a çıktığı saptandı. Tedaviye uyumsuz grupta ise ortalama 79.56 ± 17.86 iken kontrolde 77.06 ± 17.76 'ya düştüğü saptandı ($p=0.041$).

Anaerobik eşikteki VE/VCO_2 oranında cihaz kullanan grupta ortalama 28.42 'den 27.36 'ya gerileme, diğer grupta ortalama 27.41 'den 27.81 'e yükselme görüldü ($p=0.033$).

Sonuç olarak OUAS'lularda egzersiz kapasitesindeki düşüş 4 haftalık PAP tedavisi önleni. AT'de VE/VCO_2 'deki değişiklikler, OUAS'lulardaki patofizyolojik değişikliklerin PAP tedavisi ile tersine dönerek kardiyak fonksiyonlarda iyileşme ve ölü boşluk ventilasyonunu ve/veya pulmoner arter basıncını azaltarak daha efektif ventilasyona yol açabileceği izlenimini vermektedir.

Anahtar kelimeler: OUAS, PAP, kardiyopulmoner egzersiz testi, VE/VCO_2 , WR%

IV. ABSTRACT

THE EFFECTS OF POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY ON EXERCISE PARAMETERS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

Dr. İlker ÖZSARAÇ, MD

Residency Thesis, Department of Pulmonary Diseases

Supervisor: Assist. Prof. Nazan BAYRAM, MD

February 2012, 72 Pages

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is common in adult population; that may cause many adverse clinical results, particularly cardiovascular complications. Positive airway pressure (PAP) therapy has been shown to reduce the heart rate and mean blood pressure in hypertensive OSAS patients. It also improves right and left ventricular function and reduces the pulmonary artery pressure. In this study we aimed to investigate possible changes in cardiopulmonary exercise capacity in OSAS patients after positive airway pressure treatment .

Sixty five sleep clinic patients diagnosed with OSAS by polysomnography and in whom PAP therapy was indicated clinically were included in the study. Patients were older than 18 years, had no obstructive, restrictive lung disease or heart-failure with no orthopedic problems precluding cycling.

Cardiopulmonary exercise capacity was assessed by bicycle ergometry during the diagnosis and at least 4 weeks later. Carbon dioxide production (VCO_2), oxygen uptake (VO_2), anaerobic threshold (AT), cardiac rhythm (HR), tidal volume (VT), HR- VO_2 relationship, VE/VCO_2 , VE/VO_2 , work rate (WR), heart rate reserve (HRR), respiratory reserve (RR), oxygen pulse, minute ventilation (VE) parameters were evaluated.

Patients were grouped with respect to compliance with PAP therapy for statistical analysis. Among the cases 57 (87.7 %) were males, and mean age was 45.29 ± 10.57 years, apnea-hypopnea index 38.02 ± 23.19 events/hour, body mass index $31.72 \pm 4.87 \text{ kg/m}^2$.

There was a significant difference between the groups according to age ($p=0.006$) and hence age-adjusted repeated measures analysis of variance was used for statistical analysis.

While $\text{VO}_2 \text{ max/kg}$ was protected in the group using the device ($n=33$) ($22.52 \pm 6.62 \text{ ml/min/kg}$ to $21.32 \pm 5.26 \text{ ml/min/kg}$; $p=0.111$), in the group not using the device, $\text{VO}_2 \text{ max}$ decreased ($21.31 \pm 5.66 \text{ ml/dk/kg}$ to $19.92 \pm 5.40 \text{ ml/dk/kg}$; $p=0.050$). Work rate increased from $84.03\% \pm 16.31$ to $85.03\% \pm 14.60$ in the group using PAP therapy. It decreased from $79.56\% \pm 17.86$ to $77.06\% \pm 17.76$ in the noncompliant group ($p=0.041$).

In the group that used the device, the rate of VE/VCO_2 at anaerobic threshold declined from 28.42 to 27.36, on the other hand, it increased from 27.41 to 27.81 in the group which did not used the device ($p=0.033$).

In conclusion, the decline in exercise capacity was prevented in patients with OSAS after 4 weeks of PAP therapy. The changes in VE/VCO_2 at AT suggest that reversal of pathophysiologic changes in OSAS with PAP therapy may improve cardiac function and cause more efficient ventilation by reducing dead space ventilation and/or pulmonary artery pressure.

Keywords: OSAS, PAP, cardiopulmonary exercise testing, VE/VCO_2 , WR%

V. KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-Hipopne İndeksi
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
ASDA	: American Sleep Disorders Association
ASV	: Adaptive Servo Ventilation
AT	: Anaerobik Eşik (Anaerobic threshold)
ATP	: Adenozin Trifosfat
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Continous Positive Airway Pressure
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
EOG	: Elektrookülografi
ERV	: Ekspiratuar Rezerv Volum
ESS	: Epworth Sleepiness Scale
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
HR	: Kalp Hızı
HRR	: Kardiyak Ritim Rezervi
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPET	: Kardiyopulmoner Egzersiz Testi
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
MET	: Metabolic Equivalent
MSLT	: Multiple Sleep Latency Test
MR	: Manyetik Rezonans
MVV	: Maksimum İstemli Solunum
NREM	: Non Rapid Eye Movement
ODI	: Oksijen Desaturasyon İndeksi

O₂	: Oksijen
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAİ 1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PAP	: Positive Airway Pressure (pozitif hava yolu basıncı)
PetCO₂	: Tidal Volum Sonu CO ₂ Basıncı (End-Tidal Pressure of CO ₂)
PetO₂	: Tidal Volum Sonu O ₂ Basıncı (End-Tidal Pressure of O ₂)
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Solunum Bozuklukları İndeksi
REM	: Rapid Eye Movement
RER (RQ)	: Solunum Değişim Oranı (Respiratory Exchange Ratio)
RERA	: Respiratory Effort-Related Arousal
RR (f)	: Dakika Solunum Sayısı
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SPO₂	: Oksijen Saturasyonu
SR	: Solunum Rezervi
USB	: Uykuda Solunum Bozuklukları
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VCO₂	: Karbondioksit Üretimi (CO ₂ Output)
VE	: Dakika Ventilasyon
VD/VT	: Fizyolojik Ölü Boşluk/Tidal Volum
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VO₂ max	: Maximum Oksijen Tüketimi
V/Q	: Ventilasyon/perfüzyon
Vt	: Tidal Volüm
WR	: İş Yüğü

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Yaşa göre uyku evrelerinin dağılımı.....	5
Tablo 2. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2).....	7
Tablo 3. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler...	9
Tablo 4. OUAS semptomları.....	12
Tablo 5. Epworth Uykululuk Skalası.....	13
Tablo 6. OUAS'da yardımcı tanı yöntemleri.....	15
Tablo 7. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler.....	16
Tablo 8. PSG endikasyonları.....	17
Tablo 9. PAP tedavisi yan etkileri.....	25
Tablo 10. OUAS Sonuçları.....	26
Tablo 11. OUAS'na eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonlar.....	27
Tablo 12. Kardiyopulmoner egzersiz testine genel bakış.....	33
Tablo 13. Test sonlandırma kriterleri.....	35
Tablo 14. Maksimum KPET için normal değerler.....	41
Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	47
Tablo 16. Cihaz kullanım durumuna göre kardiyopulmoner egzersiz testi verileri.....	51
Tablo 17. Hafif ve orta dereceli OUAS'lu hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi verileri.....	54
Tablo 18. Ağır dereceli OUAS'lu hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi verileri.....	55

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması.....	11
Şekil 2. OUAS tedavi algoritması.....	20
Şekil 3. Hücresel solunumdan pulmoner solunuma kadar gaz transport mekanizması.....	28
Şekil 4. AT değerinin tespit edilmesi.....	38
Şekil 5. VE/VO ₂ ve VE/VCO ₂ eğrileri.....	40
Şekil 6. Olgu akış şeması.....	42
Şekil 7. Hastaların komorbidite dağılımları.....	48
Şekil 8. AHI'ne göre hastaların dağılımı.....	49
Şekil 9. VKİ'ne göre hastaların dağılımı.....	49
Şekil 10. Gruplar arası iş yükü yüzdeleri.....	52
Şekil 11. Gruplar arası AT'deki VE/VCO ₂ değerleri.....	53

VIII. RESİM LİSTESİ

Resim 1. Standart PSG çalışması.....	44
Resim 2. KPET uygulaması.....	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS) tarihçesi oldukça eskiye dayanmaktadır. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM)'ne göre OUAS; uyku sırasında tekrar eden tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu dönemleri ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda (SPO₂) azalmayla seyreden bir sendromdur (1). Sendromun başlıca üç semptomu; horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir (2). OUAS her iki cinsten, tüm ırk, yaş, sosyoekonomik düzey ve etnik gruplarda görülebilen ve en sık karşılaşılan uyku bozukluklarından biridir.

Günümüzde OUAS'nun prevalansı erişkin popülasyonda; kadınlarda %2 ve erkeklerde %4 olarak kabul edilmektedir (3). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik bir çalışmada toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 olduğu tahmin edilmiştir (4). Uyku bozukluklarından şüphelenilen hastalar için altın standart tanı yöntemi polisomnografidir (PSG) (2). Uykudaki solunum bozukluklarının saptanması prognoz ve etkili bir tedavinin seçilebilmesi açısından oldukça önemlidir. OUAS için altın standart tedavi yöntemi sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasıdır. CPAP'ın amacı üst solunum yoluna sürekli pozitif basınç verilerek uykuda inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı gelmektir (5).

Kardiyopulmoner egzersiz testleri (KPET) egzersiz toleransının mekanizmasını ve intoleransının nedenlerini araştırmak için kullanılan önemli testlerdir. Egzersizde rolü olan solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, oksijen taşıyıcı sistem, muskuler sistem ve dokulardaki metabolik aktiviteyi saptamanın yanı sıra egzersizi sınırlayan faktörleri de ortaya çıkarmaya yardım eder. Solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın derecesini saptamakta ve işgörmezlik değerlendirmesinde de kullanılmaktadır (6). Ayrıca pulmoner rehabilitasyon programının belirlenmesinde, herhangi bir tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılır.

Bu çalışmadaki amaç; primer pulmoner patolojisi ve kalp yetmezliği bulunmayan hastalarda OUAS'nun ve OUAS tedavisinde kullanılan CPAP tedavisinin egzersiz sırasında kardiyovasküler, sistem pulmoner ve sistem oksidatif metabolizma üzerine etkilerinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları

2.1.1. Tarihçe

Hayatımızın yaklaşık üçte birlik bir bölümünü harcadığımız uykunun gizemini çözmek için Aristo, Hipokrat, Freud ve Pavlov gibi büyük düşünürler çaba harcamış, uyku ve rüyanın psikolojik ve fizyolojik temellerini açıklamaya çalışmıştır (7).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834'de yayınlanmıştır (8). OUAS'nun yine farkında olmadan bir başka tanımı ünlü İngiliz yazar Charles Dickens tarafından 1836'da yapılmıştır. Charles Dickens, seri yayın olan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığını, horladığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliğinin olduğunu bildirmiştir (2).

İnsan elektroensefalografi (EEG)'sinin mucidi Hans Berger 1928 yılında insan beyninin elektriksel aktivitesini kaydetmiş ve uyanıklıkla uyku sırasında oluşan elektriksel aktivite farklarını göstermiştir (7).

Uyku apne sendromunu bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır (7,8). 1965'te ise Gastaut ilk kez PSG'yi kullanmıştır (2,9). Uyku kayıtlarında solunumsal parametrelerin eklenmesiyle OUAS'nun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (10).

1975'te ASDA (American Sleep Disorders Association) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (7). 1981'de ise Collin Sullivan tarafından OUAS tedavisinde CPAP ilk olarak uygulanmıştır (5).

Ülkemizde uyku hastalıkları konusunda çalışmalar 1980'li yılların ikinci yarısından sonra başlatılmıştır (7).

2.1.2. Uyku

2.1.2.1. Tanım

Uyku kişinin uygun duyuşal ya da başka uyarılarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik halidir. Sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan yenilenme dönemidir. Uyku organizmanın çevreyle iletişiminin, değişik şiddette uyarılarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması durumu olarak tanımlanmaktadır (2).

2.1.2.2. Uyku Fizyolojisi

Uyku homojen bir süreç değildir. Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok serebral bölge rol almaktadır.

Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyarılar aracılığıyla gelen hemostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdek (VLPO) uykuyu başlatır. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlamakta.

Uyku belirli aralıklarla tekrarlayan rapid eye movement (REM) ve non-REM olmak üzere 2 dönemden oluşmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler uyku sırasındaki non-REM/REM döngüsünü kontrol etmektedir (11). Bu 2 ayrı evre esas olarak EEG ile belirlenen beyin elektriksel aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişiklikler değerlendirilerek belirlenmiştir. Non-REM ise EEG aktivitesindeki değişikliklere göre 3 alt evreye ayrılmıştır (12).

2.1.2.2.1. Uyku Evreleri

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

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

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

Uyku evrelerinin dağılımı yaşla değişkenlik gösterir. REM süresinde yaşla değişiklik olmazken, çocuklar erişkinlere kıyasla daha fazla, yaşlılar ise daha az yavaş dalga uykusu (NREM evre 3) uyurlar (Tablo 1) (13).

Tablo 1. Yaşa göre uyku evrelerinin dağılımı (13)

Uyku Evreleri	Çocuk	Genç Erişkin	Yaşlı
Uyanık	<	5	>
REM	=	20-25	=
NREM-1	<	1-5	>
NREM-2	=	40-50	>
NREM-3	>	20-25	<
Toplam (saat)	10-12	8-10	6-8

NREM uykuda EEG senkronudur ve uyku içcikleri, K-kompleksleri ve yüksek voltajlı yavaş dalgalar ayırt edici özellikleridir. NREM evreleri (evre 1, 2, ve 3) giderek derinleşen uykuyu ifade eder (14).

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

REM uykusunda, EEG'de karışık frekanslı hızlı aktivite, EMG kayıtlarında belirgin kas atonisi görülür. Termoregülasyon büyük oranda kaybolur. Hızlı göz hareketleri, kas seğirmeleri ve kardiyopulmoner düzensizlikler olur. İnsanlarda REM uykusunda mental aktivite rüya görme ile ilişkilidir. Spinal motor nöronların beyin sapı mekanizmalarıyla inhibe edilmesi sonucu postural motor tonus kaybolur. REM uykusu paradoksal uyku, aktif uyku, rüya uykusu olarak da adlandırılır. Buradaki paradoks, beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklıktakine benzemekle birlikte bireyin uyur durumda ve uyaranlara yanıtız olmasıdır (14). Bu dönemden yoksun bırakılanlarda psikiyatrik bozuklukların daha sık görülmesi nedeniyle ruhsal dinlenmemizi sağlayan bir dönem olduğu sanılmaktadır (13).

Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme bir uyku siklusu denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM,

ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (13). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (15).

Sağlıklı bir genç erişkin uykuya NREM Evre 1 uykusu ile girer. Evre 1 uykusu genellikle birkaç dakika sürer ve bir geçiş uykusu özelliği gösterir. Evre 1 uykusu kolaylıkla bölünebilir, uyanma eşiği düşüktür. Evre 1 uykusu evre 2 uykusu takip eder. Evre 2 uykusunun tipik özellikleri EEG'de uyku iğciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesidir. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. Evre 2 uykuda uyanıklık oluşturmak için daha şiddetli bir uyaran gereklidir. Evre 3 uykusu, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika civarında sürer, çoğu zaman "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" ya da "derin uyku" olarak da adlandırılır. İlk REM periyoduna geçmeden önce derin uyku tekrar yüzeyelleşir. 5-10 dakika süren ve vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan bir evre 2 uykudan sonra ilk REM periyoduna girilir. Bu dönem sıklıkla 1-5 dakika sürer, ilk REM uykusu dönemi ise yaklaşık 80 dakika sonra görülür. Daha sonra NREM ve REM uykusu yaklaşık 90 dakikalık döngülerle gece süresince devam eder (14).

2.1.3. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Modern anlamda ilk sınıflama 1979 yılında American Association of Sleep Disorders Centers tarafından yapılmış ve "Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders" adıyla yayınlanmıştır (16).

Uyku tıbbındaki hızlı gelişme ve bilgi birikimi nedeniyle kısa sürede bu sınıflama güncelliğini kaybetmiştir. 1991 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association-Yeni ismi American Academy of Sleep Medicine) "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (International Classification of Sleep Disorders-ICSD)'ni oluşturmuştur (17). Bu sınıflama 84 uyku bozukluğu içermektedir ve 4 ana gruptan oluşmaktadır.

2005 yılında sınıflama yeniden güncellenmiş ve "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması -2" (International Classification of Sleep Disorders Version 2 - ICSD-2)' adıyla yayınlanmıştır (1).

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

Tablo 2. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-2)(1)

1. İnsomniler
2. Uykuda solunum bozuklukları
• Santral uyku apne sendromu
• Obstrüktif uyku apne sendromu
• Uykuya bağlı hipoventilasyon ve hipoksemik sendromlar
• Diğer uykuya bağlı solunum bozuklukları
3. Santral orijinli hipersomniler
4. Sirkadiyen ritm uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar
8. Diğer uyku bozuklukları

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.2.1. Genel Tanımlar

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

Hipopne: Önerilen tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır (19).

1. Solunum derinliğinde bazale göre %30 ya da daha fazla azalma
2. Olayın süresinin en az 10 saniye olması
3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %4 ya da daha fazla azalma

Alternatif tanımlamaya göre aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır;

1. Solunum derinliğinde %50 ya da daha fazla azalma
2. Olay süresinin en az 10 saniye olması
3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %3 ya da daha fazla azalma veya olayın arousal ile sonlanması.

Obstrüktif apne ve hipopneler: Solunum çabasının sürmesine rağmen hava akımında bozukluk olması, apne ya da hipopne gelişmesidir (20).

Santral apne ve hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının olmamasıdır (20).

Mikst apne ve hipopneler: Santral apne ya da hipopne gibi başlayıp, obstrüktif apne ya da hipopne gibi sonlanan durumlardır. Olayın başlangıcında solunum çabası yoktur ancak solunum çabası başlamasına rağmen apne ya da hipopne devam eder (18).
Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır (20).

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

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

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

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

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

OUAS: Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1).

2.2.2. Epidemiyoloji

Uykuda görülen solunum rahatsızlıklarının sık görülen bir şekli olan OUAS, genel erişkin popülasyonda %1-5 arasında görülür (1). Türkiye'de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (4). Erkeklerde (%4), kadınlara oranla (%2) 2 kat daha fazla görülür (3). Siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık görülür (21).

2.2.3. Fizyopatolojisi

Üst solunum yolu (ÜSY), burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan ve çok amaçlı kullanılan komplike bir yapı olup OUAS açısından en önemli bölümü farenkstir. Farenks yalnızca basit bir havayolu değil solunum, sindirim ve fonetik gibi birçok fizyolojik fonksiyonu olan dinamik bir pasajdır (Tablo 3) (22).

Tablo 3. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler (22)

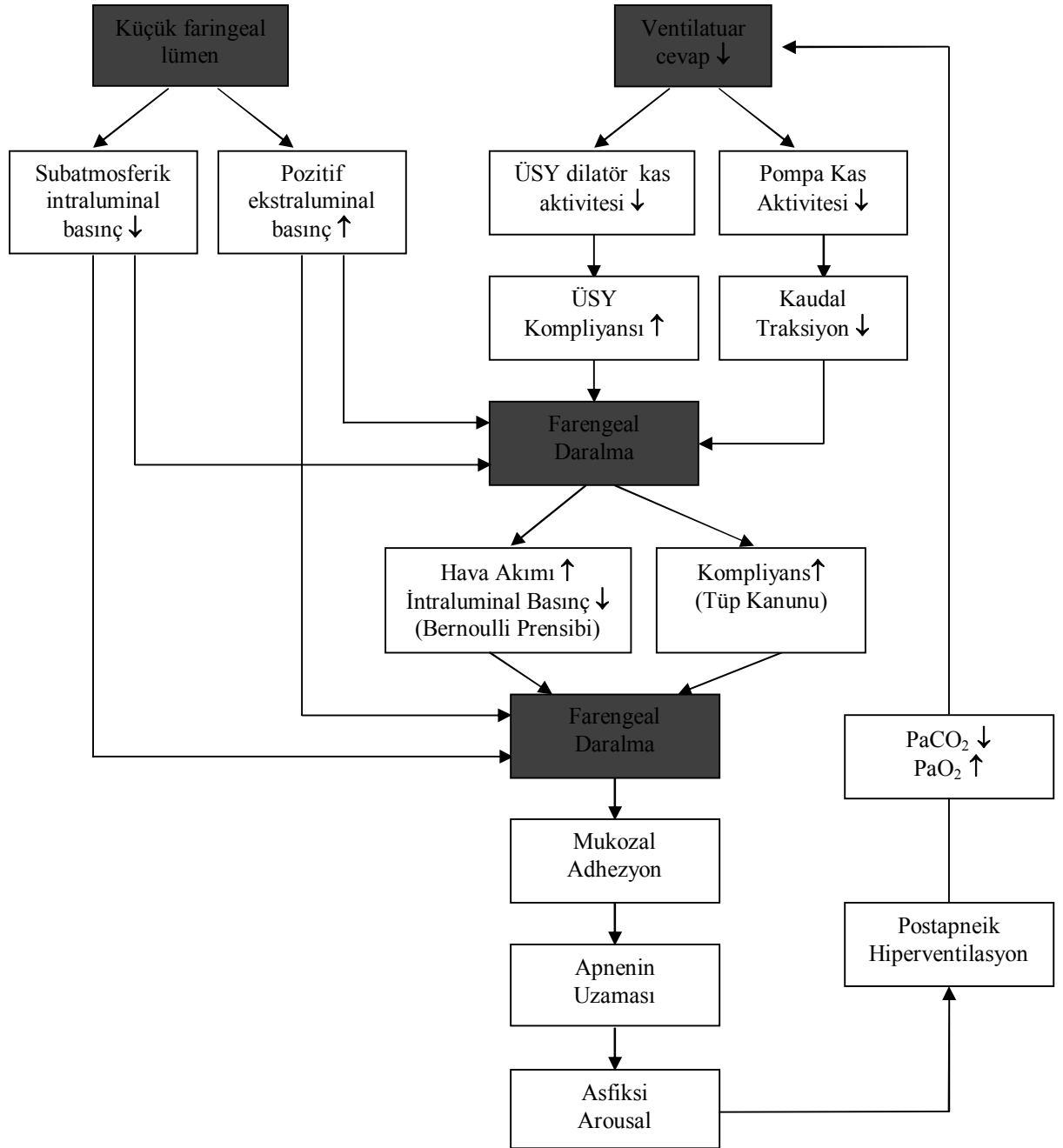
1. GENEL FAKTÖRLER
Cinsiyet-Yaş
Horlama
Alkol ve ilaçlar
Genetik
2. ANATOMİK FAKTÖRLER
Spesifik anatomik lezyonlar
Boyun çapı
Baş ve boyun pozisyonu
Nazal obstrüksiyon
3. MEKANİK FAKTÖRLER
Havayolu çapı ve şekli
Supin pozisyonu
*ÜSY rezistansı
ÜSY kompliyansı
İntraluminal basınç
Ekstraluminal basınç
Torasik kaudal traksiyon
Mukozal adheziv etkiler
Vasküler faktörler
4.NÖROMÜSKÜLER FAKTÖRLER
ÜSY dilatör kasları
Dilatör kas/ Diafragma ilişkisi
ÜSY refleksleri
5. SANTRAL FAKTÖRLER
Hipokapnik apneik eşik
Periyodik solunum
Arousal
Sitokinler

*ÜSY: üst solunum yolu

OUAS'lu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu en sık olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir ancak bu obstrüksiyon aynı anda farklı düzeylerde oluşabilir. Bu olayın bilinmesi patogenezinin anlaşılmasında ve tedavisinin planlanmasında önemlidir. ÜSY açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler, santral vb. birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle oldukça karmaşık hale gelmektedir. Mekanizması hâlâ tam olarak anlaşılamayan bu karmaşık tablonun patogenezinde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul görmüş subatmosferik intraluminal

basınç, ekspiratuar daralma, azalmış ventilatuar motor output ve Starling rezistansı gibi mekanizmalar ile olay açıklanmaya çalışılmış ve bu konudaki tüm taşların yerine oturtulması ile birleşik teori oluşturulmuştur. Bu teoriye göre; ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı; ya küçük lümeni, ya da artmış ekstraluminal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farengistir. Bu fenomenin başlangıç noktası ÜSY dilatörleri üzerine ventilatör motor output'un azalmasıdır. Bu azalma torasik pompa kaslarını da etkilemektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma, ÜSY dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farengeal tonusta azalmaya neden olur. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta ÜSY kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstraluminal ve negatif intraluminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur. Farengeal havayolunda daralma tüp kanununa göre farengeal kompliyansa ve hava akımında artışa yol açar. Ardından intraluminal basınçta azalma (Bernoulli prensibi) daralmayı daha da artırır ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca, mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye yol açar. Obstrüksiyonun düzelmesi için arousal gerekir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay yeniden başlar ancak bu mekanizmalar siklusun nasıl başladığını açıklayamamaktadır. Teori olarak; azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibisyona neden olan basit bir nedenle (yutma işlemi gibi) tetiklenebilir veya sekresyonlara sekonder geçici hipoksi veya mikroatelektaziler olayı tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne/hipopneye neden olabilir (22).

Sonuç olarak; ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluklar arasındaki etkileşim sonucu gelişir ancak temel özellikler küçük farengeal lümen ve transmural basınçtır. Subatmosferik intraluminal basınç transmural basıncın artmasına katkıda bulunur ayrıca olayın ÜSY'da gerçekleşmesi bir neden değil sonuç olup tetiği çeken faktörün santral kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (Şekil 1) (22).



Şekil 1. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması (22).

2.2.4. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

2.2.4.1. Semptomlar

OUAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (GAUH) (Tablo 4) (23,24). Genel olarak bu semptomlar yıllar içinde gelişir ve artan kilo, yaş veya menopoza geçişle artar. Riskli hastaları belirlemek için detaylı uyku öyküsü ve fizik muayene temeldir (25).

Tablo 4. OUAS semptomları (20)

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

Horlama: OUAS'lı hastalarda görülen en sık semptomdur. Horlama uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir. OUAS'lı hastalarda habituel horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipiktir (20). Horlaması olanlarda yüksek OUAS prevalansı olmasına rağmen, pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %56 dır (25).

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

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Gündüz aşırı uykululuk OUAS'ı çağrıştıran en önemli bulgu olup her obstrüktif olayı takiben görülen arousala bağlı görülmektedir (25). GAUH nonspesifik bir belirti olup birçok patolojik durumda görülebilir ve toplumun %30-50'si OUAS olmadan orta veya ağır GAUH tarifleyebilir (3,26). GAUH'un şiddetini belirlemek için, Epworth uykululuk skalası gibi birçok standart anket oluşturulmuştur ve gündüz semptomlarıyla birlikte skorun 10'un üzerinde olması pozitif kabul edilir (Tablo 5) (27).

Tablo 5. Epworth Uykululuk Skalası (27)

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde aşağıda belirtilen durumlar da hangi sıklıkta uyuklarsınız? (Buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuya kalmak anlaşılmalıdır) Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasıl etkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz. Ölçekteki her bir durum için, aşağıdaki ifadelerle karşılık gelen sayılardan, sizin için en uygununu işaretleyiniz.	
1. Oturur durumda ve gazete/ kitap okurken 2. Televizyon seyrederken 3. Pasif olarak toplum içinde otururken (Herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) 4. Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken 5. Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda dinlenmek için uzanmışken 6. Birisi ile oturup konuşurken 7. Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken 8. Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken	0- Kesinlikle yoktur 1 - Az olasılık vardır 2 - Orta olasılık vardır 3 - Yüksek olasılık vardır

2.2.4.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede esas amaç, sendroma yol açan anatomik veya fonksiyonel patolojiyi ortaya çıkartmak ve düzeltilebilir lezyonları tespit etmektir. OUAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur.

Obezite (Vücut Kitle İndeksi $>29\text{kg/m}^2$); özellikle üst vücut yarısında, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Buna rağmen OUAS %50 oranında obez olmayanlarda da görülebilir (21).

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

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

2.2.4.3. Tanı Yöntemleri

2.2.4.3.1. Radyolojik Tanı

ÜSY'nun görüntülenmesi, OUAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir ancak OUAS tanısından çok uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılırlar (28,29).

a. **Sefalometri:** Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standartlaşmış lateral grafisidir. Obstrüktif uyku apne problemlerine öncülük eden kraniofasiyal defektlerin tespitinde yararlıdır (30). Maksillomandibüler cerrahi düşünülen veya ağız içi araç kullanılacak olan hastalarda uygulanması gereken bir yöntemdir (31).

b. **Bilgisayarlı Tomografi:** Nazofarenksten larenkse kadar hava yolu, yumuşak doku ve kemik yapıların görüntülenmesinde idealdir (30).

c. **Manyetik rezonans:** Üst hava yolları ve yumuşak doku hakkında yeterli bilgi vermektedir. Birçok değişik planda çekim yapılabilmekte ve hacimsel bilgi elde edilebilmektedir. Uyku sırasında uygulanabilmekte ve radyasyon içermemektedir. (31). Rutinde kullanılmamaktadır.

d. **Akustik refleksiyon:** ÜSY'na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, bu nedenle aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir. Önemli bir diğer avantajı, ÜSY'nun dinamik görüntülenmesine imkan sağlamasıdır. Ancak ÜSY'nun anatomik yapısı hakkında bilgi veremez (29).

e. **Floroskopi:** Uyanırken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir (29).

2.2.4.3.2. Endoskopik Tanı

OUAS'lı hastalarda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. İşlem sırasında hastaya Müller

manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (29).

2.2.4.3.3. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OUAS'lı hastalarda kesin tanı koydurmasalar da, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle, kan ve idrar tetkiklerinden EKG (elektrokardiyografi) ve kan gazlarına kadar birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir (Tablo 6) (28).

Tablo 6. OUAS'da yardımcı tanı yöntemleri (28)

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

2.2.4.3.4. Pulse Oksimetri

Transkutanöz nokturnal pulse oksimetri OUAS'ın başlangıç taramasında artan bir şekilde kullanılmaktadır (32). Oksijen desatürasyonu obstrüktif apneyle birlikte sıklıkla fakat hipopne ve artmış üst solunum yolu rezistansında görülmeyebilir. Aynı zamanda diğer kardiyovasküler ve solunumsal patolojilerde de görülerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. OUAS tanısında nokturnal pulse oksimetrenin sensitivitesi %31 ile %98, spesifitesi %41 ile %100 arasındadır (33,34).

2.2.4.3.5. Taşınabilir Cihazlar

Tanıya ulaşılabilir olma olasılığını arttırmak ve maliyeti düşürmek amacıyla polisomnografik kaydın tamamının ya da bir kısmının taşınabilir ve ideal olarak teknisyen yardımına gereksinim duyulmaksızın yapılabilir olduğu sistemler birçok araştırmanın konusu olmuştur. Taşınabilir cihazlar genellikle hastanın evinde gözetimsiz kayıt yapmak amacıyla tasarlanırlar (35). Yüksek test öncesi olasılık, beden

kitle indeksi, horlama, cinsiyet, boyun çevresi gibi kanıtlanmış ölçütlerin kullanılması, negatif ya da tanısal olmayan ev çalışması durumunda PSG'nin imkan dahilinde olması, tedavi için PSG ile CPAP titrasyonu olanaklarının bulunması, hem klinik bulguları hem de kayıt cihazından elde edilen verileri değerlendirebilecek yeterlilikte uyku hekiminin bulunması durumlarında bu cihazlardan yararlanılabilir. Taşınabilir cihazlarla yapılan ve pozitif sonuçlanan çalışma hastanın kliniğiyle uyumlu ise yüksek özgüllüğe ve pozitif prediktif değere sahiptir (35). Negatif ya da tanısal olmayan çalışma durumunda mutlaka laboratuarda izlemli PSG yapılmalıdır.

2.2.4.3.6. PSG

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. PSG uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi vermektedir. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 7'de görülmektedir (25).

Tablo 7. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler (25)

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

PSG yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25-50 desibel), kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odada tam karanlık sağlanmalı, ısı değişimlerini önlemek için düzenleme yapılmalı ve odanın boyutu 15 m²'den küçük olmamalıdır. Oda olabildiğince ev ortamına benzeyecek şekilde döşenmeli, koşullar uygunsa lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Birkaç gün önce uyku düzenini etkileyen ilaçlar kesilmelidir. Çalışmanın yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin

verilmemelidir (36). PSG kayıt hızı 10mm/sn, ekran görüntü süresi ise 30 saniye olarak ayarlanmalı, tüm kayıt süresi 6-8 saat olmalıdır. Kayıtların yorumu, manuel, bilgisayar destekli ya da tam otomatik olarak yapılır. Tablo 8’de OUAS’da PSG endikasyonları gösterilmiştir (37).

Tablo 8. PSG endikasyonları (37)

1-Uykuda solunum bozuklukları (USB):

- USB tanısında
- CPAP ve BPAP cihazının titrasyonunda
- USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
- CPAP tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde

2-Diğer solunumsal hastalıklarda, USB semptomları varsa

3-Narkolepsi

4-Parasomni ve uyku ile ilişkili semptomlar

5-Periyodik bacak hareketi hastalığı

6-İnsomni ile birlikte olan depresyon

7-Sirkadiyen ritim bozuklukları

OUAS' da karakteristik PSG bulguları ise;

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.
- Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousallar saptanır.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur (20,23,24).

2.2.5. OUAS Sınıflaması

AHI'ye göre OUAS derecelendirmesi yapılabilir (23,24).

Hafif: AHI: 5-15/saat

Orta: AHİ: 15-30/saat

Ağır: AHİ: 30/saat ve üzeri

ICSD-2'ye göre OUAS tanısı için A + B + D veya C + D olmalıdır:

A: Aşağıdakilerden en az biri:

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

B: Polisomnografik bulgular:

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

C: Polisomnografik bulgular:

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

D: Yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik hastalık, ilaç kullanımı ile açıklanamaması (1).

2.2.6. OUAS Tedavisi (Şekil 2)

OUAS' nun tedavisinde amaç;

1. Semptomları azaltmak,
2. Medikal komplikasyonları (hipertansiyon, myokard infarktüsü, inme, erken ölüm, vs) önlemek,
3. Kaza yapma riskini azaltmak,
4. Yaşam kalitesini artırmaktır (38).

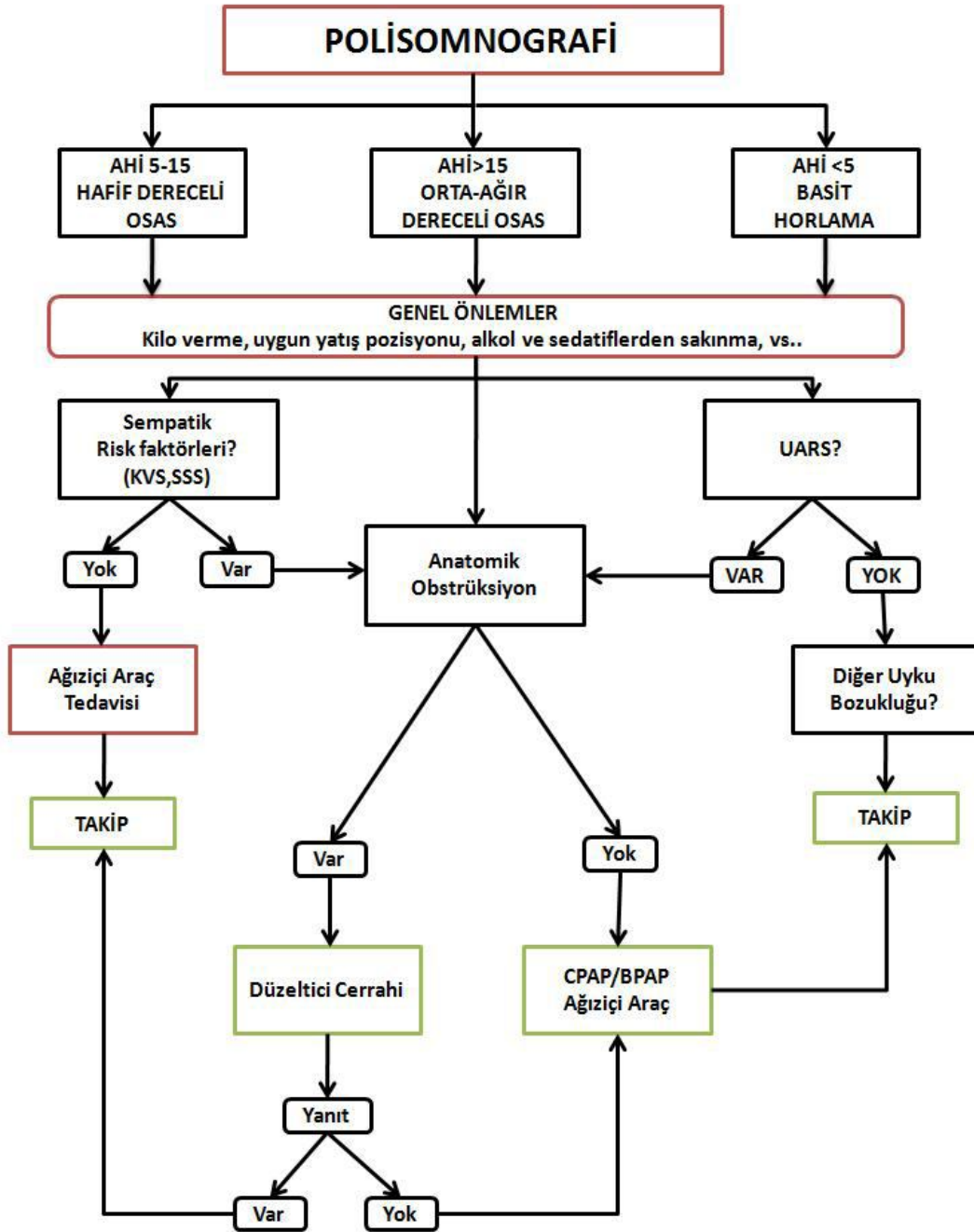
2.2.6.1. Genel Önlemler

1. Kilo Verme: Medikal ya da cerrahi olarak kilo vermenin hastalık üzerine iyileştirici etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Young ve arkadaşları (39) vücut ağırlığının yaklaşık olarak %10'unu veren uyku apneli hastaların apne-hipopne indekslerinde %26'lık bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

2. Sigaranın Bıraktırılması: Sigara hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS için bir risk teşkil etmektedir.

3. Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma: Alkol farenks dilatör kasları üzerindeki nörojenik stimülasyonu inhibe ederken, diyafragma kasına etkisi yoktur ve bu yüzden üst solunum yolu açıklığını sağlayan dengeyi kollaps yönüne kaydırmaktadır. Bir diğer sebep ise alkolün doğrudan farenks ve nazal mukoza üzerinde vaskülarizasyon ve ödemi artırarak solunum rezistansını artırmasıdır. Bu nedenle OUAS olgularına mümkünse hiç alkol kullanmamaları veya kullanacaklarsa da yatmadan 4–5 saat önceden alkol içmeyi bırakmaları önerilmektedir (40,41).

Sedatif ve hipnotik ilaçların çoğu üst solunum yolunu açık tutan kas aktivitesi üzerine olumsuz etki ederler. Bu nedenle OUAS’lu hastaların bu tip ilaçlardan (özellikle de benzodiazepinlerden) uzak durmaları önerilmektedir (42).



Şekil 2. OUAS tedavi algoritması

4. Yatış Pozisyonu: Uyku apne ve horlamada en eski tedavi yöntemlerinden biri lateral yatış postürünün sağlanmasıdır. Çoğu hastada uykuda sırt üstü yatış pozisyonu sırasında uyku ile ilişkili solunum olayları artmaktadır. Eğer hastanın yan yatış pozisyonu ile OUAS'ın kontrolünün efektif bir şekilde sağlanmasının yanı sıra REM ve

non-REM uykusu sırasında gece oksijenizasyonu ve uyku devamlılığı etkin bir şekilde sürdürülebiliyorsa pozisyonel tedavi yaklaşımı önerilebilir (43).

5. Eşlik eden hastalıkların tedavisi: OUAS pek çok hastalıkla ilişkilidir. Bunların bir kısmı OUAS gelişimine katkıda bulunurken, bir kısmı da hastalık geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. Bunlar içinde en sık görülenleri; hipotiroidi, akromegali, diyabet, nörolojik kas hastalıkları, allerjik rinit, solunum sistemi hastalıkları (KOA, astım) vb. dir. Özellikle hipotiroidi ve akromegalinin tedavisi tam olursa apnelerin ortadan kalkabileceği gösterilmiştir. Allerjik rinit, nazal konka hipertrofisi, nazal polip gibi nazal hava yolu rezistansını arttıran durumların da (nazal steroid, internal-eksternal mekanik dilatörler veya cerrahi olarak) mutlak tedavi edilmesi gerekir (44).

6. Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma: OUAS'nun klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Tedavi olmamış OUAS'lu hastalarda sürüş performansı çok kötü olup, normal popülasyona göre 3-7 kat daha fazla trafik kazası yapma riski vardır. Bu nedenle özellikle uzun yol sürücülerinde OUAS semptomları yönünden sorgulanıp, pozitif bulguları olanlarına PSG yapılmalıdır. OUAS'lu hastaların trafik ve iş kazaları konusunda uyarılması, dikkat gerektiren ve tehlikeli işlerde çalışmaması gerektiği vurgulanmalıdır (40).

2.2.6.2. Medikal Tedavi

Farengeal dilatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uyku yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç henüz mevcut değildir. Protriptilin, medroksiprogesteron, asetazolamid gibi üzerinde çok çalışılan ilaçlara kısmen yanıt alınmışsa da bugün için kabul edilen görüş; OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (45).

2.2.6.3. Ağız İçi Araç Tedavisi

Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen bir takım araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yollarının kollabe olmasını önlemek amaçlanır. Ağız içi araçlar 3 kategoride sınıflandırılmaktadır:

I. Mandibuler ilerletici araçlar

II. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar

III. Dili önde tutan araçlar

Literatürde çok sayıda ağız içi araç tipleri tanımlanmış ancak en çok kullanılan mandibuler ilerletici aygıtlardır. Yumuşak damak kaldırıcı araçlar artık kullanılmamaktadır. AASM tarafından ağız içi araçların endikasyonları şu şekildedir.

1. Kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif-orta OUAS'lularda,
2. CPAP tedavisini kabul etmeyen ya da tolere edemeyen hafif ve orta OUAS'lularda,
3. CPAP tedavisine yanıt alınamayan ya da tedavinin uygun olmadığı hafif ve orta OUAS'lularda,
4. OUAS ve üst havayolu rezistans sendromu özellikleri olmayan, basit horlaması olan hastaların horlamasının azaltılmasında (46).

2.2.6.4. Cerrahi Tedavi

USB'da en çok uygulanan nazal cerrahi müdahaleler; alt konka cerrahisi, septoplasti, orta konka ameliyatları ve fonksiyonel endoskopik sinüs ameliyatlarıdır. Diğer cerrahi yöntemler; orofarenks cerrahisi (uvulopalatofaringoplasti), hipofarenks cerrahisi, kraniyofasial cerrahi, maksillomandibuler ilerletme ameliyatlarıdır (47).

2.2.6.5. Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi

Bugüne değin etkinliği üzerine uzlaşma sağlanmış tek tedavi yöntemi pozitif hava yolu basıncı (positive airway pressure=PAP) uygulamasıdır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanımının tedavide önerilmesine kadar uyku apne sendromu ya tedavi edilemiyordu ya da trakeostomi kullanılıyordu (5).

PAP bir fan veya türbün ile sağlanan hava akımının burun ya da tüm yüz maskesi ile solunum sistemine uygulanmasıdır. CPAP, APAP (autoadjusted positive airway pressure), BPAP (bilevel positive airway pressure) olmak üzere bilinen ve uzun zamandır kullanılan 3 tip cihazın yanına son yıllarda ASV (adaptive servo ventilation) de eklenmiştir (48).

2.2.6.5.1. CPAP Tedavisi

OUAS için altın standart tedavi yöntemi CPAP tedavisidir. Etkin ve noninvaziv bir tedavi yöntemidir. CPAP ile uyku boyunca üst solunum yolu açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunum olayları engellenir. Üst solunum yolu açıklığı, inspiryum sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollapsa neden olan etkisi ile üst solunum yolu dilatör kaslarının kompanseuar aktivitesi arasındaki dengeye bağlıdır. Uyku esnasında dilatör kasların kompanseuar aktiviteleri azalmaktadır. Uyku esnasında üst solunum yoluna nazal ya da oronazal yoldan sürekli pozitif basınçlı hava verilmesi üst solunum yolu kollapsını ve böylelikle apneyi önlemektedir.

CPAP yüksek devirli jeneratör içeren taşınabilir bir cihazdır. Hava akımı oluşturan bu jeneratör sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayan bir çeşit körük sistemidir. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığıyla hastanın üst solunum yoluna sürekli pozitif basınçlı hava uygulanır. Basınç hastanın ihtiyacına göre 4-20 cm H₂O arasında olacak şekilde ayarlanabilmektedir.

Etkin bir CPAP tedavisi için kullanılan maskenin önemi büyüktür. Bu nedenle hastanın konforuna uygun nazal, oral, oro-nazal ve burun yastıkçıkları gibi çok sayıda CPAP maskesi geliştirilmiştir. Öncelikle tercih edilmesi gereken nazal maskelerdir. Maske türünün CPAP tedavisine uyum açısından anlamlı etkisi bulunmaktadır. Klostrofobi, maskeye bağlı rahatsızlık, hava kaçağı, basınca bağlı hassasiyet ve maskenin yerinden çıkması kullanımı azaltmaktadır. Burun tıkanıklığı, soğuk hava hissi, gürültü, maske basısı ve CPAP tedavisine bağlı gece uyanmaları sık karşılaşılan problemlerdir (49,50).

Tüm gece PSG ile OUAS tanısı almış olan hastalara genellikle başka bir gecede CPAP titrasyonu yapılır. Titrasyonun amacı uyku esnasında ortaya çıkan obstrüktif olayları ortadan kaldırabilen en düşük basıncı tespit etmektir.

CPAP tedavisi;

1. Orta ve ağır dereceli (AHI=15'in üzerinde olanlar) OUAS'lu hastalar
2. Beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin eşlik ettiği hafif dereceli (AHI=5-15) OUAS'lu hastalar
3. Gündüz uykululuğu olan tüm OUAS'lu hastaların tedavisinde endikedir (51,52).

2.2.6.5.2. BPAP Tedavisi

Tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Ekspirasyonda hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi sağlanır. İlk seçenek tedavi yöntemi değildir. Bununla birlikte;

1. CPAP'ı tolere edemeyen hastalarda (genellikle 12 cm H₂O üzeri sabit basınç ihtiyacı olan)
2. Sabit basınç karşısında ekshalasyonda zorlukla karşılaşan hastalarda
3. OUAS'na gündüz hiperkarbiyle ilişkili alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda (KOA, astım, obezite hipoventilasyon sendromu, santral hipoventilasyon)
4. Restriktif akciğer hastalıklarının bazı formlarının tedavisinde opsiyonel olarak önerilmektedir (52,53).

2.2.6.5.3. PAP Tedavisinin Yararları

PAP tedavisinin çok sayıda etkisi bildirilmiştir:

1. Gece uyku kalitesini artırır, sabah baş ağrıları ve yorgunluk hissi kaybolur. Gündüz aşırı uyku halini düzeltir (54,55).
2. Yaşam kalitesini artırır (56).
3. Hafıza, dikkat, plan yapma yeteneği gibi bilişsel ve psikolojik fonksiyonlar düzelir. Motorlu taşıt kazası riskini azaltır (57,58).
4. Hipertansif hastalarda ortalama kan basıncını düşürür (54,59).
5. Sağ ventrikül disfonksiyonunu düzeltir. Sol ventrikül ard yükünü azaltır. Sol kalp yetmezliğinin eşlik ettiği hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu artırır (60,61).
6. Pulmoner arter basıncını düşürür (62).
7. Serebrovasküler olay riskini azaltır (63).
8. OUAS'lu hastalarda gelişen plazma renin aktivitesi ve aldosteron düzeyindeki dalgalanmaları düzeltir. Diürez, natriürez ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyona bağlı atrial natriüretik peptid (ANP) salınımını azaltır ve noktüriyi düzeltir (64).

9. ÜSY obstrüksiyonu sırasında oluşan intratorasik basınç değişikliklerine bağlı gastroözefageal reflüyü azaltır (65).
10. Uyku sırasında oluşabilecek plazma fibrinojen ve kan viskozitesi artışı ile aşırı trombosit aktivasyonunu engelleyebilir (65).
11. Noktürnal hipoksiyi kontrol altına alır (66).
12. Vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltır (67).
13. Pazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAİ 1) ve koagülasyonu azaltır (68).
14. Büyüme hormonu salınımını ve lipoliz reaksiyonlarını arttırarak kilo verme işini kolaylaştırır (69,70).
15. Testesteron düzeyini yükselterek erektil disfonksiyonu düzeltir (65).
16. Kardiyak aritmileri azaltır (71).

2.2.6.6. PAP Tedavisinin Yan Etkileri

PAP tedavisi ile ilişkili olarak çok çeşitli yan etkiler bildirilmiştir (Tablo 9) (72).

Tablo 9. PAP tedavisi yan etkileri (72)

1. Maske ile ilişkili
• Hava kaçağı
Konjonktivit
Rahatsızlık hissi
Gürültü
2. Ciltte travma
3. Ağız kaçağı
4. Ağız kuruluğu
5. Klostrofobi
6. Nazal semptomlar
• Konjesyon, tıkanıklık
• Epistaksis
• Rinit
7. Basınç intoleransı
8. Hava yutma

2.2.7. OUAS Sonuçları

OUAS sonuçları çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne olaylarıyla birlikte sempatik ileti dalgalanmaları olur ve bu hastalıktaki solunum bozuklukları arka arkaya gelen deoksijenizasyon-reoksijenizasyon paterni oluşturur. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal

üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (73) OUAS varlığında görülebilen kardiyovasküler sistem dışı komplikasyonlar Tablo 10’da özetlenmiştir.

Tablo 10. OUAS sonuçları (56)

Pulmoner Sonuçları	Nörolojik Sonuçları
Overlap sendromu	Serebrovasküler hastalık
Bronşial hiperreaktivite	Gündüz aşırı uyku hali
Sabah baş ağrısı	
Nokturnal epilepsi	
Huzursuz ve yetersiz uyku	
Nefrolojik Sonuçları	Endokrin Sonuçları
Noktüri	Libido azalması
Proteinüri	Empotans
Nokturnal enürezis	Glukoz intoleransı
Gastrointestinal Sonuçları	Hematolojik Sonuçları
Gastro-özofageal reflü	Sekonder polisitemi□
Sosyoekonomik Sonuçları	Psikiyatrik Sonuçları
Trafik ve iş kazaları	Bilişsel bozukluk
Ekonomik kayıplar	Anksiyete
İş kaybı	Depresyon
Evlilik sorunları	
Yaşam kalitesinin azalması	
Diğer	Mortalite
Glokom	
İşitme kaybı	

2.2.7.1. OUAS’nun Kardiyovasküler Sonuçları

Normal koşullarda uyku sırasında kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile çok sayıda olumsuz değişiklikler yaşanırken, bu değişiklikler OUAS’lu hastalarda çok daha belirgin olmakta ve önemli morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (74). OUAS varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörü olarak işaret edilmektedir (75). Kardiyovasküler hastalık patogenezinde çok sayıda faktörün birlikte rol oynadığı düşünülmektedir.

1. Hipoksi ve intratorasik basınçta dalgalanmalar sonucunda otonomik yanıtta artışa bağlı gelişen artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi
2. İntermittan hipoksi ile indüklenen reoksijenizasyon/reperfüzyon hasarı sonucu geliştiği düşünülen inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonu

3. Gece boyu tekrarlayan apneler ile birlikte gelişen intermittan reoksijenizasyon nedeni ile reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı ortaya çıkan oksidatif stres
 4. Vasküler hemostazisin düzenlenmesinin bozularak vazokonstriksiyonun belirgin hale gelmesine neden olan endotel disfonksiyonu
 5. Glukoz intoleransı gibi metabolik disregülasyon
 6. Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan protrombotik faktörlerin artışı
- OUAS'na eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonlar Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. OUAS'na eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonlar (74,75)

1. Sistemik hipertansiyon
2. Koroner kalp hastalığı
• Akut koroner sendrom
• Angina
3. Kardiyak aritmiler
• Sinüs bradikardisi
• Atriyoventriküler blok
• Sinüs taşikardisi
• Atrial/ventriküler erken vuru
• Supraventriküler taşikardi
• Ventriküler taşikardi
• Atrial fibrilasyon
4. Kalp yetmezliği
• Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
• Sol/sağ ventrikül diastolik disfonksiyonu
• Sol/sağ ventrikül hipertrofisi
• Konjestif kalp yetersizliği
5. Serebrovasküler hastalık
6. Pulmoner hipertansiyon
7. Ani ölüm

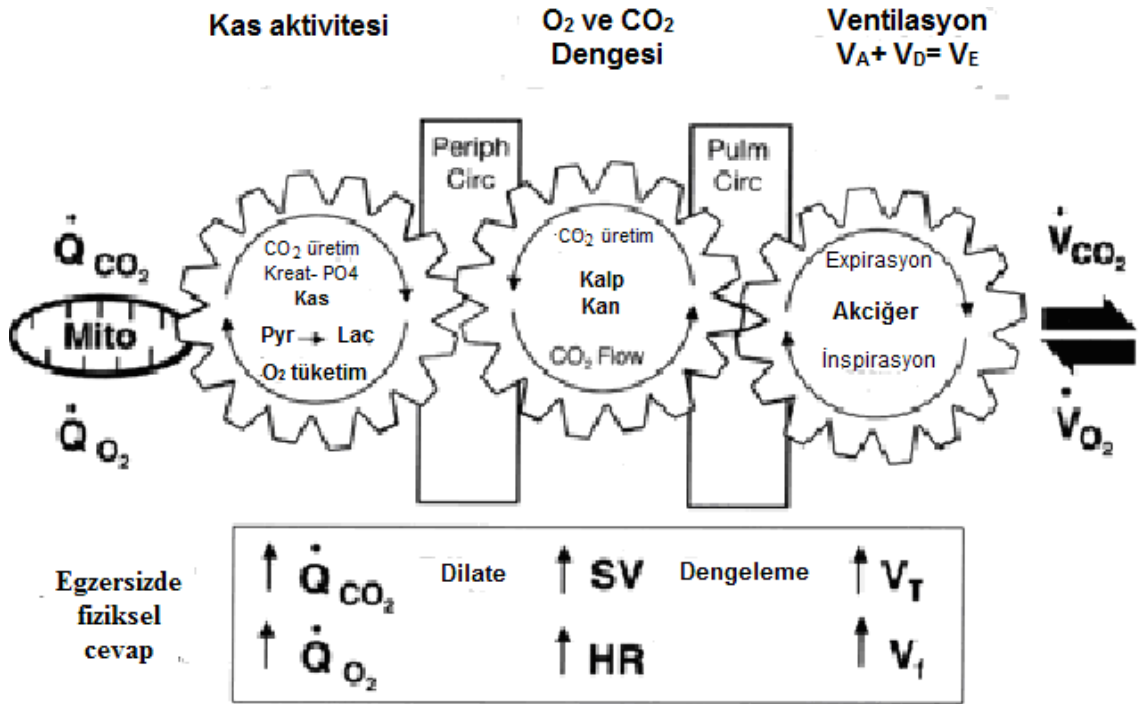
2.3. Kardiyopulmoner Egzersiz Testleri

2.3.1. Tarihçe

KPET; egzersiz toleransının mekanizmasını ve intoleransının nedenini araştırmak için kullanılan önemli testlerdir. Egzersizi sınırlayan faktörleri ve egzersizde rolü olan organların fonksiyonel rezervini gösterir. Nedeni saptanamayan nefes darlığı araştırılmasında, iş görmezlik derecesinin değerlendirilmesinde ve preoperatif değerlendirmede kullanılır (76,77). Egzersiz intoleransı fiziki bir işi başarıyla

tamamlayamamak olarak tanımlanabilir. Bir yönüyle egzersiz yapan herkes farklı derecelerde egzersiz intoleransına sahiptir. Klinik olarak normal kişilerin tolere edebildiği iş yükünde, hastalar egzersiz intoleransı gösterirler. KPET kardiyak, pulmoner ve musküler nedenlerle ortaya çıkan intoleransın değerlendirilmesinde altın standart olarak değerlendirilmelidir (78).

Egzersiz olabilmesi için kaslarda mitokondrial solunum ile (O_2 tüketimi ve CO_2 üretimi) adenosin trifosfat (ATP) formunda kimyasal enerjinin düzenli şekilde sağlanması gereklidir. Kardiyovasküler ve solunum sisteminin egzersizdeki rolü kaslardaki mitokondrial solunumu desteklemektir. ATP'deki yüksek enerjili fosfat bağları kasların kontraksiyonu için mekanik enerjiye dönüşür (Şekil 3). Fosfat bağlarının rejenerasyonu için üç ayrı yol kullanılır. Bunlardan birincisi ve en önemlisi mitokondride gerçekleşir ve O_2 bağımlıdır. Diğer ikisi glikojen ve fosfokreatinin kullanıldığı anaerobik yollardır (79).



Şekil 3. Hüresel solunumdan pulmoner solunuma kadar gaz transport mekanizması.

Circ= sirkülasyon; CO_2 = karbondioksit; Kreat = kreatin; Lac=laktat; HR = heart rate; Mito = mitokondri; PO_4 = fosfat; O_2 = oksijen; Periph = periferik; Pulm = pulmoner; Pyr = piruvat; Q_{CO_2} = karbondioksit üretimi; Q_{O_2} = oksijen kullanımı; SV = stroke volume; V_A = dakika alveoler ventilasyon; V_D = dakika ölü boşluk ventilasyon; V_E = dakika ventilasyon; V_f = solunum frekansı; V_T = tidal volüm; V_{CO_2} = karbondioksit output; VO_2 = oksijen uptake (80).

Ağır egzersiz sırasında kandaki laktat düzeyi artması 1920'lerde Hill ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Egzersiz esnasında iş yükü arttığında metabolizmada anaerobik komponent laktatın belirgin bir şekilde artmasına neden olur. Bu durum kandaki bikarbonat konsantrasyonunda azalmaya neden olarak, CO_2 üretiminde artışa ve sonuçta solunumla daha fazla CO_2 atılmasına neden olur. Anaerobik eşik (AT, AE, anaerobic threshold) kardiyak ve pulmoner hastalarda, sağlıklılarda ve sporcularda fiziksel yeterliliğin etkili bir göstergesi olarak kullanılır. Bunu tespit etmenin bir yolu artan egzersiz yükü sırasında sık aralıklarla arteriyel laktat düzeyini ölçüp direkt olarak tespit etmektir. 1980'lerde Smith ve O'Donnell, AT'yi tespit etmek için bilgisayarı kullanmaya başlamışlardır. Orr ve arkadaşları ise dakika ventilasyon (VE) ve O_2 utilizasyonu (VO_2) eğrisini AT'yi tespit etmek için kullanmışlardır. 1986 yılında Wiliam Baver ve Karlman Wasserman V-slope yöntemini kullanmışlardır (81).

KPET günümüzde oldukça modern ve gelişmiş sistemlerle yapılmaktadır ve bu sistemler egzersize katılan organların ayrıntılı fizyolojik değerlendirmelerine imkan vermektedir. Bu sistemler verilerin kaydedilip değerlendirilmesini ve saklanması sağlayan bir bilgisayar, egzersizin yapılacağı koşu bandı veya bisiklet ergometresi, gaz konsantrasyonlarının ölçülebilmesi için metabolik analizör, akım ve volümlerin ölçülebilmesi için akım sensörleri, EKG'nin monitörizasyonu için monitörler ve oksijen saturasyonunun takip edilebilmesi için pulse oksimetriden oluşur (76).

2.3.2. Kardiyopulmoner Egzersiz Testi Endikasyonları (76, 82).

1. Egzersiz toleransının değerlendirilmesi

- Fonksiyonel kaybın veya kapasitenin değerlendirilmesi
- Egzersizi değerlendiren faktörlerin ve fizyopatolojik mekanizmaların saptanması

2. Tanı konulmamış egzersiz intoleransının değerlendirilmesi

- İntoleransa kalp ve akciğerin katılımının belirlenmesi
- İstirahatteki kalp ve akciğerleri değerlendiren testlerle uyumlu olmayan egzersiz semptomları
- Bir önceki KPET ile tanı konulamayan dispne

3. Kardiyovasküler sorunları olan hastaların değerlendirilmesi

- Kalp yetmezliğinde fonksiyonel değerlendirme ve prognoz

- Transplantasyon yapılacak hastaların seçimi
- Egzersiz proramı ve kardiyak rehabilitasyonun monitorizasyonu

4. Akciğer problemi olan hastaların değerlendirilmesi

- Fonksiyonel bozukluğun şiddetinin değerlendirilmesi
- KOAH'lılarda
 - Egzersiz kısıtlılığının saptanması ve buna katkıda bulunan faktörlerin değerlendirilmesi (iskemik kalp rahatsızlıkları)
 - Tedavi yanıtının değerlendirilmesi
- İnterisyel akciğer hastalıklarında
- Erken dönem gaz değişim anormalliklerinin saptanması
- Hipoksemi derecesinin değerlendirilmesi ve O₂ tedavisinin reçete edilmesi
- Potansiyel egzersizi kısıtlayan faktörlerin değerlendirilmesi
- Pulmoner vasküler hastalıklar
- Kistik fibrozis
- Egzersize bağlı bronkospazm

5. Spesifik Klinik Uygulamalar

- Preoperatif değerlendirme (akciğer rezeksiyon cerrahisi, major abdominal cerrahiye verilecek yaşlı hasta)
- Pulmoner rehabilitasyon için egzersiz değerlendirmesi ve reçetelenmesi
- Bozukluk ve işlevsel kısıtlılığın değerlendirilmesi
- Akciğer, kalp transplantasyonu için değerlendirme

KPET sırasında hastanın verdiği havadaki O₂ (VO₂), CO₂ düzeyleri (VCO₂), dakika ventilasyonu (VE), dakika solunum sayısı (f), kalp hızı (HR), tidal volüm (Vt), inspiratuvar kapasite (IC), oksijen saturasyonu, EKG ritmi, iş yükü (work rate, WR), egzersiz süresi ve kan basıncı monitorize edilmektedir. Anaerobik yolun kullanılmaya başlandığı nokta anaerobik eşik (AT) ya da laktat eşiği olarak adlandırılmaktadır. Test sırasında alınan oksijen miktarı ile verilen CO₂ miktarı eşitlenip VCO₂'nin artmaya başladığı noktayı ifade etmektedir (83).

Klinik egzersiz testleri; klinik gruplarda, yani bilinen hastalığı veya rahatsızlığı olan kişilerde tanıya yardımcı olma, spesifik fizyopatolojik egzersiz kısıtlamaları ve ameliyat öncesi risk gibi spesifik amaçlar için kullanılır (84).

2.3.3. KPET

KPET’te amaç artan yoğun fiziki stres altında organların ve sistemin yanıtını değerlendirmektir. Bu nedenle egzersiz testi geniş kas gruplarını kapsamalarına rağmen koşu bandında koşarken ya da bisiklet çevirirken daha az kas grubu kullanılır. Kısa zaman diliminde egzersiz yanıt aralığının değerlendirilmesi için en kullanışlı ve yararlı test protokolü progresif artan iş yükü protokolüdür. Genellikle 2 tip egzersiz modu kullanılır. Bunlar bisiklet ve treadmilldir (koşu bandı). Treadmill egzersiz tipinde motor gücü ile hızı ve yüksekliği kombine olarak arttırarak hastaya progresif artan egzersiz stresi oluşturabilir. İki tip bisiklet ergometrisi mevcuttur (mekanik ve elektrik fren sistemi olanlar). Elektrik fren sistemi olanlarda iş yükünün net olarak tespitine imkan verdiği için mekanik olan önerilmez (82).

Alt ekstremitte kullanılamıyorsa, bisiklet ergometrisi kol ergometrisi olarak kullanılabilir. Az sayıda kas grubu çalıştırır. Beklenen pik VO_2 değerinin %70’ine ulaşılabilir. Klinik durumlarda bisiklet ergometrisi kullanılmalıdır. Treadmill alternatif olarak düşünülebilir (82).

2.3.3.1. KPET Protokolleri

Bisiklet ve treadmill ergometrelerinde kullanılabilecek birkaç test protokolü vardır:

2.3.3.1.1. Bisiklet Ergometri Protokolleri

Basamaklı, rampa (triangular) ve sabit iş yüklü olmak üzere esasen 3 tiptir. Bu protokol klinik pratikte yaygın olarak kullanılır.

- a. Öykü, fizik muayene, SFT, EKG
- b. Tanıtma ve semptomlar (Borg skalası ile ölçüm)
- c. Kardiyopulmoner ölçüm
 - 3 dakika bazal ölçüm için dinlenme
 - 3 dakika yüksüz pedal çevirme (opsiyonel)
 - 10 dakika artan yük/rampa egzersiz (5-30 W/dk)
 - 10 dakika soğuma (recovery) (3 dakika yüksüz pedal çevirme)
- d. Kan basıncı, SPO_2 , EKG ile monitorizasyon

Testte pedal dakikada 40-70 arasında çevrilmelidir (ideal olarak 60 devir/dakika). Hafif hastalarda pedala 25 watt/dakika, ağır hastalarda ise 5 watt/dakika direnç uygulanmalıdır.

Maksimum iş beklenen değer formülünden hesaplanıp daha sonra bu ideal egzersiz süresi olan 10 dakikaya bölünür ve dakikada ne kadar artırmak gerektiği hesaplanır. Bu hastanın durumuna göre değiştirilebilir. Dakikada direnci ne kadar artırmak gerektiğini önceden tahmin edebilmek için bazı formüllerden yararlanılabilir (76).

$$VO_2\text{istirahat}=150+(6 \times \text{kg})$$

$$VO_2\text{max}=[\text{boy(cm)}-\text{yaş(yıl)}] \times 20 \text{ (kadınlarda 14)}$$

$$\text{Dakikada artması gereken pedal direnci}=(VO_2\text{max}-VO_2\text{istirahat})/100$$

2.3.3.1.2. Treadmill Protokolleri

Treadmill kullanılacaksa bisiklet ergometrisine benzer artan protokol kullanılabilir. Bruce protokolü koroner arter hastalığının değerlendirilmesi için kullanılır. Başlangıç evresi (5 metabolik eşdeğer (MET)) ve artış değerleri (2-4 MET) yüksektir (her evrede 50 W artış). Ağır ve orta derecede kalp ve pulmoner rahatsızlığı olanlarda yapılması uygun olmayabilir.

Kardiyopulmoner ölçümler için Balke protokolü ve modifiye Balke protokolü en uygundur. Balke protokolünde hız sabit (3.3 mph (mile per hour)) ve yükseklik her dakika %1 artar. Modifiye Balke protokolünde ise başlangıçta sabit bir hız seçilir ve yükseklik her dakika artar. Kardiyolojide özellikle treadmill protokolleri kullanılır. Günlük işlerdeki metabolik ihtiyacı MET olarak yansıtabilir. MET; istirahatteki oksijen ihtiyaç karşılığı olarak tanımlanır. Bir MET 3.5 ml/kg/dk'dır.

2.3.3.1.3. Sabit İş Yüğü Protokolü

Bu protokol klinik uygulamaları yüzünden popularite kazanmaktadır. Çeşitli tedavilere yanıtı değerlendirmede, gaz değişim kinetiğinin değerlendirilmesinde ve egzersizde dinamik hiperinflasyonun analizinde kullanılır (82).

Kardiyopulmoner egzersiz testine genel bakış Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Kardiyopulmoner egzersiz testine genel bakış (82)

1. Klinik durum değerlendirmesi Klinik tanı ve KPET endikasyonu Kardiyopulmoner sağlık sorgulaması, fiziksel aktivite profili Meslek ve sağlık öyküsü, fizik muayene SFT, EKG, akciğer grafisi ve diğer gerekli laboratuvar testleri KPET için endikasyon ve kontrendikasyonların tespiti 2. Test öncesi prosedürler Testten en az sekiz saat öncesine kadar sigara içilmemiş olması Test günü egzersiz yapmamalı Düzenli kullanılan ilaçlar alınmalı Hasta onam formu düzenlenmeli 3. KPET yapılması Laboratuvar prosedürleri (kalite kontrol ve cihazların kalibrasyonu) Protokol seçimi Hastanın hazırlanması (cihazın tanıtılması, EKG, pulse oksimetre, kan basıncı ölçümü) Testin yapılması 4. Test sonuçlarının yorumlanması Bilgilerin işlenmesi Sonuçların uyum ve niteliğinin değerlendirilmesi Sonuçların uygun referans değerlerle kıyaslanması KPET raporunun hazırlanması
--

2.3.4. Hasta Güvenliği

Genel olarak maksimal semptom limitli egzersiz testi güvenli bir prosedürdür. Amerikan kalp cemiyeti egzersiz testi sırasındaki ani ölümlerle ilişkili 8 çalışmayı analiz ederek ölüm oranını 100.000'de 0 ile 5 arası olarak bildirilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde ölüm riski altta yatan hastalıkla ilişkili olarak 2-5 /100.000 olarak bulunmuştur (82).

2.3.5. KPET için mutlak ve rölatif kontrendikasyonlar (82)

A. Mutlak kontrendikasyonlar

Akut miyokard infarktüsü (3-5 gün)

Anstabil angina pectoris

Kontrol edilemeyen aritmiler (semptomatik veya hemodinamik bozulmaya neden olan)

Senkop

Aktif endokardit

Akut miyokardit ya da perikardit

Semptomatik ileri derece aort stenozu

Dekompanze kalp yetmezliği

Akut pulmoner emboli veya pulmoner infarktüs

Alt ekstremitelerde trombüs

Dissekan aort anevrizma şüphesi

KontROLSÜZ astım

Pulmoner ödem

Oda havasında istirahat saturasyonun %85'in altında olması

Solunum yetmezliği

Egzersiz etkileyebilecek ya da egzersizle etkilenebilecek rahatsızlıklar (enfeksiyon, böbrek yetmezliği, tirotoksikoz)

Kooperasyonu engelleyebilecek mental bozukluk

B. Rölatif kontrendikasyonlar

Sol ana koroner arter stenozu

Orta derecede stenotik valvüler kalp rahatsızlığı

İstirahatte ağır arteriyel hipertansiyon (sistolik >200 mm Hg, diastolik>120 mm Hg)

Aritmi

İleri derecede atriyoventriküler blok

Hipertrofik kardiyomiyopati

Belirgin pulmoner hipertansiyon

İlerlemiş ya da komplike gebelik

Elektrolit anomalileri

Egzersiz performansını etkileyecek ortopedik yetersizlik (82).

2.3.6. Testi Sonlandırma Kriterleri

Fizyolojik limitlere ulaşmak amacıyla hastaya maksimal efor yaptırmak için test öncesinde ve test sırasında hastalar sözlü olarak cesaretlendirilmelidir. Kalp ritminin aşırı artması test sonlandırma kriteri olarak kullanılmaz. Testin erken sonlandırılması için en fazla kabul gören kriterler Tablo 13'de belirtilmiştir (85).

Tablo 13. Test sonlandırma kriterleri (85)

İskemiyi düşündürecek göğüs ağrısı
İskemik EKG değişiklikleri
Kompleks ektopi
2. veya 3. derece AV bloklar
Test sırasında sistolik basıncın en yüksek değerinden 20 mm Hg'den fazla düşmesi
Hipertansiyon (sistolik > 250 mm Hg, diyastolik >120 mm Hg)
Sol dal bloğu ortaya çıkması
Ağır hipoksemi: SpO ₂ ≤ %80 ve hipoksemi semptomlarının eşlik etmesi
Ani gelişen solukluk, terleme, baş dönmesi ve bayılma
Koordinasyon kaybı
Mental konfüzyon
Solunum yetmezliği bulguları (siyanoz, şiddetli nefes darlığı hissi)
Hastanın testi bırakmak istemesi

Egzersiz testinin yapıldığı her laboratuvar ileri kardiyovasküler yaşam desteği sertifikasına sahip tercihen göğüs hastalıkları ya da kardiyoloji uzmanı olan bir hekim tarafından yönetilmelidir. Laboratuvarda düzeneğe uygun şekilde dokümanite edilmiş ve çalışması kontrol edilmiş acil müdahale ekipmanı ve planı olmalıdır. Planda acil durumda yapılması gerekenler için kalıcı bir şekilde tablo haline getirilerek monte edilmelidir.

Acil durumlar için canlandırma malzemeleri (defibrilatör, entübasyon malzemeleri, laringoskop, oksijen, gerekli ilaçlar vb.) hazır bulundurulmalıdır (82,84).

2.3.7. Ölçülen Parametreler

2.3.7.1. Oksijen Tüketimi (VO₂)(VO₂ max, VO₂ peak)

Dakika başına oksijen litresi olarak ifade edilen oksijen tüketimi olup, her solukla ölçülen oksijen tüketimi (ortalama) ile solunum sıklığı çarpımı neticesinde elde edilir. Oksijen alımı hücrel O₂ gereksinimi ile sınırlıdır ancak bir dereceden sonra maksimal transport seviyesine ulaşılır ve maksimal transport derecesi tarafından sınırlanır. Normalde VO₂ artan eksternal iş yükü ile birlikte yaklaşık olarak düz bir çizgi şeklinde artar. Eksternal iş yükü bisiklet ergometresi ile tam olarak ölçülebilir ancak treadmillde tahmin edilebilir. Eksternal iş yüküne karşı oluşan VO₂ artış eğimi potansiyel kimyasal enerjinin mekanik işe dönüşümünün ve kas iskelet sisteminin yeterliliğini gösterir.

Artan eksternal iş yükü ile birlikte VO₂ artar ancak iş yükü artmaya devam edince sistolik volüm, kalp ritmi ya da doku alımı gibi limitasyonlarla VO₂ artamaz ve

plato çizer. VO_2 açık bir plato çizmeye başlaması $\text{VO}_2 \text{ max}$ 'ın delili olarak görülür. $\text{VO}_2 \text{ max}$ aerobik kapasitenin en iyi göstergesi ve kardiyopulmoner zindeliğin altın standartıdır. Klinik test uygulamalarında semptomların egzersizi sınırlaması nedeniyle platoya ulaşamayabilir bu durumda $\text{VO}_2 \text{ peak}$, $\text{VO}_2 \text{ max}$ olarak kullanılır (76,82).

VO_2/WR ilişkisi egzersizin metabolik gereksinimini veya başka bir ifade ile yapılan işin oksijen gereksinimini yansıtır. Egzersizin metabolik gereksiniminin arttığı durumlarda eğri yukarı doğru kayar. Normalde bu ilişki lineerdir, yaşla, cinsiyet ve boyla ilgisi yoktur. Kardiyovasküler hastalıklarda olduğu gibi oksijen tüketiminin azaldığı durumlarda azalır ve enerjinin daha çok anaerobik metabolizmadan sağlandığını düşündürür. Normal değeri 10 ml/kg/watt'tır.

2.3.7.2. Karbondioksit Üretimi (CO_2 output, VCO_2)

Her dakika üretilen CO_2 hacmi olup, her solukta ekshale edilen CO_2 'in ölçülmesi ve solunum sıklığı ile çarpılması neticesinde elde edilir. Akciğerlerde CO_2 üretimi (VCO_2) KPET'nin değerlendirilmesinde önemli komponentlerden biridir. Egzersiz sırasında CO_2 üretimi de, O_2 utilizasyonunu etkileyen faktörlerden benzer şekilde etkilenir. Çözülmemiş CO_2 'in zayıf asit olmasından dolayı akut metabolik asidozda vücut kompanzasyon olarak CO_2 sistemini tampon olarak kullanır.

Kısa süreli egzersizde kaslarda primer olarak glikojen enerji kaynağı olarak kullanılır ve O_2 harcanması ve CO_2 üretimi denge halindedir. Artan egzersiz süresinde düşük iş yükü sırasında VCO_2 artışı, VO_2 artışı ile benzerdir. Daha yüksek iş yüklerinde VO_2 'ye ve iş yüküne (WR) göre VCO_2 eğimi daha dik hale gelir. Bunun nedeni anaerobik eşik (AT) aşıldığında dokularda ve kaslardaki asidozu kompanse etmek için oluşan CO_2 'in atılmasıdır (76,82).

2.3.7.3. Solunum Değişim Oranı (Respiratory Exchange Ratio, RER)

VCO_2/VO_2 oranı solunumsal değişim oranı (RER) olarak adlandırılır. Steady state'in altında RER solunum katsayısına (respiratory quotient, RQ) eşittir. RER dokulardaki gazların metabolik değişimini gösterir ve metabolizmada dominant olarak kullanılan enerji kaynağına (yağ veya karbonhidrat) bağlıdır. İstirahatte ve egzersizin başlangıcında VCO_2 eğrisi, VO_2 eğrisinin hafif altında seyrederek ancak AT geçildiği zaman nonmetabolik CO_2 üretilmeye başlar. Bu VCO_2 eğrisinde belirgin artışa ve RER

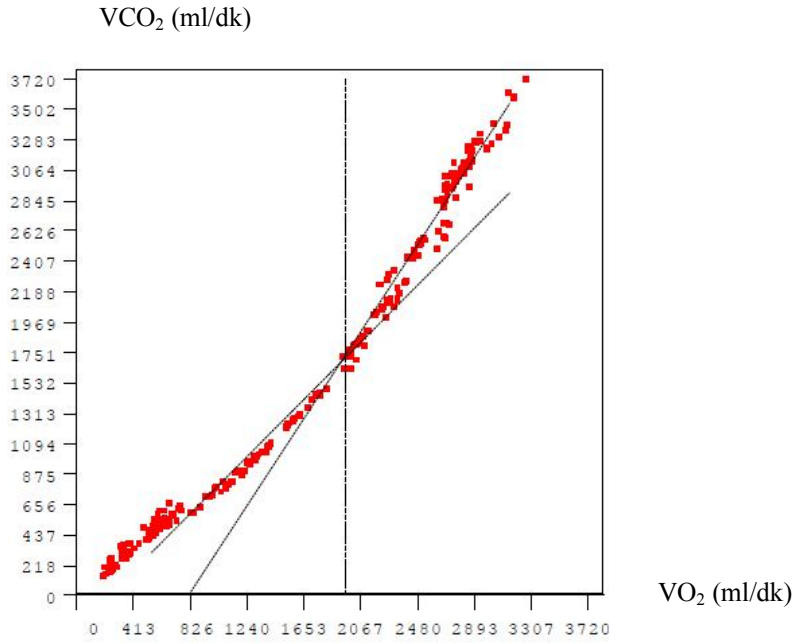
değerinin 1.0'i aşmasına yol açar. Kaslarda laktat biriktiği zaman egzersiz yapmak rahatsız etmeye başlar. RER değeri direkt olarak kaslardaki laktat miktarı ile ilişkili olduğundan dolayı efor kalitesinin objektif göstergesi olarak kullanılabilir. RER 1'in altında ise genellikle zayıf eforu gösterir. 1.0 ile 1.1 arası ılımlı efor, 1.1 ile 1.2 arası iyi efor ve 1.2'nin üzeri mükemmel efor ile uyumludur (80).

2.3.7.4. Anaerobik Eşik (Anaerobik Threshold, AE, AT)

Egzersiz için gerekli O_2 ihtiyacı dolaşım ile karşılanan miktarı geçtiğinde anaerobik metabolizma devreye girer. Düşük yoğunluklu egzersizde anaerobik enerji üretimi küçük bir katılıma olurken iş yoğunluğu arttığında enerji üretimindeki oranı da artar. Bu dokudaki laktat ve laktat-piruvat oranını artırır. Laktik asit karbonik anhidraz ile tamponlanır ve nonmetabolik CO_2 açığa çıkar.

Egzersiz sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmayı desteklemek zorunda kaldığı laktik asit artışının olduğu VO_2 değerine AT denir (76,80). Sedanter kişilerde VO_2 max'ın %50- 60'ında olup sporcularda ve formda olan kişilerde ise daha yüksek olabilir. Egzersize karşı kardiyovasküler sistemin verdiği cevabın yeterliliğini noninvazif olarak gösteren bir değerdir (76).

AT'nin belirlenmesinde çeşitli yöntemler vardır. İnvazif olarak laktik asidozun artmasının gösterilmesi altın standarttır ancak V-slope yöntemi ile belirlenmesi de güvenilir bir metottur (81). V-slope metodu VCO_2 'nin VO_2 ile ilişkisi temeline dayanır. AT'dan önce VO_2 ve VCO_2 birbiri ile orantılı olarak artar. AT'den sonra VCO_2 VO_2 ile orantısız bir şekilde aşırı artar ve eğri bu noktada kırılır, eğimi daha da dikleşir. Bu noktadaki VO_2 değeri AT'dir (Şekil 4).



Şekil 4. AT değerinin tespit edilmesi

2.3.7.5. Kardiyak Ritim (HR), HR-VO₂ İlişkisi

Sağlıklı kişilerde VO₂'nin artmasıyla birlikte kardiyak ritim de benzer şekilde artar. HR artışı önce parasempatik sistemin azalması daha sonra sadece sempatik aktivitenin artması ile olur. Egzersiz sırasında yaşa bağlı beklenen ritme ulaşılması sıkça maksimal yada maksimale yakın efor yapıldığının göstergesi olarak kullanılır ve VO₂ max'a ulaşıldığının tahmini işaretidir.

Beklenen maksimal HR= (220-yaş) ya da (210- (yaşx0.65))

40 yaş altında ikisinde de benzer sonuçlar çıkar (82).

2.3.7.6. Nabız Rezervi (Heart Rate Reserve, HRR)

Yaşa uygun beklenen maksimum kalp hızı ile hastanın test esnasında ulaştığı maksimum kalp hızı arasındaki fark HRR olarak adlandırılır. Sağlıklı kişilerde aradaki fark 15 atım/dk'dan daha azdır.

Nabız rezervi kalp hastalıklarında artmış, azalmış veya normal olabilir. Anginal ağrı, periferik vasküler hastalık gibi nedenlerle testi erken bırakanlarda veya beta bloker alanlarda rezerv, maksimum kalp hızına ulaşamama nedeniyle artabilir. Solunum sistemi problemi olanlarda HRR genellikle artmıştır. Bir hastada hem nabız hem de solunum rezervinin yüksek olması hastanın yeterli düzeyde egzersiz yapmadığına işaret eder.

2.3.7.7. Oksijen Pulse (O_2 Pulse) (VO_2/HR)

VO_2 'nin HR'ye oranı oksijen pulse olarak adlandırılır ve her kalp atışında dokular tarafından alınan O_2 miktarını gösterir. Kardiyovasküler verimliliğin ölçüm şeklidir. Oksijen pulse'ın maksimum değerde olması kişinin kondüsyon seviyesine bağlıdır. 20 yaşında sedanter bir kişinin O_2 pulse değeri 12- 15 ml/atım, atletlerin 16-20 ml/atım olabilir (82,84).

2.3.7.8. Dakika Ventilasyonu (VE)

Egzersiz sırasında solunum paterni değerlendirilirken en yaygın kullanılan parametreler VE, tidal volüm (VT) ve solunum frekansıdır (f, RR). VE akciğerlerden dakikada çıkarılan hava hacmidir. VT ve dakikadaki solunum sayısının çarpımı ile hesaplanır. Maksimum dakika ventilasyonu (VE max) artan iş yükü olan egzersizlerde ulaşılabilen ve ölçülebilen en yüksek VE değeridir (82,84).

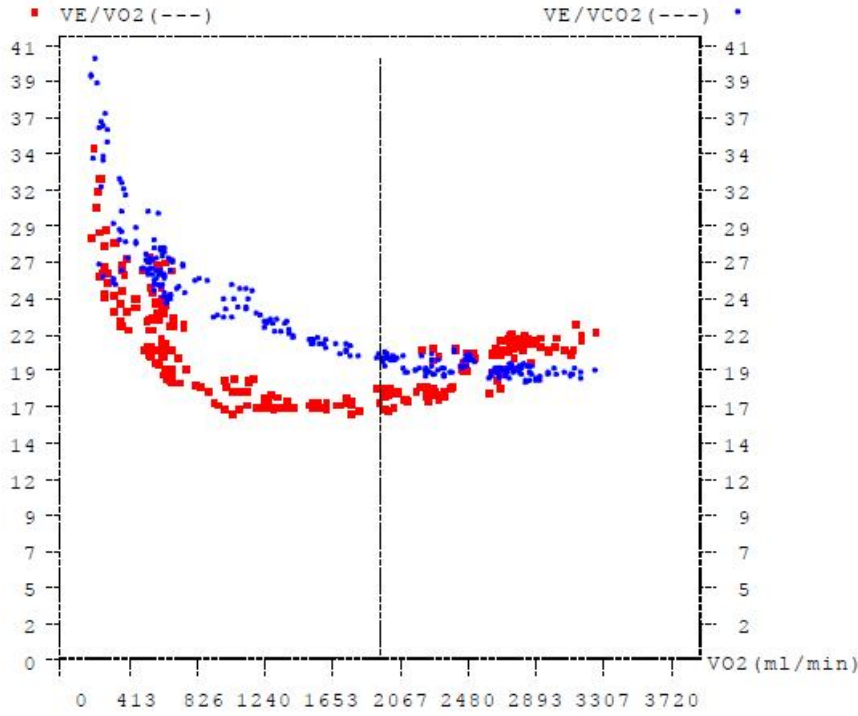
2.3.7.9. Solunum Rezervi (SR)

Normal kişilerde solunum sistemi egzersizi kısıtlamaz. Solunum rezervi en çok VE max'ın maksimum istemli solunuma (MVV) oranının yüzdesi ya da alternatif olarak MVV ve VE max'ın farkı ile hesaplanır. Solunum rezervinin düşmesi egzersizi sınırlayan faktörün akciğerler olduğunu gösterir (76,82).

Solunum rezervi= $(VE \text{ max}/MVV) \times 100$ ya da Solunum rezervi= $MVV - VE \text{ max}$

2.3.7.10. Gaz Değişim Parametreleri (VE/VO_2 ve VE/VCO_2)

Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) oranı dengesizliğini göstermede non-invaziv olarak VE/VO_2 ve VE/VCO_2 yani O_2 ve CO_2 'nin ventilatuar eşdeğerleri kullanılır. Normalde progressif olarak artan egzersizlerde VE/VO_2 ve VE/VCO_2 'nin düşmeye başladığı noktanın V/Q dengesizliği ile ilgili fikir verdiği düşünülür. VE/VO_2 'nin en düşük olduğu nokta laktik asidozun başladığı noktayı, VE/VCO_2 'nin en düşük olduğu nokta da solunumun bu metabolik asidozu kompanse etmeye başladığı noktayı gösterir. Yani bu noktalardan sonra her iki parametre de tekrar artmaya başlar (Şekil 5).



Şekil 5. VE/VO₂ ve VE/VCO₂ eğrileri

Pratikte VE/VCO₂'nin minimum değerinin AT'deki VE/VCO₂ değerine eşit olduğu kabul edilir. Ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösteren VE/VCO₂'de artma 2 esas fizyopatolojik mekanizmaya bağlıdır:

- 1- V/Q dengesizliğine bağlı olarak ölü boşlukta artma (VD/VT'de artma, PetCO₂'de artma, PaCO₂ normal veya artmış).
- 2- Nisbi alveoler hiperventilasyon (Nedeni; santral dürtüde artma, mekanoreseptör aktivitede artma ve hipoksemi olabilir ve PaCO₂'de azalma ile beraberdir).

Hastada bu mekanizmalardan bir veya ikisi söz konusu olabilir, fakat esas etki PaCO₂ ölçümü ile belirlenir. VE/VCO₂ herhangi bir akciğer patolojisi olmaksızın sadece hiperventilasyona bağlı ise AT'deki VE/VCO₂ değerleri simultan ölçülen PaCO₂ veya end-tidal CO₂ basıncı (end-tidal pressure of CO₂, PetCO₂) ile beraber değerlendirilmelidir. Deniz seviyesinde VE/VCO₂'nin 34'ün üzerinde olması ve buna normal veya artmış PaCO₂ değerlerinin eşlik etmesi akciğerlerde gaz değişiminin anormal olduğuna işaret eder. Bu sırada PetCO₂'de artma saptanması da hiperventilasyonu ekarte eder. Solunum sistemi hastalıklarında VE/VCO₂ daha çok ölü boşluk solunumunda artmaya bağlı olarak artar (76,86,87).

VE/VCO₂ eğimi, AT'de VE/VCO₂, en düşük VE/VCO₂ gibi değerlerin VO₂ max gibi birçok çalışmada kronik pulmoner ve kardiyak hastalıklarda prognozu tayin etmede iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (78,88-91).

2.3.7.11. Fizyolojik Ölü Boşluğun Tidal Volume Oranı (VD/VT)

Fizyolojik ölü boşluğun tidal volüme oranıdır. Egzersiz sırasında akciğerlerdeki ventilasyon perfüzyon dengesizliğini yansıtan değerli bir parametredir. VD/VT'de artma ölü boşluk solunumunda artma olduğunu ve ventilasyonun etkinliğinin azaldığını gösterir. Ölü boşluk solunumunda artma ventilasyon gereksinimini artıran en önemli mekanizma olup KOAH, intertisyel akciğer hastalıkları ve pulmoner vasküler hastalıklarda VE'de artmaya neden olur. Bazen egzersiz testlerinde görülen tek anormallik olabilir ve nedeni açıklanamayan nefes darlıklarının açıklanmasında yararlı olur.

VD/VT oranı normal kişilerde istirahatte 0.3-0.4 iken maksimum egzersizde 0.19-0.21'e kadar düşebilir. Solunum sistemi patolojisi olanlarda ise istirahatte normal veya yüksek olup egzersizde de normal düşme cevabını göstermeyebilir, hatta artabilir. Kardiyovasküler hastalıklarda VD/VT egzersizle düşer. Düşmemesi pulmoner vasküler patolojiyi düşündürmelidir. Obezitede ve formda olmayan kişilerde egzersize VD/VT cevabı normaldir (87,92).

Maksimum KPET için normal değerler Tablo 14'te özetlenmiştir.

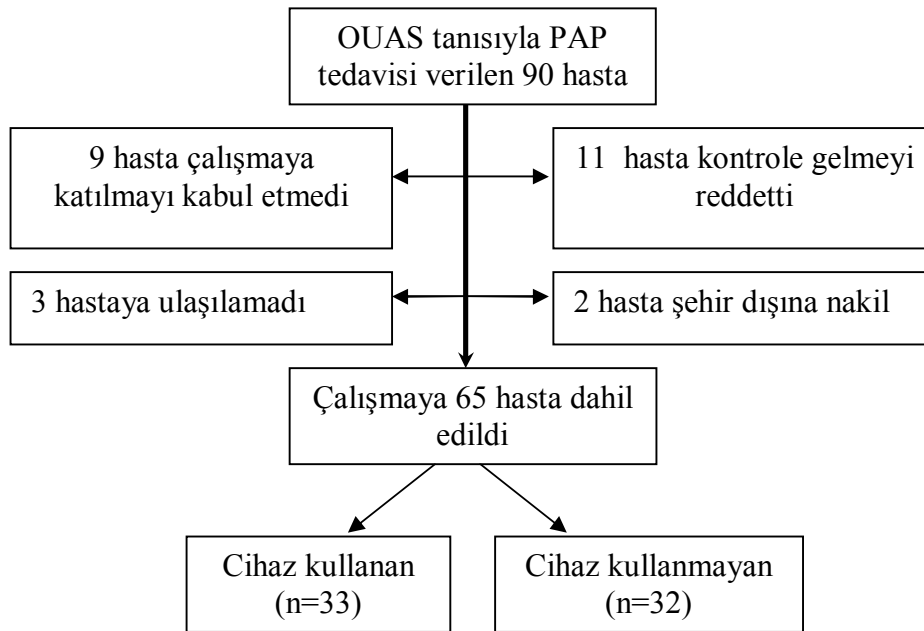
Tablo 14. Maksimum KPET için normal değerler (93)

Ölçüm	Normal Kriterler
VO ₂ max	> beklenenin %84
AT	> beklenen VO ₂ maxın %40
Kalp hızı	Kalp hızı _{max} > %90 beklenen yaş değeri
Kalp hızı rezervi	< 15 atım/dk
Kan basıncı	< 220/90 mmHg
O ₂ pulse	> %80
Solunum rezervi	VE max/MVV x 100 < %85
Solunum frekansı	< 60 nefes/dakika
VE/VCO ₂ (AT'de)	< 34
VD/VT	<0.28

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Uyku Merkezi'ne başvuran ve PSG ile OUAS tanısı konulmuş olan hastalar alındı. Çalışma Mayıs 2010 ile Temmuz 2011 tarihleri arasında yapıldı. Prospektif olarak yapılan bu çalışmaya ardışık 65 hasta dahil edildi (Şekil 6). Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu 24.05.2010 tarih ve 5/2010-8 sayı numaralı onayı alınarak yapıldı.



Şekil 6. Olgu akış şeması

a. Dahil etme kriterleri

1. OUAS tanısı olan 18 yaş üstündeki hastalar
2. Bisiklet ergometriyi yapabilen hastalar
3. PAP tedavisi endikasyonu konulan hastalar
4. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan hastalar

b. Dışlama kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar
2. Tespit edilen obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı olanlar
3. Kalp yetmezliği olanlar
4. Bisiklet kullanmayı engelleyecek ortopedik sorunu olan hastalar

Hastaların mevcut dosyalarından posteroanterior akciğer grafisi, EKG, solunum fonksiyon testleri, EKO, tam kan sayımı, sedimentasyon, biyokimyasal parametreler, tiroid hormonları incelendi ve çalışma kriterlerine uygun olanlara bilgi verildi. Gönüllü olanların tüm sistemlere ait fizik muayeneye ek olarak SPO₂ bakılarak, ağırlık ve boyları ölçüldü. Beden kitle indeksi, ağırlık/boy² (kg/m²) olarak hesaplandı. Bisiklet ergometrisi ile kardiyopulmoner egzersiz kapasiteleri araştırıldı. Hastalar 4 hafta sonra yapılan kontrollerde cihaz kullanım durumuna göre değerlendirildi. PAP tedavisini en az son 4 haftada gecede 4 saatin üzerinde kullanan hastalar cihaz kullanan, diğer hastalar ise cihaz kullanmayan olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Olgulara tanı anında ve en az 4 hafta sonra bisiklet ergometrisi yapıldı.

3.2. PSG

Laboratuvara gelecekleri gün hastalara gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları, alkol ve uykunun yapısını değiştirecek ilaçları (antihistaminikler, antidepresanlar, hipnotikler vs.) kullanmamaları önerildi. Test günü laboratuvara gelen hastalar hazırlanarak ortalama saat 20.30'da laboratuvara kabul edildi. Elektroensefalografik (C4A1 ve C3A2), bitemporal elektrookülografik, submental, elektromiyografik ve elektrokardiyografik inceleme için elektrotlar yerleştirildi. Göğüs ve karın duvarındaki hareket değişikliklerini kaydetmek üzere basınç transduserine toraks ve abdominal pnömobantlar yerleştirildi (Resim 1). Pulse oksimetre hastanın parmağına bağlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı. En az 6 saat olmak üzere Viasys Sleep Screen (Viasys Healthcare/Almanya) cihazı ile değerler kaydedildi.

3.3. Uyku Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Olguların uyku skorlamaları 2007 AASM kuralları ile 30 saniyelik epoklar halinde tek hekim tarafından skorlandı (19). Nazal hava akımının en az 10 saniye

boyunca izlenmemesi apne, hava akımının en az 10 saniye boyunca ≥ 30 oranında azalması ve bu azalmanın ≥ 4 oksijen desatürasyonu ile birlikte olması veya hava akımının en az 10 saniye boyunca ≥ 50 oranında azalması ve ≥ 3 oksijen desatürasyonu ile birlikte olması hipopne olarak tanımlandı.



Resim 1. Standart PSG çalışması

3.4. CPAP Titrasyonu:

OUAS tanısı konan hastalardan uygun görülenlere ayrı bir gece, laboratuvarında PSG kayıtlarıyla birlikte otomatik CPAP ile titrasyon yapıldı. Apne ve hipopneleri ortadan kaldıran, buna bağlı oksijen desatürasyonlarını düzelten ve uyku devamlılığını sağlayan optimal CPAP basıncı tespit edildi.

3.5. CPAP Tedavisini Değerlendirme:

CPAP cihazı önerilen hastalar cihaz hakkında ayrıntılı bilgi verildi. Cihaz basınçları kontrol edildi, maske ve cihaz kullanımı gösterildi. Hastalarla telefonla görüşülerek cihazlarını doğru kullanıp kullanmadıkları teyit edildi.

3.6. KPET Değerlendirme

Egzersiz protokolü ve referans değerler için ATS/ACCP kılavuzu temel alındı (94).

Tüm katılımcılara Göğüs Hastalıkları Solunum Fonksiyon Laboratuvarında bulunan Vmax Spectra 229 model (Viasys, ABD) ergospirometri cihazı ile KPET yapıldı. Test öncesinde aynı cihazla spirometri ve MVV ölçüldü. KPET için elektrik fren sistemli bisiklet ergometresi kullanıldı. Her test öncesinde akım ve konsantrasyonu bilinen gaz karışımları ile sensör kalibrasyonları yapıldı.

Laboratuvarında acil durumlarda müdahale için gerekli donanım (entübasyon seti, direkt laringoskop, acil ilaçlar ve O₂ desteği) hazır olarak bulunduruldu. KPET test protokolü olarak semptom sınırlı, rampa artan iş yükü protokolü kullanıldı.

Maksimum iş; aşağıdaki formüllerden yararlanılarak hesaplandı.

$VO_2 \text{ istirahat} = 150 + (6 \times \text{kg})$,

$VO_2 \text{ max} = [\text{boy(cm)} - \text{yaş(yıl)}] \times 20$ (kadınlarda 14)

Dakikada artması gereken pedal direnci = $(VO_2 \text{ max} - VO_2 \text{ istirahat}) / 100$

Testte başlangıçta 3 dakika istirahat, 3 dakika yüksüz pedal çevriltilip, dakikada gücün artırıldığı artan iş yükü protokolü ile egzersiz uygulandı. Bisiklet pedal hızının test süresince 60-70 devir/dakika'da sabit tutulmasına dikkat edildi. Kan basıncı değerleri 2 dakika aralıklarla standart manometre kullanılarak ölçüldü. Test sonlandıktan sonra da 3 dakika yüksüz recovery evresi yaptırılarak kan basıncı, EKG ve SPO₂ kontrolü ile işleme son verildi (Resim 2).

KPET testi ile VO₂, VCO₂, AT, HR, SPO₂, HRR, oksijen pulse, tidal volum sonu O₂ basıncı (end tidal pressure of O₂, PetO₂), PetCO₂, VT, VE, MVV, SR değerleri her hasta için ölçüldü.



Resim 2. KPET uygulaması

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguların değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences for Windows 11.5 paket programı kullanıldı. Her iki grupta tekrarlanan ölçümlerin karşılaştırmasında tekrarlanan ölçümlü varyans analizi (repeated measures of ANOVA), bağımsız iki grup karşılaştırmalarında Student t testi, kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin test edilmesinde ki kare analizi, sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin test analizinde Pearson korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak sayı, yüzde, ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir. $p \leq 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 65 hasta dahil edildi. Olguların genel özellikleri 57 (%87.7)'si erkek, 8 (%12.3)'i kadın idi. Yaş ortalaması 45.29 ± 10.57 yıl, AHİ ortalaması 38.02 ± 23.19 olay/saat, VKİ ortalaması 31.72 ± 4.87 kg/m² olarak tespit edildi.

4 hafta sonra yapılan kontrollerde cihaz kullanım durumlarına göre cihaz kullanan (n=33) ve cihaz kullanmayan (n=32) olarak 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 15'te gösterildi.

Tablo 15. Hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=65)

Genel özellikler	Cihaz kullananlar (n=33)	Cihaz kullanmayanlar (n=32)	P
Yaş (ort±SD)	48.76 ± 9.17	41.72 ± 10.86	0.006
Cinsiyet			0.479
Erkek	28 (%84.8)	29 (%90.6)	
Kadın	5 (%15.2)	3 (%9.4)	
Sigara			0.902
Yok	9	9	
Var	12	10	
Bırakmış	12	13	
AHİ (ort±SD)	40.70 ± 19.56	35.25 ± 26.45	0.348
VKİ (ort±SD)	31.26 ± 3.82	32.19 ± 5.79	0.445
Komorbidite varlığı (%)	73	37	0.004
*ESS (ort±SD)	10.79 ± 5.16	11.53 ± 4.93	0.555
FEV ₁ (l) (ort±SD)	3.50 ± 0.69	3.57 ± 0.71	0.670
FEV ₁ (%) (ort±SD)	108.33 ± 16.08	99.19 ± 11.68	0.011
FVC (l) (ort±SD)	4.45 ± 0.82	4.62 ± 0.87	0.414
FVC (%) (ort±SD)	113.03 ± 15.20	106.00 ± 10.61	0.034
FEV ₁ /FVC (ort±SD)	78.58 ± 4.72	77.25 ± 4.79	0.265

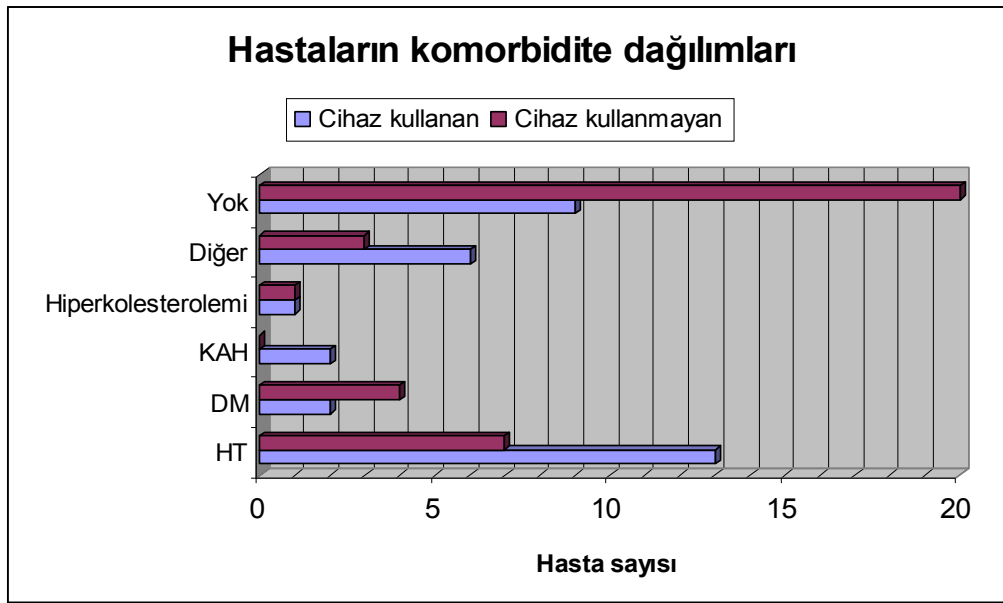
ESS: Epworth sleepiness scale

Gruplar arasında yaş ortalamaları bakımından değerlendirildiğinde cihaz kullananlarda ortalama 48.76 ± 9.17 yıl, cihaz kullanmayanlarda 41.72 ± 10.86 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık vardı (p=0.006). Bu nedenle yaşa göre düzeltilmiş verilerin analizinde tekrarlanan ölçümlü varyans analizi kullanıldı.

Komorbiditeye göre hastaların yaş ortalamasına bakıldığında komorbiditesi olanların (ortalama:49.50±8.85 yıl) yaşları, olmayanlara (ortalama:40.07±10.32 yıl) göre daha yüksek bulundu (p=0.001). Cihaz kullananlarda komorbidite varlığı %72.7 (n=24) iken, cihaz kullanmayanlarda %37.5 (n=12) idi. Gruplarla komorbidite varlığı arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0.004).

Cihaz kullanan hastaların %39.4'ünde (n=13) hipertansiyon, %6.1'inde (n=2) diabetes mellitus, %6.1'inde (n=2) koroner arter hastalığı (KAH), %3'ünde (n=1) hiperkolesterolemi, %18.2'sinde (n=6) diğer hastalıklarla birliktelik mevcuttu.

Cihaz kullanmayan hastalarda ise %12.5'inde (n=4) hipertansiyon, %3.1'inde (n=1) diabetes mellitus, %9.4'ünde (n=3) hipertansiyon ve diabetes mellitus birlikteliği, %3.1'inde (n=1) hiperkolesterolemi, %9.4'ünde (n=3) diğer hastalıklarla birliktelik saptandı (Şekil 7).

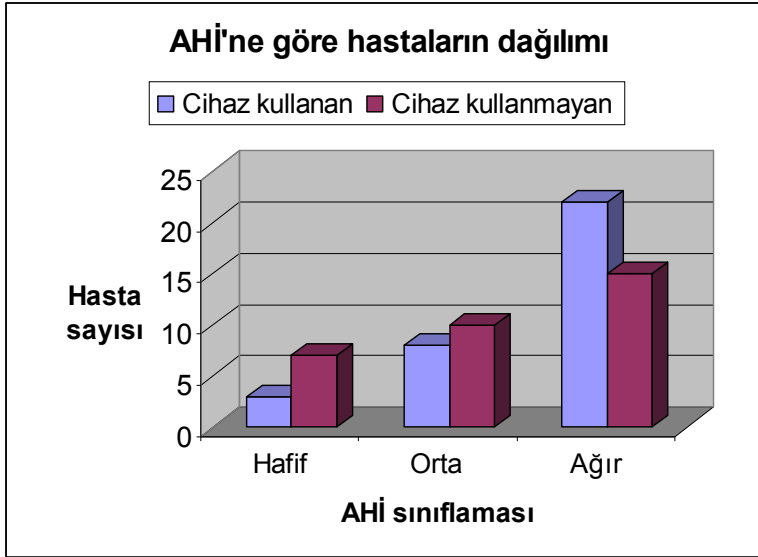


Şekil 7. Hastaların komorbidite dağılımları

Cihaz kullanan grubun AHİ ortalaması 40.70±19.56 olay/saat iken, cihaz kullanmayan grubun AHİ ortalaması 35.25±26.45 olay/saat olarak tespit edildi (p=0.348).

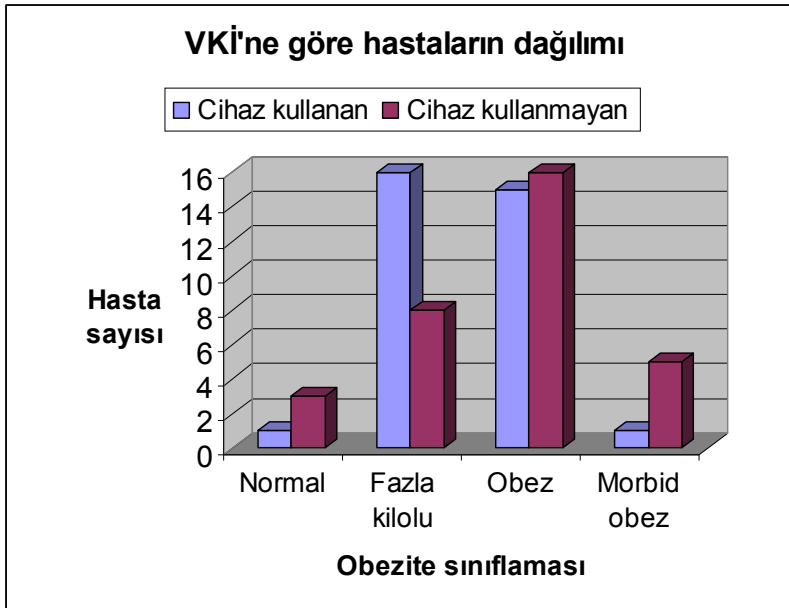
Hastalar AHİ'lerine göre gruplandırıldığında cihaz kullanan grupta %9.1'inde (n=3) hafif OUAS, %24.2'sinde (n=8) orta OUAS, %66.7'sinde (n=22) ağır OUAS hastası varken, cihaz kullanmayan grupta %21.9'unda (n=7) hafif OUAS, %31.2'sinde

(n=10) orta OUAS, %46.9'unda (n=15) ağır OUAS hastası vardı (Şekil 8). AHİ'si yüksek olan hastalarda cihaz kullanımına uyum daha fazlaydı ($p=0.025$, $r=0.39$).



Şekil 8. AHİ'ne göre hastaların dağılımı

Hastalar VKİ'lerine göre gruplandırıldığında cihaz kullanan grubun %3'ünde (n=1) normal kilolu, %48.5'inde (n=16) fazla kilolu, %45.5'inde (n=15) obez, %3'ünde (n=1) morbid obez hastası varken, diğer grupta ise %9.4'unda (n=3) normal, %25'inde (n=8) fazla kilolu, %50'sinde (n=16) obez, %15.6 (n=5) morbid obez hastası mevcuttu (Şekil 9).



Şekil 9. VKİ'ne göre hastaların dağılımı

Cinsiyetler arasında cihaz kullanım durumu bakıldığında cihaz kullananların %84.8'i erkek, %15.2'si kadın iken cihaz kullanmayanların %90.6'sı erkek, %9.4'ü kadındı. Erkeklerin %49.1'i cihaz kullanırken kadınların %62.5'i cihaz kullanmaktaydı ($p=0.479$).

Sigara kullanım durumu açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0.902$).

İkinci testin tekrarlanma süresi cihaz kullanan grupta 42.06 ± 16.04 gün, cihaz kullanmayan grupta 35.50 ± 8.80 gün idi ($p=0.594$). Cihaz kullanma süresi gecede ortalama 6.23 ± 0.93 saat olarak tespit edildi.

Hastaların cihaz kullanım durumuna göre kardiyopulmoner egzersiz testi verileri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Cihaz kullanım durumuna göre kardiyopulmoner egzersiz testi verileri

	Cihaz kullanan (n=33) ortalama±SD			Cihaz kullanmayan (n=32) ortalama±SD		
	1.test	2. test	*p	1. test	2. test	*p
VO ₂ max. (ml/dk)	1979.82±622.22	1871.21±459.91	0.100	1957.19±435.62	1839.19±419.65	0.065
VO ₂ max. (%)	87.45±21.77	83.73±18.61	0.196	78.31±18.31	73.25±16.06	0.053
VO ₂ max/kg	22.52±6.62	21.32±5.26	0.111	21.31±5.66	19.92±5.40	0.050
VO ₂ max/kg (%)	68.85±18.79	65.94±16.44	0.203	59.09±16.47	55.00±13.69	0.050
VCO ₂ (ml/dk)	2610.24±777.58	2541.27±624.53	0.334	2577.50±602.61	2461.69±597.56	0.143
İş yükü (watt)	137.58±35.11	138.76±33.00	0.601	148.00±32.51	143.88±33.93	0.043
İş yükü (%)	84.03±16.31	85.03±14.60	0.493	79.56±17.86	77.06±17.76	0.028
Anaerobik eşik (l/dk)	0.98±0.34	0.91±0.20	0.106	0.96±0.28	0.86±0.24	0.036
AT (%)	43.82±14.20	41.09±9.70	0.162	38.66±12.70	34.34±9.15	0.028
HR (atım/dk)	158.82±16.02	154.73±19.53	0.066	161.06±18.23	156.34±17.32	0.005
HR (%)	89.00±7.82	86.85±9.92	0.083	88.19±8.21	85.37±7.66	0.002
O ₂ pulse (ml/atım)	12.39±3.45	12.30±2.90	0.798	12.04±2.99	11.81±2.54	0.505
O ₂ pulse (%)	98.58±23.89	98.73±21.70	0.958	88.84±26.14	86.59±21.81	0.410
HRR	19.82±13.69	23.67±17.46	0.088	21.56±14.48	26.28±13.43	0.005
VE max (l/dk)	86.73±28.38	80.33±22.34	0.024	81.13±21.52	76.31±18.00	0.074
VE max (%)	74.03±20.86	71.03±16.84	0.301	68.69±15.98	64.28±13.51	0.046
TV	1.87±0.49	1.82±0.44	0.261	1.82±0.51	1.81±0.51	0.721
TV (%)	79.39±15.25	83.67±20.99	0.195	75.19±16.66	74.19±16.90	0.635
RR	42.06±9.39	40.64±8.17	0.062	40.84±7.19	39.03±7.88	0.030
PetCO ₂	4.95±0.52	5.12±0.53	0.004	5.17±0.40	5.23±0.44	0.380
PetO ₂	13.77±0.58	13.64±0.70	0.163	13.21±0.57	13.13±0.62	0.313
VE/VO ₂ AT	31.03±5.25	30.24±3.48	0.198	29.88±2.74	30.53±3.21	0.246
VE/VCO ₂ AT	28.42±3.25	27.36±2.57	0.003	27.41±2.54	27.81±2.69	0.399
Eğimler						
VO ₂ /İş yükü	11.97±2.31	11.38±2.10	0.196	11.50±2.56	10.59±2.15	0.096
HR/VO ₂	3.34±0.93	3.59±0.88	0.160	4.05±1.19	4.12±1.37	0.654
VE/VO ₂	28.18±5.06	28.77±5.49	0.008	26.51±2.88	27.67±4.30	0.000
VE/VCO ₂	25.28±2.86	24.91±2.84	0.326	24.20±2.03	24.25±2.07	0.869

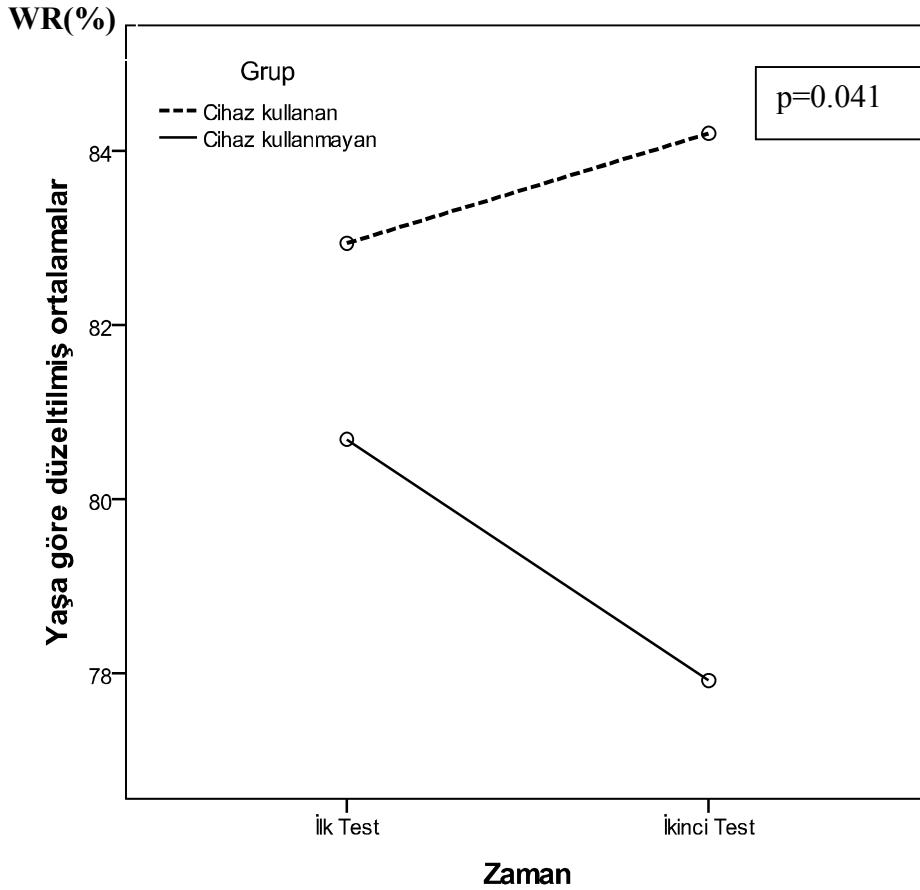
*p değerleri grup içi 1. ve 2. test karşılaştırmaları içindir

VO₂ max. cihaz kullanan (n=33) grupta ortalama 1979.82±622.22 ml/dk iken tedavi sonrasında 1871.21±459.91 ml/dk'ya düştüğü saptandı.

Cihaz kullanmayan (n=32) grupta VO_2 max. ortalama 1957.19 ± 435.62 ml/dk iken kontrolde 1839.19 ± 419.65 ml/dk'ya düştüğü saptandı ancak cihaz kullanmayan hastalarda daha fazla düşme olmasına rağmen gruplar arasında ve ölçümler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.287$, $p=0.310$).

VO_2 max. (%), VO_2 max/kg, VO_2 max/kg (%) değerlerine bakıldığında her iki grupta da 2. testlerde düşme saptandı ancak cihaz kullanan grupta bu değerlerdeki düşme daha azdı. Bu farklar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı.

İş yükü yüzdelerine (WR%) bakıldığında cihaz kullanan grupta ortalama: 84.03 ± 16.31 iken tedavi sonrası 85.03 ± 14.60 'a çıktığı saptandı. Cihaz kullanmayan grupta ise ortalama 79.56 ± 17.86 iken kontrolde 77.06 ± 17.76 'ya düştüğü saptandı. Gruplar arasında ve ölçümler arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.041$)(Şekil 10).



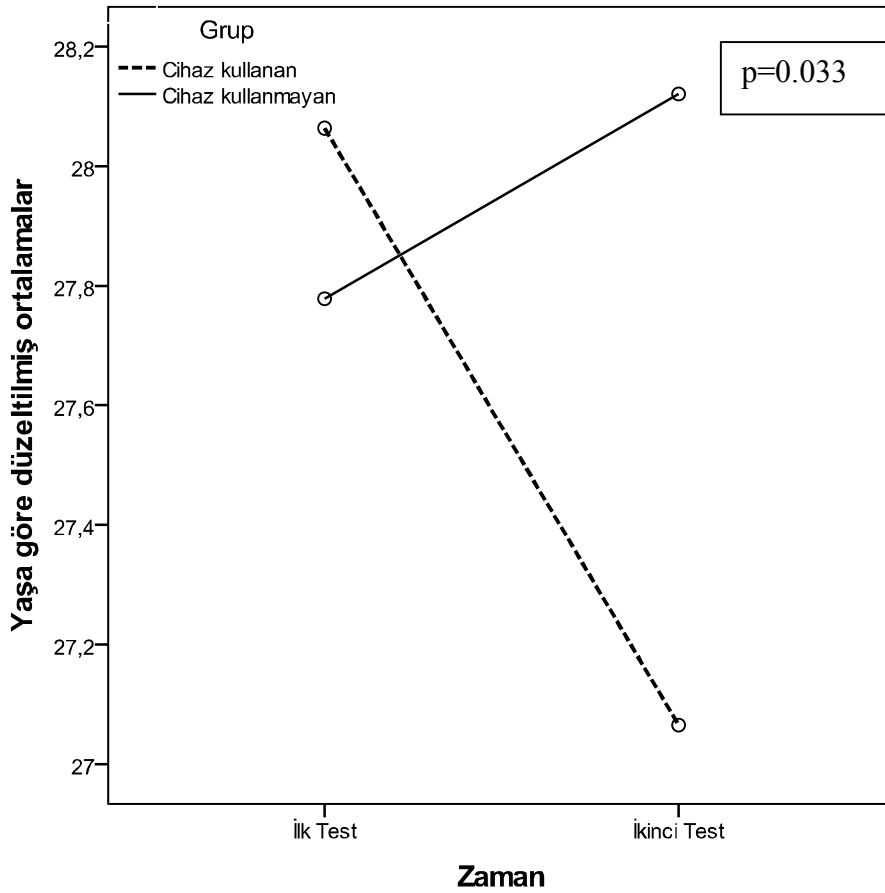
Şekil 10. Gruplar arası iş yükü yüzdeleri

Anaerobik eşik cihaz kullanan grupta ortalama 0.98 ± 0.34 l/dk iken tedavi sonrasında 0.91 ± 0.20 l/dk'ya düştüğü saptandı. Cihaz kullanmayan grupta ise ortalama 0.96 ± 0.28 l/dk iken kontrolde 0.86 ± 0.24 l/dk'ya düştüğü saptandı. Cihaz kullanmayan hastalarda anaerobik eşikte daha fazla düşme olmasına rağmen gruplar arasında ve ölçümler arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0.274$, $p=0.174$).

Hastaların $PetO_2$ değerlerinde ise cihaz kullanan grupta ortalama 13.77 ± 0.58 iken tedavi sonrası 13.64 ± 0.70 'e, cihaz kullanmayan grupta ise ortalama 13.21 ± 0.57 iken kontrolde 13.13 ± 0.62 'ye düştüğü saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık varken ($p=0.001$) ölçümler arasında fark saptanmadı ($p=0.451$).

Anaerobik eşikteki VE/VCO_2 bakıldığında cihaz kullanan grupta ortalama 28.42 ± 3.25 iken tedavi sonrası 27.36 ± 2.57 'ye düştüğü, cihaz kullanmayan grupta ise ortalama 27.41 ± 2.54 iken kontrolde 27.81 ± 2.69 'a çıktığı saptandı. Gruplar arasında ve ölçümler arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.033$)(Şekil 11).

VE/VCO₂ AT



Şekil 11. Gruplar arası AT'deki VE/VCO_2 değerleri

HR/VO₂ eğimi değerlerinde ise cihaz kullanan grupta ortalama 3.34 ± 0.93 iken tedavi sonrası 3.59 ± 0.88 'e çıktığı saptandı. Cihaz kullanmayan grupta ise ortalama 4.05 ± 1.19 iken kontrolde 4.12 ± 1.37 'ye çıktığı saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık varken ($p=0.034$) ölçümler arasında fark saptanmadı ($p=0.248$).

Hastalar AHİ sınıflamasına göre hafif+orta OUAS'lu hastalar ve ağır OUAS'lu hastalar şeklinde alt gruplara ayrılarak cihaz kullanan hastalarla cihaz kullanmayanlar KPET verileri açısından değerlendirildi. Hastalarda AHİ sınıflaması ile alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 17 ve 18).

Tablo 17. Hafif ve orta dereceli OUAS'lu hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi verileri

	Cihaz kullanan (n=11) ortalama±SD			Cihaz kullanmayan (n=17) ortalama±SD		
	1. test	2. test	p	1. test	2. test	p
VO ₂ max. (ml/dk)	1648.36±540.04	1627.09±443.45	0.725	1996.24±373.70	1883.41±398.77	0.161
VO ₂ max. (%)	89.27±24.25	89.36±21.73	0.981	75.82±13.71	70.41±10.80	0.088
VO ₂ max/kg	19.49±6.71	19.15±5.65	0.595	23.11±5.29	21.50±4.68	0.089
İş yükü (watt)	114.73±23.41	118.64±24.07	0.297	154.41±30.14	149.88±28.14	0.122
İş yükü (%)	90.36±16.05	92.82±11.91	0.373	77.24±10.97	74.94±8.26	0.105
Anaerobik eşik (l/dk)	0.89±0.31	0.83±0.17	0.330	0.99±0.25	0.89±0.20	0.240
HR (atım/dk)	155.18±9.09	154.27±13.89	0.763	171.12±12.35	163.88±10.48	0.006
O ₂ pulse (ml/atım)	10.60±3.34	10.46±2.41	0.743	11.67±2.06	11.52±2.47	0.729
HRR	20.00±9.42	20.18±14.48	0.955	14.76±11.36	22.00±8.49	0.006
VE max (l/dk)	72.06±30.56	72.03±24.28	0.994	83.40±19.22	76.74±18.01	0.014
VE max (%)	66.55±22.81	70.09±21.14	0.373	68.41±13.28	63.59±12.04	0.030
RR	39.73±6.31	39.64±7.13	0.938	42.41±6.96	39.94±8.92	0.022
PetCO ₂	4.96±0.54	5.03±0.51	0.543	5.08±0.31	5.24±0.43	0.010
PetO ₂	13.66±0.50	13.58±0.72	0.602	13.25±0.52	13.18±0.58	0.547
VE/VO ₂ AT	33.00±4.65	30.73±3.41	0.020	29.94±3.07	30.29±3.31	0.632
VE/VCO ₂ AT	30.00±1.61	28.18±1.47	0.007	27.71±2.62	27.59±2.81	0.814

Tablo 18. Ağır dereceli OUAS'lu hastaların kardiyopulmoner egzersiz testi verileri

	Cihaz kullanan (n=22) ortalama±SD			Cihaz kullanmayan (n=15) ortalama±SD		
	1.test	2. test	p	1. test	2. test	p
VO ₂ max. (ml/dk)	2145.55±603.95	1993.27±426.43	0.110	1912.93±506.59	1789.07±450.72	0.242
VO ₂ max. (%)	86.55±20.69	80.91±16.67	0.151	81.13±22.14	76.47±20.42	0.296
VO ₂ max/kg	24.04±6.18	22.41±4.82	0.136	19.27±5.54	18.12±5.75	0.308
İş yükü (watt)	149.00±34.74	148.82±32.65	0.950	140.73±34.58	137.07±39.38	0.215
İş yükü (%)	80.86±15.85	81.14±14.48	0.877	82.20±23.55	79.47±24.68	0.150
Anaerobik eşik (l/dk)	1.02±0.36	0.94±0.21	0.202	0.93±0.32	0.82±0.28	0.051
HR (atım/dk)	160.64±18.48	154.95±22.12	0.059	149.67±17.32	147.80±19.79	0.334
O ₂ pulse (ml/atım)	13.30±3.22	13.22±2.72	0.889	12.46±3.81	12.13±2.67	0.576
HRR±SD	19.73±15.59	25.41±18.84	0.059	29.27±14.03	31.13±16.42	0.334
VE max (l/dk)	94.07±24.77	84.48±20.63	0.013	78.57±24.30	75.82±18.61	0.584
VE max (%)	77.77±19.26	71.50±14.78	0.104	69.00±19.07	65.07±15.40	0.341
RR	43.23±10.54	41.14±8.75	0.035	39.07±7.26	38.00±6.66	0.424
PetCO ₂	4.94±0.53	5.17±0.55	0.002	5.27±0.48	5.21±0.46	0.610
PetO ₂	13.82±0.62	13.67±0.71	0.201	13.17±0.63	13.06±0.67	0.431
VE/VO ₂ AT	30.05±5.36	30.00±3.57	0.953	29.80±2.43	30.80±3.19	0.271
VE/VCO ₂ AT	27.64±3.59	26.95±2.92	0.109	27.07±2.49	28.07±2.63	0.253

Hastalar sigara içmemiş ve sigara içen+bırakmış şeklinde 2 alt gruba ayrılıp egzersiz verilerine bakıldı. Sigara içim durumu ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Yine benzer şekilde VKİ'ne göre normal+fazla kilolu hastalarla obez+morbid obez hastalar şeklinde ayrılmış alt grupların egzersiz parametrelerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OUAS olup tedavi almayan hastalarda 4 haftalık takip sonrası iş yükü, maksimum oksijen tüketimi, anaerobik eşik değerleri düşerken PAP tedavisini kullananlarda bu değerlerin korunduğu gösterilmiştir. PAP tedavisi kullananlarda anaerobik eşikte ölçülen VE/VCO₂ değerinde düşme gözlenmiş ve iki grup arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Tedavi kullanmayan grubun yaş ortalamasının kullananlara göre daha düşük olması ve komorbiditelerin bu grupta daha az görülmesine rağmen egzersiz parametrelerinde bozulma olurken diğer grupta korunuyor olması daha dikkat çekicidir. Bu tedavinin komorbidite ve yüksek yaşa rağmen gerçekten etkin olduğunu düşündürmektedir.

OUAS'lu hastalar genelde aşırı kiloludur ve ağırlıkları nedeniyle solunumsal anormallikler gösterebilirler. Obezitede ekspiratuar rezerv volumde (ERV) ve respiratuar sistem kompliyansında azalmaya bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma görülür. Bu yapısal ve fonksiyonel anormallikler nefes almak için gereken enerji ihtiyacını artırırken verimini düşürür. Artmış vücut kitlesi; muskuler egzersiz sırasında daha fazla metabolik enerjiye ihtiyaç doğurur ki, bu da oksijen tüketimi ve CO₂ üretiminde artışa neden olur. Yine de OUAS'lu hastaların egzersiz yanıtlarında görülen değişiklikler sadece obezite ile açıklanamamaktadır.

Bilinen kalp hastalığı olmayan ve 21 orta - ağır dereceli OUAS'lu hastalarla 10 sağlıklı olguların karşılaştırıldığı bir çalışmada OUAS olan grupta maksimum oksijen tüketimi, kalp hızı düzelmesi ve kronotropik egzersiz rezervi daha düşük olarak saptanmıştır (95). Ayrıca Lin ve ark. (96) bir çalışmada orta-ağır OUAS tanılı 20 hastada sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, maksimum oksijen tüketimi, VO₂ max/kg, AT, iş yükü, ve O₂ pulse değerlerini OUAS'u olmayan kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda yapılan ölçümler sonucunda hastaların VO₂ max/kg, VO₂ max/kg (%) değerleri beklenen değerlerine göre düşük bulundu. Çalışmamızda ortalama VKİ ortalaması 31.72±4.87 kg/m² iken her iki çalışma grubunun arasında VKİ açısından fark yoktu. Bu veriler dahilinde obezitenin çalışmamızdaki verilere önemli

etkisinin olmadığını düşünüyoruz. Lin ve ark. çalışmasında OUAS'lularda sağlıklı gönüllülere göre efor kapasitesinde azalmanın saptanması dikkat çekici iken biz çalışmamızda CPAP tedavisi ile zamanla OUAS seyrindeki bozulmanın korunabildiğini gösterebildik.

Yapılan başka bir çalışmada 27 OUAS'lu ve 27 OUAS'u olmayan VKİ 25'ten küçük olan hastalarla yapılan bir çalışmada maksimum oksijen tüketimi, anaerobik eşik, respiratuar değişim oranı, kan basıncı ve kalp hızı açısından bir farklılık bulunmamıştır. Zayıf hastalarda OUAS'nun fonksiyonel kapasiteyi etkilemediği ancak obezitenin kardiyovasküler kapasitenin azalmasına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (97). Normal kilolu OUAS hastalarımızın sayısı (n=4) bu karşılaştırmayı yapmak için yetersiz olduğundan egzersiz parametreleri üzerine obezitenin etkisini ayrıca değerlendirmek mümkün olmadı.

Normotansif 23 fazla kilolu OUAS'lu hasta ve 9 sağlıklı bireyin değerlendirildiği bir çalışmada istirahat kan basıncı, istirahat ve egzersiz kardiyak indeksi, istirahat ve egzersiz atım hacmi indeksi (SVI) ve maksimum oksijen tüketimi arasında fark saptanmamıştır. OUAS grubunda egzersiz kalp hızı belirgin olarak düşük ve diyastolik kan basıncı daha yüksek, sistolik kan basıncı düzelmesi gecikmiş olarak saptanmıştır (98). Çalışmamızda ise hastaların %26'sında hipertansiyon olmasına rağmen tümünde egzersiz sırasında kan basıncı yanıtında artış gözlemlendi.

Hargens ve ark. (99) 14 OUAS'lu ve 16 OUAS'u olmayan olguda bisiklet ergometri ile maksimum oksijen tüketimi değerlerinde farklılık saptamamışlardır ancak VE, VE/VCO₂, VE/VO₂ OUAS hastalarında kontrol grubuna göre artmış olarak bulunmuştur. OUAS'lu olgularda tekrarlayan hipoksik dönemler neticesinde artan endotelin-1 salınımının kemorefleks duyarlılığını artırarak kontrollere oranla egzersize artmış ventilatuar yanıtı yol açtığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda anaerobik eşikteki VE/VCO₂ bakıldığında, anlamlı olarak, cihaz kullanmayanlarda artma, cihaz kullananlarda azalma görüldü. CPAP kullanan OUAS'lularda düşük VE/VCO₂ oranı olması bu hastalarda tedavi uyumu ile kemorefleks duyarlılıkta ve ölü boşluk solunumunda azalma, pulmoner arter basıncında ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme olabileceğini düşündürmektedir.

Vanhecke ve ark. (100) yaptığı bir çalışmaya 50 OUAS olmayan ve 42 OUAS'lu toplam 92 (%69 kadın) obez (VKİ ≥ 35 kg/m²) hasta alınmıştır. OUAS'lu hastalarda

VO₂ max/kg 17.6 ml/kg/dk iken OUAS olmayanlarda VO₂ max/kg 21.1 ml/kg/dk olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. OUAS'lu hastalarda istirahat, egzersiz ve recovery periyotlarındaki kalp hızları, sistolik ve diastolik kan basınçları yüksek olarak saptanmıştır. Ortalama VKİ 31.7 kg/m² olan hastalarımızda VO₂ max/kg, VO₂ max/kg (%) değerleri cihaz kullananlarda korunurken, tedavi almayan hastalarda anlamlı bir düşme saptadık, fakat VKİ'ne göre yapılan gruplararası karşılaştırmalarda belirgin fark yoktu.

OUAS erişkin popülasyonda sık görülen, kardiyovasküler başta olmak üzere birçok önemli komplikasyona neden olabilen klinik bir tablodur. Literatürde VE/VCO₂ eğimi, AT'de VE/VCO₂, en düşük VE/VCO₂ gibi değerlerin birçok çalışmada kronik pulmoner ve kardiyak hastalıklarda prognozu tayin etmede iyi bir belirteç olabileceği gösterilmiştir (101-103). Yine 223 kalp yetmezlikli hastalarla yapılan bir çalışmada AT <11 mL/kg /dk ve VE/VCO₂ slope >34 olanlarda erken ölüm riskini belirlemede duyarlı olduğu belirtilmiştir ve bu hastalarda riskin 9.6 kat arttığı saptanmıştır (89). Kalp yetmezliği tanılı 847 hastada yapılan başka bir çalışmada VE/VCO₂ oranının yüksek olmasının kalp yetmezlikli hastalarda kısalmış sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Çalışmamızda OUAS'lılarda CPAP tedavisiyle VE/VCO₂'de düşme olduğunu gösterdik. Bu sayede CPAP tedavisinin hastalığın prognozunda düzelme sağlayabileceği ve CPAP kullanımının hastaların yaşam sürelerinin uzamasına katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz. Duchna ve ark. (104) çalışmasında en az 6 ay CPAP tedavisi alan 16 hasta ve tedavi almayan 5 hasta da kontrol grubu olarak belirlenmiş, başlangıç ve sonraki KPET'leri karşılaştırılmıştır. Tedavisiz OUAS'lu hastalarda başlangıç VE, VCO₂ değerleri anlamlı, VE/VCO₂ anlamsız olarak normal değerlere göre düşük bulunmuştur. Kısıtlı sayıda olguyla yapılan bu araştırmada OUAS'nun egzersiz anında bozulmuş solunum etkinliğine neden olmadığı ve uzun dönem CPAP tedavisi OUAS'lu hastalarda egzersiz kapasitesini değiştirmede kanaatine varılmıştır.

Tedavi almayan 36 OUAS'lu hastada yapılan bir çalışmada VO₂max/kg ortalama 17,68±6,1 ml/kg/dk olarak bulunmuş ve referans değerlere kıyasla önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir. Bu hastalardan 17 tanesi en az 6 ay CPAP tedavisi aldıktan sonra yeniden test edilmiş ve VO₂ max/kg değerlerinin 15,33±4,8 ml/kg/dk'dan 18,53±6,9 ml/kg/dk'ya çıktığı saptanırken tedavi almayan 8 hastada ise değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çalışma neticesinde OUAS'lu hastalarda kardiyopulmoner

egzersiz kapasitesinin önemli derecede azaldığı ve bu hastalarda uzun dönem CPAP tedavisi ile iyileşme sağlanabileceği belirtilmiştir (105). Bu çalışmada da kontrol grubu bizim çalışmamız gibi OUAS'lu hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızda CPAP tedavisi ile hastalarda ortalama 4 haftalık kısa bir sürede bile VO_2 max/kg değerlerinin korunduğunu, tedavi almayan hastalarda ise anlamlı bir düşüş olduğunu saptadık. Diğer bir çalışmada orta ve ağır OUAS'lu 20 hasta, 2 aylık nasal CPAP tedavisinden önce ve sonra KPET ile değerlendirilmiş ve CPAP tedavisinden sonra hastalarda daha az solunum rezervi, daha yüksek AT ve O_2 pulse olduğu saptanmıştır. Sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, VO_2 max, VO_2 max/kg ve iş yükü değerlerinde de artma gözlenmiştir. VE/VCO_2 'de ise bir düşme saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (106). Biz çalışmamızda daha kısa süreli CPAP tedavisi sonrasında bile hastaların yaptıklarında iş yükü yüzdelerinde artışı, VE/VCO_2 'de anlamlı bir azalmayı saptadık. Hastalarda AT, VO_2 max/kg, VO_2 max/kg (%) değerleri CPAP tedavisiyle korunurken anlamlı iyileşme görülmemesi takip süresinin kısalığı ile açıklanabilir.

Kısa süreli takip içeren OUAS tanılı 29 hastada yapılan bir çalışmada tanıda ve 2-3 haftalık CPAP tedavisinden sonra 2 kez KPET yapılmış, VO_2 max/kg ve HR değerlerinde değişiklik saptanmamıştır (107). Yapılan bu çalışmada fark saptanmamış olması tedavi sonrası kardiyak, vasküler ve pulmoner adaptasyonun gelişmesi için en az 3-4 hafta geçmesi gerektirdiğini düşündürmektedir.

Alonso-Fernandez ve ark. 31 ardışık yeni tanılı OUAS olgusunda kontrol grubuna göre daha yüksek sistolik ve ortalama nokturnal kan basıncı, daha yüksek nokturnal katekolamin seviyeleri tespit etmişler, egzersiz yanıtında ise OUAS'lularda kontrol olgularına göre daha düşük kardiyak output ve stroke volum artışı saptamışlardır. Sham CPAP ile cross-over yapılan çalışma düzeninde CPAP tedavisiyle, egzersiz sırasında sol ventrikül sistolik performans göstergelerinde (kardiyak output ve stroke volum) anlamlı düzelme saptanmıştır. CPAP tedavisi ile HR pikiinde bir düşme ve HRR'de artış saptamışlardır (108). Bu çalışmadakine benzer şekilde bizim çalışmamızda kontrol CPET'te CPAP kullananlarda HR pikiinde düşme ve HRR'de artış gözlemlendi ki bu durum hastalarda egzersize daha iyi kardiyovasküler adaptasyonun olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında birkaç etken sayılabilir. Öncelikle CPAP takip süresinin diğer çalışmalara göre daha kısa olması bazı parametrelerde iyileşmeyi gösteremememizin sebebi olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzda hafif OUAS'lu hastaların da bulunması ve kontrol grubunu yine OUAS'lu hastaların oluşturuyor olması, çalışmamızda fark saptanmamasının sebebi olabilir. Son olarak sağlıklı kontrol grubunun olmaması da sonuçları yorumlamayı güçleştirebilir. Tüm bunlara rağmen her iki çalışma grubumuzda otuzun üzerinde olgu olması ve iki grubun benzerliği de çalışmanın kuvvetli tarafı olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak OUAS'da KPET ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen egzersiz stresi altındaki yanıtın farklı yönleri ve mekanizmaları tam olarak açığa çıkmamıştır.

Çalışmamızda $AHI \geq 5$ olan 65 OUAS olgusunda egzersiz kapasitesinin beklenen değerlere yakın olmasına rağmen maksimum oksijen tüketimi ve anaerobik eşik değerlerinin düşük olduğunu, 4 haftalık PAP tedavisi ile bu değerlerin cihaz kullanmayanlara göre korunduğunu tespit ettik, ortalama iş yükü yüzdesinde artma, cihaz kullanmayan grupta ise azalma saptadık. PAP tedavisinin uzun dönemde kullanımındaki etkileri, kardiyak disfonksiyonu olan OUAS'lu hastalarda PAP tedavisinin kardiyak fonksiyonlara etkisi ve hastaların uzun dönem egzersiz kapasitesindeki değişiklikleri ileriki çalışmalarda değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Sonuç olarak çalışmamızda OUAS'lu hastaların PAP tedavisi ile kardiyopulmoner egzersiz testinde daha yüksek iş yükü yüzdelerine ulaştıklarını gösterdik.
2. OUAS'lularda PAP tedavisi ile egzersiz kapasitesinin korunduğunu saptadık.
3. AT'de VE/VCO₂ PAP tedavisi ile düşme saptanırken, tedavi almayan grupta artma olduğunu saptadık. Pulmoner ve kardiyak hastalıklarda prognozu tayin etmede iyi bir belirteç olan bu parametre ile PAP tedavisinin prognoza olumlu etkisinin olabileceğini gösterdik.
4. PAP kullanan OUAS'lularda düşük VE/VCO₂ oranı olması bu hastalarda tedavi uyumu ile ölü boşluk solunumunda azalma, pulmoner arter basıncında ve kardiyak fonksiyonlarda iyileşme olabileceğini düşündürmektedir.
5. OUAS'nun ve PAP tedavisinin uzun dönem etkilerini saptayabilmek için daha uzun süre hasta takibi ve kontrol KPET'lerinin yapılması gerektiği kanaatindeyiz.
6. PAP tedavisinin uzun dönemde kullanımındaki etkileri ve kardiyak disfonksiyonu olan OUAS'lu hastalarda PAP tedavisinin kardiyak fonksiyonlara etkisi ileriki çalışmalarda değerlendirilmelidir.
7. Bundan sonraki çalışmalarımızda sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını daha kapsamlı değerlendirmeyi, EKO, kardiyak biyobelirteçler gibi parametreleri de kullanarak daha uzun süre ve daha fazla sayıda hastayı takip etmeyi planlamaktayız.

7. KAYNAKLAR

1. American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, 2nd ed. Westchester, III, American academy of sleep medicine, 2005.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998; 46: 187-192.
3. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Engl J Med. 1993; 328:1230-1235.
4. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 1998; 46:193-201.
5. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet. 1981; 1:862-865.
6. Weber KT. Principles and applications of cardiopulmonary exercise testing. Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders 3rd ed. Mc Graw-Hill 1998; 575-588.
7. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları, Tarihçe. Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics. 2008;1(1):1-4.
8. Dement W: History of Sleep Physiology and Medicine In: Kryger MH , Roth T , Dement WC (Eds). Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia : W.B. Saunders Company ; 2005: 1-12.
9. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome-an overview. Respiration. 1997; 64 Suppl 1:11-14.

10. Pack AI. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med.* 1994; 39:517-567.
11. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology subcortical networks. *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3: 591-605.
12. Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2002; 3: 451-459.
13. Köktürk O. Uykunun izlenmesi. *Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1999; 47 (3): 372-380.
14. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri* 2008,1(1):5-10.
15. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine.* 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005; 13-23.
16. Roffwarg HP, Chairman. Association of sleep disorders centers: Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, prepared by the sleep disorders classification committee. *Sleep* 1979; 2:1-137.
17. Thorpy MJ, Chairman: International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual diagnostic classification steering committee. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association. 1990.
18. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's pulmonary diseases and disorders.* New York: McGraw Hill Book Company 1998; 1617-1637.
19. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications.* 1st ed. Wenchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
20. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve klinik bulgular). *Türkiye Klinikleri* 2008; 1(1):40-45.

21. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004; 95(3):213-231.
22. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998; 46(3): 288-300.
23. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evolution of obstructive Sleep apnea-hipopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and practice of sleep medicine.* 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000; 869-878.
24. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2002; 50: 527-535.
25. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007; 132(1):325-337.
26. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Porsley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health.* 1988; 78:544-547.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
28. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2000; 48 (1) : 125-132.
29. Akkaya A, Öztürk Ö. Uyku apne sendromu tanı yöntemleri. *Türkiye Klinikleri.* 2008; 1(1):50-57.
30. Yucel A, Unlu M, Haktanir A, Acar M, Fidan F. Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *Am J Neuroradiol.* 2005; 26(10):2624-2629.
31. Papila I, Acioğlu E. Obstrüktif uyku apne sendromu. *Klinik gelişim.* 2005; 18 (1):42-50.

32. Bennett JA, Kinnear WJ. Sleep on the cheap: the role of overnight oximetry in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1999; 54:958-959.
33. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-352.
34. Netzer N, Eliasson AH, Netzer C, Kristo DA. Overnight pulse oximetry for sleep-disordered breathing in adults: a review. *Chest*. 2001; 120(2):625-633.
35. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW et al. Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society. *Chest*. 2003; 124(4):1543-1579.
36. Köktürk O. Polisomnografi, uyku evrelerinin skorlanması, uykuda solunum bozuklukları. *Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*, Ankara. 2005.
37. An American Sleep Disorders Association Report. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Polisomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee*. *Sleep*. 1997; 20:406-422.
38. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science, UK. 2000; 194-218.
39. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000; 284(23):3015-3021.
40. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Kara Z. Kamyon sürücülerinde trafik kazası ve uyku apne sendromu semptomları arasındaki ilişki. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2007; 55:278-284.
41. Smith I, Lasserson T, Wright J. Drug treatments for obstructive sleep apnea *Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2):CD003002.

42. Magalang UJ, Mador MJ. Behavioral and pharmacologic therapy of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med.* 2003; 24:343-353.
43. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunda medikal tedavi. *Türkiye Klinikleri.* 2008; 1(1):120-126.
44. Morqenter TI, Kapen S, Lee Cihong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T. Practice parameter for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006; 29:1131-1135.
45. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2002; 50(1): 119-124.
46. Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP; American Academy of Sleep. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep.* 2006;29(2):240-243.
47. Araçon SB. Surgical management for snoring and sleep apnea. *Dent Clin North Am.* 2001; 45:867-879.
48. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest.* 1999; 116:1545-1549.
49. İtil O. Obstrüktif uyku apne sendromunda genel önlemler ve medikal tedavi. *Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Ankara.* 2004; 87-91.
50. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Geçici Ö, Kara Z. Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 2007; 55: 271-277.
51. Leibowitz SM, Aloia MS. Critical factors in positive pressure therapy. In Kushida CA (Ed.), *Obstructive sleep apnea diagnosis and threatment.* 2007; 153-169.

52. Clete A, Kushida MD. Practice parameters for CPAP and BPAP. *Sleep* 2006; 29: 375-380.
53. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Toraks Derneği Mesleki Gelişim Kursları, Nevşehir. 2005, 1-17.
54. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107: 68-73.
55. Hack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, et al. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2000; 55(3):224-231.
56. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2000; 48: 273-289.
57. Bearpark H, Grunstein R, Touyz S. Cognitive and psychological dysfunction in sleep apnea before and after treatment with CPAP. *Sleep Res*. 1987; 16: 303-311.
58. Engleman HM, Kinggushatt RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep*. 2000; 23(Suppl 4): 102-108.
59. Pepperrell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized parallel trial. *Lancet*. 2002; 359: 204-210.
60. Yan AT, Bradley D, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest*. 2001; 120: 1675-1685.
61. Krieger J, Grucker D, Sforza E, Chambon J, Kurtz D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1991; 100: 917-921.

62. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J*. 2006 ;27(9): 1106-1113.
63. Martínez-García MA, Soler-Cataluna JJ*, Ejarque-Martínez L, Soriano Y , Román-Sánchez P, Barbe F, et al. CPAP treatment reduces mortality in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea. *AJRCCM*. 2009; 180:36-41.
64. Linn CC, Tsan KW, Lin CY. Plasma levels of atrial natriuretic factor in moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1993; 16: 37-39.
65. Collard PH, Rodenstein DO. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea. In: McNicholas WT, editor. *Respiratory disorders during sleep*. *Eur Respir Mon*. 1998; 10: 179-204.
66. Braghiroli A, Sacco C, Erbetta M, Ruga V. Overnight urinary uric acid/creatinine for detection of sleep hypoxemia. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148: 173-178.
67. Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P. Plasma vascular endothelial growth factor in sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive air pressure treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(12):1624-1628.
68. Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2006; 10(3):139-146.
69. Cooper BG, White JE, Ashworth LA, Alberti KG, Gibson GJ. Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and acute effects of nasal CPAP treatment. *Sleep*. 1995; 18: 172-179.
70. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, Wittersheim G, Simon C, Follenius M. CPAP treatment, effects on growth hormone, insulin, and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res*. 1993; 14: 83-86.

71. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Tsunemoto H, Kamikozawa M, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure on arrhythmias in obstructive sleep apnea patients. *Heart Vessels*. 2010; 25(1):63-69.
72. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002; 50(2): 317-334.
73. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897-1904.
74. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST action B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease:current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007; 29:156-178.
75. Eriş GB, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics*. 2008; 1:74-81.
76. Gürsel G. Egzersiz Testleri: Klinik tanıdaki yeri ve hasta takibindeki önemi. *Solunum*. 2000; 2:175-193.
77. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration*. 2009; 77:3-17.
78. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, R O'Donnell DE, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29: 185-209.
79. Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and cardiovascular health. New York Futura Publishing Company. 2002; 3-4.
80. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO. Understanding the basics of cardiopulmonary exercise testing, *Mayo Clin Proc*. 2006; 81:1603-1611.
81. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol*. 1986; 60: 2020-2027.

82. Weisman IM, Marciunuk D, Martinez FJ, Sciurba F, Sue D, Myers J. ATS/ACCP Statement On Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:212-277.
83. Ulubay G, Eyüboğlu FÖ. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2006; 54:90-98.
84. Cooper CB, Stroer TW. Exercise testing and interpretation; A Practical Guide. 2001; 51-92.
85. Muray DA. Physiological principles of normal lung function, pulmonary mechanics. Fishman pulmonary diseases and disorders 3rd edition. Mc Graw-Hill. 1998; 149-192.
86. Weber KT. Principles and application of cardiopulmonary exercise testing. In: Fishman AP. Pulmonary diseases and disorders, 3rd ed. Mc Graw-Hill. 1998: 575-588.
87. Casaburi R, Prefaut C, Cotes JE. Equipment, measurements and quality control in clinical exercise testing. *Eur Respir Mon*. 1997; 6: 3-31.
88. Myers J, Arena R, Oliveira RB, Bensimhon D, Hsu L, Chase P, et al. The lowest VE/VCO₂ ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2009;15(9):756-762.
89. Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, Kleemann T, Kilkowski A, Bangert M, et al. Exercise anaerobic threshold and ventilatory efficiency identify heart failure patients for high risk of early death. *Circulation*. 2002;106(24):3079-3084.
90. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO₂ slope and peak VO₂. *Eur Heart J*. 2000; 21(2):154-161.
91. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, Miriuka SG. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J*. 2010;160(6):1004-1014.

92. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. Lippincott Williams&Wilkins. 1999; 62-94.
93. Whipp BJ. The bioenergetics and gas exchange bases of exercise testing. Clin Chest Med. 1994; 15: 173-192.
94. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:211–277.
95. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, Dimopoulos S, Tassiou A, Tasoulis A, et al. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. Clin Cardiol. 2010; 33(1):46-51.
96. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. Respir Physiol Neurobiol. 2006;150(1):27-34.
97. Rizzi CF, Cintra F, Risso T, Pulz C, Tufik S, de Paola A, et al. Exercise capacity and obstructive sleep apnea in lean subjects. Chest. 2010; 137(1):109-114.
98. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, et al. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2007; 8(2):160-168.
99. Hargens TA, Guill SG, Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, et al. Altered ventilatory responses to exercise testing in young adult men with obstructive sleep apnea. Respir Med. 2009; 103(7):1063-1069.
100. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V, et al. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. Chest. 2008; 134(3):539-545.
101. Myers J, Arena R, Oliveira RB, Bensimhon D, Hsu L, Chase P, et al. The lowest VE/VCO₂ ratio during exercise as a predictor of outcomes in patients with heart failure. J Card Fail. 2009; 15(9):756-762.

102. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29:185–209.
103. Francis DP, Shamim W, Davies LC, Piepoli MF, Ponikowski P, Anker SD et al. Cardiopulmonary exercise testing for prognosis in chronic heart failure: continuous and independent prognostic value from VE/VCO(2)slope and peak VO(2). *Eur Heart J*. 2000; 21(2):154-161.
104. Duchna HW, Hauptmeier B, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Schäfer T. Daytime ventilatory efficiency in obstructive sleep apnea syndrome-influence of CPAP therapy. *Pneumologie*. 2007; 61(8):509-516.
105. Schlosser BM, Walther JW, Rasche K, Bauer TT, Orth M, de Zeeuw J, et al. Improvement of cardiopulmonary exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome under CPAP therapy. *Med Klin (Munich)*. 2006; 15;101(2):107-113.
106. Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effect of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2004; 182:199–212.
107. Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Wiwala J, et al. Influence of nasal continuous positive airway pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol*. 2006;74(1):39-44.
108. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea–hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006; 27(2):207-215.