



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
DERİN VEN TROMBOZU SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YAĞMUR BAHAR

DÜZCE-2015



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA
DERİN VEN TROMBOZU SIKLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. YAĞMUR BAHAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. ALİ NİHAT ANNAKKAYA

DÜZCE-2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, birlikte çalışmaktan feyz aldığım tez hocam sayın Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA'ya

Tez çalışmamda desteğini ve değerli katkılarını esirgemeyen Prof. Dr. Peri Meram ARBAK'a

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Öner Abidin BALBAY, Doç. Dr. Leyla YILMAZ AYDIN, Doç. Dr. Ege GÜLEÇ BALBAY, Prof. Dr. Davut ÖZDEMİR, Yrd. Doç. Dr. Kürşat ÖNEÇ ve Yrd. Doç. Dr. Osman KAYAPINAR'a

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Göğüs Hastalıkları Kliniğimiz değerli hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili aileme,

Tezimde büyük emeği geçen ablam Damla BAHAR'a, uyku teknisyenimiz Kadir AKALIN'a, arkadaşlarım Çiğdem ŞEN, Arzu BİÇER ŞAHİN ve Hilal VELİ' ye

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Yağmur BAHAR

ÖZET

Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Derin Ven Trombozu Sıklığının Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Obstruktif Uyku Apne Sendromu'nun (OUAS) serebrovasküler ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Son dönemde OUAS ile venöz tromboemboli arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Bu çalışmada OUAS olgularında derin ven trombozu (DVT) sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Laboratuvarına başvuran, OUAS ön tanısıyla polisomnografi yapılan 1 yıllık süreçteki ardışık 239 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olgulara D-dimer testi yapıldı. D-dimer (+) olgular Alt ekstremité doppler USG ile değerlendirildi.

Bulgular: Olguların yaş ortalaması 52 ± 12 yıl olup %31,8'i (76/239) kadındı. OUAS (-) olgularda %9,5 (6/63), hafif OUAS'da %8,8 (5/57), orta OUAS'da %5,8 (2/34), ağır OUAS'da ise %17,6 (15/85) oranında d-dimer pozitif bulundu. Ağır OUAS olgularında d-dimer pozitifliği (15/85) diğer tüm olgulara göre (13/154) anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %17,6 ve %8,4, $p=0,034$). Ağır OUAS'da d-dimer pozitiflik riski 2,3 kat artmaktaydı. D dimer (+) bulunan 28 olgunun 4'ünde alt ekstremité doppler USG ile DVT tespit edildi (%14,2). DVT bulunan 4 olgunun tamamı ağır OUAS idi. Tüm ağır OUAS olgularının %17,6 sında (15/85) D-dimer pozitifliği mevcuttu. Ağır OUAS olgularının %4,7'sinde (4/85) trombüs bulundu. D-dimer (+) ağır OUAS'da tromboz sıklığı %26,6 (4/15) bulundu

Sonuç: Çalışmanın sonuçları ağır OUAS'nın DVT için önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmada elde edilen verilerin ağır OUAS hastalarında DVT semptomlarının sorgulanmasının, d-dimer

bakılmasının ve d-dimer pozitif ağır OUAS olgularının DVT proflaksisi açısından değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstruktif Uyku Apne Sendromu Şiddeti, Derin Ven Trombozu, D-dimer

ABSTRACT

Evaluation of Deep Vein Thrombosis Frequency in Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Introduction and function: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) 's deal with cerebrovascular and cardiovascular morbidity and mortality is known. The number of reports suggesting a causal relationship between OSAS and venous thromboembolism has been increasing in recent term. In this study investigating the frequency of deep vein thrombosis (DVT) in OSAS facts is aimed.

Method: In one year period consecutive 239 patients who applied to Düzce University School of Medicine Sleep Laboratory and were performed polisomnografi with OSAS prediagnosis were included in the study. D-dimer testing was performed in all cases. D-dimer (+) facts were evaluated with lower extremity doppler USG.

Findings: The average age of cases were 52 ± 12 years and 31.8% (76/239) were female. Positive d-dimer rate findings were in OSAS (-) facts %9,5 (6/63), in mild OSAS %8,8 (5/57), in medium OSAS %5,8 (2/34), in severe OSAS %17,6 (15/85). In severe OSAS facts D-dimer positivity (15/85) compared to all other facts (13/154) were significantly higher (17.6% and 8.4% respectively, $p = 0.034$). In severe OSAS d-dimer positivity risk increased 2,3 fold. Lower extremity doppler USG with DVT was detected in D-dimer (+) found 28 cases of 4 (%14,2) All the 4 cases with DVT were severe OSAS. In 17.6% (15/85) of all severe OSAS cases had positive D-dimer. Thrombosis was found in %4,7 (4/85) of severe OSAS cases. Frequency of thrombosis in D-dimer(+) severe OSAS was found %26,6 (4/15)

Conclusion: The study's results indicate that severe OSAS may be an important risk factor for DVT. At the same time data obtained in this study suggest that it would be useful questioning DVT symptoms in severe OSAS

patients,d-dimer searching and evaluation of d-dimer positive severe OUAS cases in terms of DVT prophylaxi

Key words: Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Deep Vein Thrombosis, D-dimer

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHI : Apne Hipopne İndeksi

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

BUN : Kan Üre Nitrojeni

CPAP : Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (Continuous Positive Airway Pressure)

DVT : Derin ven trombozu

EEG : Elektroensefalografi

EKG :Elektrokardiyogram

EMG : Elektromyografi

EOG : Elektrookülografi

OUAS : Obstruktif Uyku Apne Sendromu

PSG : Polisomnografi

PTE : Pulmoner Tromboemboli

USG : Ultrasonografi

VTE : Venöz tromboemboli

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Fizyopatoloji	3
2.1.4. Risk faktörleri	4
2.1.4.1. Obezite.....	4
2.1.4.2. Cinsiyet	4
2.1.4.3. Yaş.....	5
2.1.4.4. Genetik özellikler.....	5
2.1.4.5. Boyun çevresi	5
2.1.4.6. Alkol, sigara ve sedatif kullanımı	5
2.1.5. Tanı.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	7
2.2.2. Patogenez.....	7
2.2.3. Risk Faktörleri	8
2.2.3.1.Cerrahi	9
2.2.3.2.Travma.....	9
2.2.3.3.DVT öyküsü	9
2.2.3.4.Trombofil öyküsü.....	9
2.2.3.5.Faktör 5 Leiden mutasyonu.....	9
2.2.4.6. Fosfolipid Antikorları	9
2.2.5. Tanı.....	10
2.2.5.2. Alt ekstremit venöz doppler ultrasonografi	10

2.2.5.3. Kontrast venografi	10
3. MATERYAL VE METOT	11
3.1. Çalışma Grubu	11
3.2. Uyku Çalışması	11
3.3. Olguların Değerlendirilmesi	13
3.4. İstatistiksel Analiz	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	20
6. SONUÇ	24
7. KAYNAKLAR	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uykuda solunum bozuklukları arasında en sık görüleni olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku boyunca üst havayolunda tekrarlayan parsiyel veya komplet kollapslarla karakterize bir sendromdur (1). Toplumda görülme sıklığı yaklaşık olarak %1-5 arasındadır (2).

OUAS'nun serebrovasküler ve kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir (3,4). Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, negatif intratorasik basınçta büyük dalgalanmaları, intermittan hipoksi ve hiperkapniyi, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışı, vasküler endotel disfonksiyonu, oksidatif stresi, sistemik inflamasyonu, aşırı trombosit aktivasyonunu ve metabolik disregülasyonu içeren multifaktöriyel bir süreçtir (5). Serebrovasküler hasar, OUAS'da hipoksik stresin sistemik inflamasyonu ve platelet aktivasyonunu tetiklemesi sonucu gelişir (6).

Venöz tromboembolizm (VTE) yıllık ortalama insidansı 23-269/100000 arasındadır. Tedavi edilmemiş olgularda PTE'nin mortalitesi yaklaşık %25-30 iken, tedavi edilenlerde mortalite %2-8'e kadar düşer. Mortalite genellikle kanser, kardiyopulmoner komorbidite ve ileri yaş ile doğrusal olarak ilişkilidir (7).

VTE'ye neden olabilecek risk faktörlerini kalıtsal (antirombin eksikliği, protein C ve protein S eksikliği, faktör XII eksikliği, protrombin 20210A mutasyonu, faktör V leiden mutasyonu, hiperhomosisteinemi, antikardiyolipin antikorlar) ve edinsel (ileri yaş, immobilizasyon, obezite, travma, kalça kırıkları, cerrahi işlemler, sigara ve doğum kontrol hapı kullanımı, gebelik, postpartum dönem, malignite, kalp yetersizliği ve hiperviskozite sendromları) olarak iki başlıkta incelemek mümkündür (8).

OUAS'de artmış plazma fibrinojen seviyeleri, artmış platelet aktivitesi ve fibrinolitik kapasitede azalma ile hiperkoagülabilitede artış olduğuna dair kanıtlar vardır (9). Son dönemde OUAS ile VTE arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (10). OUAS ve VTE arasındaki ilişkiyi ortaya koyan 2002 ile 2014 yılları arasında 15 adet

Çalışma olup çoğu vaka kontrol çalışmasıdır (11). OUAS ile VTE arasında nedensel ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu bilgiler işığında OUAS olgularında DVT prevelansının daha yüksek olabileceği dşnld. Çalışmada OUAS olgularında DVT sıklığının ve OUAS'ın DVT için bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım

OUAS; uyku esnasında üst hava yollarında tekrarlayıcı kollapslarla ile karakterize bir bozukluktur. Üst havayolu kollapsı ventilasyonu bozar ve aralıklı hipoksi ve hiperkapniye neden olabilir. Hava yolu kollapsı boyunca hava akıma karşı oluşan direnç sonucu solunum çabası ve intratorasik basınç artar. Sonuçta solunum çabasında artışa bağlı olarak arousal ve havayolunda tekrar açılmaya neden olan üst hava yolu kaslarında aktivasyon olur (12,13).

2.1.2. Epidemiyoloji

Günümüzde OUAS 'nın prevalansı erişkin popülasyonda; kadında %1,2 -2,5 ve erkekde %1-5 olarak kabul edilmektedir. Günümüze kadar, epidemiyolojik açıdan en geniş çalışma, Wisconsin uyku kohort çalışmasıdır. Yaşları 30-60 arasında değişen 602 erkek ve kadın olgu polisomnografi ile değerlendirilmiş; erkekte %24, kadında %9 oranında OUAS tespit edilmiştir (14).

Ülkemizde de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, OUAS prevalansı %1,8 olarak bildirilmiştir (15).

2.1.3. Fizyopatoloji

OUAS'da uyku süresi boyunca anatomik, nöromuskuler veya diğer sebeplere bağlı daralmış bir hava yolundan yeterli akımın sağlanması için hasta respiratuar eforunu artırmak zorunda kalır.

Venturi prensibi: Hava akımı dar bir bölgede geçerken hız kazanır.

Bernoulli prensibi: Akmakta olan hava, dış kısmında negatif basınç oluşturur.

Artan respiratuar efor sonucu hava Venturi ve Bernoulli prensibine bağılı ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur. Normal koşullarda inspirasyon esnasında oluşan hava akımı sonucu belirli oranda hava sütunu boyunca bulunan dilatör kaslar kasılarak hava yolunu stabilize eder ve çökmeyi önler. İnspiratuar kuvvet, dilatör kasların karşı hareket yeteneğini aştığı zaman (ileri derecede üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet) veya bu dilatör kasların nöromuskuler disfonksiyonu sebebi ile intraluminal negatif basınç artışı hava yolunda kollaps ve obstrüksiyona yol açar. Buna bağılı paradoks olarak artan negatif hava yolu basıncından ötürü daha fazla kollaps meydana gelir ve hava akımına karşı direnç daha fazla artar. Bu hasta için gece boyunca tehlikeli bir siklus haline gelir (16).

2.1.4. Risk faktörleri

2.1.4.1. Obezite

Obezite OUAS için bilinen önemli bir risk faktörüdür. Uyku –Kalp Sağlığı çalışmasında orta ve ağır OUAS prevalansı ile BKİ arasında korelasyon saptanmış (17). Wincosin çalışmasında (n:690) 4 yıl takip edilen olgularda; kiloda %10 artış OUAS gelişiminde 6 kat daha fazla risk ile ilişkili bulunmuştur (18). BKİ 29'un üzerinde olanlarda OUAS obez olmayanlara göre 8-12 kat daha fazladır. Santral obezlerde üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile doğrudan hava yolu çapı daralacağı gibi, dokuda kamplians bozulması ile kollapsibilitede artış olacaktır. Abdominal yağ birikimi solunum paternini bozarak OUAS 'a eğilimi artırmaktadır. Santral obezitenin göstergesi olan bel /kalça oranı ve boyun çevresi ölçümü özellikle BKİ 28 'in altında olan hastalarda BKİ 'den daha iyi korelasyon göstermektedir (19).

2.1.4.2. Cinsiyet

Birçok çalışmada erkelerde OUAS prevalansının kadınlardan 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (20).

Bu farklılığın cinsiyet ilişkili üst hava yolu anatomisi ve fonksiyonu, obezite ve yağ dağılımındaki farklılık, ventilatori kontrol ve hormonal durumla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (21). Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir.

OUAS prevelansı kadınlarda menopozdan sonra artmaktadır, bu da OUAS'da kadın seks hormonlarının koruyucu, erkek seks hormonlarının ise eğilim yaratıcı etkisini göstermektedir (22).

2.1.4.3. Yaş

OUAS prevelansı yaşla birlikte artmaktadır (20). OUAS sıklığı toplumda 45-65 yaşlarında pik yapmaktadır (23). Son yıllarda yapılan bir çalışmada BKİ değişimlerinden bağımsız olarak, OUAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir (24).

2.1.4.4. Genetik özellikler

Yapılan ırksal, ailesel ve ikiz çalışmalarında OUAS ve genetik özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiş. Yapılan bu çalışmalarda değişikliklerin %35-40'da genetik özelliklerin etkili olduğu gösterilmiş (25).

2.1.4.5. Boyun çevresi

OUAS'lı hastaların çok kısa ve kalın boyunludur. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm'nin üzerinde boyun çevresi ölçümü OUAS için belirgin risk faktörüdür (19).

2.1.4.6. Alkol, sigara ve sedatif kullanımı

Litaratürde alkolün, farenksin dilatör kas aktivitesini bozarak üst hava yolu kollapsına ve apnelere yol açtığı, OUAS'nın şiddetini artırdığı, apnelerin sayısı ve sıklığının, alkol alındıktan sonraki ilk bir saat içindeki uykuda daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (26).

Sigara, üst hava yolu konjesyonunu artırarak, üst hava yolu açıklığını azaltıp OUAS için risk oluşturmaktadır (27).

2.1.5. Tanı

Öncelikle hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OUAS'nın major semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk halidir. OUAS'da en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir (28). OUAS'da altın standart tanı yöntemi polisomnografik incelemedir. OUAS şiddeti AHI değeri ile ifade edilir (Tablo 2).

Tablo 1. OUAS semptomları

Major semptomlar
Horlama
Tanıklı apne
Gündüz asırı uyku hali
Nöropsikiyatrik semptomlar
Uyanınca baş ağrısı
Yetersiz ve bölünmüş uyku
İnsomnia
Karar verme yeteneğinde azalma
Çevreye uyum güçlüğü
Depresyon, anksiyete, psikoz
Uykuda anormal motor aktivite
Kardiyopulmoner semptomlar
Uykuda boğulma hissi
Atipik göğüs ağrısı
Noktürnal aritmiler
Diğer semptomlar
Ağız kuruluğu
Gece terlemesi
Libido azalması, empotans
İşitme kaybı
Gastroözefageal reflü

Tablo 2. OUAS Şiddeti

Apne Hipopne İndeksi	
Normal	< 5
Hafif	5–15
Orta	15–30
Ağır	> 30

2.2. Derin Ven Trombozu

Venöz tromboembolizm ya da en sık formuyla DVT önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Venöz tromboz en sık olarak alt ekstremit ve pelvik derin venlerinden meydana geldiğinden DVT olarak adlandırılır (29). DVT, venöz sistemin herhangi bir yerinde görülebilecek sistemik bir hastalıktır ve her branştan hekimi ilgilendirir. Virchow triadı olarak adlandırılan, venöz staz, hiperkoagülasyon ve endotel hasarını, derin ven trombozunun oluşumundan sorumlu temel nedenlerdir. Uzun vadede morbidite sebebi, post-trombotik sendrom oluşabilmesidir. Önemli tehlikesi pulmoner emboliye neden olabilmesidir. Bu hastalık durumu ve sekelleri, en iyi önlenebilen hastalıklar grubuna girer (30).

2.2.1. Epidemiyoloji

İlk DVT'nin toplumda görülme oranı, sistematik bir araştırmada 1000'de 0.5 olarak bulunmuştur. Bu hastalık 15 yaşından küçüklerde nadirdir. 65-69 yaş arası ‰ 1.8, 85-89 yaş arası ‰ 3.1'e çıkmaktadır(31). Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha fazla görülebilmektedir. Yapılmış geniş bir çalışmada, ilk tromboembolizm görülme oranı erkeklerde 1000 kişi-yıl'da 1.3 ve kadınlarda 1000 kişi-yıl'da 1.1 olarak bulunmuştur (32).

2.2.2. Patogenez

1856'da Virchow, damar duvarındaki hasar, kan akımındaki değişiklikler ve hiperkoagülabilitenin trombus oluşumunun temel nedenleri olarak tanımlamıştır. Bu hipotez, günümüzde hala geçerlidir ve Virchow triadı olarak adlandırılır. Venöz trombus, düşük akım zemininde, temel olarak fibrin bantları, kırmızı kan hücreleri ve trombositlerden oluşur. Genellikle baldır toplardamar kapakçıklarında oluşup proksimale doğru uzanır. Trombustan dolayı artmış venöz ve kapiller basınç transkapiller filtrasyon hızını artırarak ödeme sebep olur. Hastaların %50'sinde bu trombus 3 ay içinde rekanalize olup erir (33). DVT %90 oranında alt ekstremit venöz sisteminde ortaya çıkmaktadır. Olguların yaklaşık %30'u pelvik bölge venleri, %60'ı alt

ekstremitelerinin tutulumuyla görülür. Femoral ven trombozlarının yaklaşık dörtte birinde pelvik venlere yayılım olur. Pelvik ven trombozlarında (iliyak ven trombozu) akciğer embolisi riski, femoral ven trombozuna göre 2 kat daha fazladır (30)

2.2.3. Risk Faktörleri

Artmış DVT sebepleri ana prensipleriyle Tablo 3’de görülmektedir. Bunlardan bazıları daha detaylı açıklanmıştır

Tablo 3. DVT risk faktörleri

Genetik risk faktörleri	Kazanılmış risk faktörleri
Antitrombin III eksikliği	İleri yaş
Protein C eksikliği	Nefrotik sendrom
Protein S eksikliği	Şişmanlık
Aktive ProteinC rezistansı: (Faktör V Leiden)	Uzun süreli seyahat
Protrombin G20210A mutasyonu	Majör cerrahi (Pelvik, abdominal)
Hiperhomosisteinemi	İmmobilizasyon
Faktör VIII artışı	Kanser
Konjenital disfibrinojenemi	Konjestif kalp yetersizliği
Antikardiyolipin antikorları	Miyokard infarktüsü
Plazminojen eksikliği	İnme
Faktör VII eksikliği	Oral kontraseptif kullanımı
Faktör IX artışı	Hormon replasman tedavisi
	Kemoterapi
	Santral venöz kateter
	Spinal kord yaralanması
	Polisitemia Vera
	Gebelik/Lohusalık
	Travma

DVT risk faktörleri genetik ve kazanılmış faktörler olarak da 2 gruba ayrılabilir (Tablo 3).

2.2.3.1.Cerrahi

Trombotik risk, cerrahinin tipine ve eşlik eden diğer risk faktörlerine göre değişir. Ortopedik, vasküler ve nöroşirürji operasyonlarında risk artmıştır (34).

2.2.3.2.Travma

Majör travma geçiren hastaların %50'sinde venografik olarak teşhis edilen DVT görülebilir. Trombozis riski spinal hasarı olanlarda (%62), pelvik kırıklarında (%61) ve bacak kırıklarında (%80)'dir (35).

2.2.3.3.DVT öyküsü

Spontan DVT sonrası, ilk yıl içinde tekrar etme olasılığı %5-15 iken 4 yıl içinde tekrarlama oranı %25'lere ulaşır (36). Postoperatif DVT sonrası tekrarlama olasılığı daha azdır.

2.2.3.4.Trombofil öyküsü

Koagülasyon sistemindeki anormallikler DVT için artmış risk teşkil ederler, bu hastalıklar genellikle genetik geçiş gösterir ve ilk spontan trombüs oluşumunda teşhis %50 oranında konulur (30).

2.2.3.5.Faktör 5 Leiden mutasyonu

Faktör V genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. Spontan DVT olgularının %12-30'unda faktör V Leiden bildirilmiştir (30).

2.2.4.6. Fosfolipid Antikorları

Lupus antikoagülanları, kardiyolipin ve $\beta 2$ glikoproteinlere karşı antikor varlığında DVT riski %5 civarındadır. Fakat lupus antikoagülanının varlığı ilk trombüs olasılığını 10 kat artırır (37). Antikardiyolipin ve DVT arasındaki risk ilişkisi zayıftır.

2.2.4. Klinik

DVT'li hastaların yaklaşık yarısında hiçbir ciddi belirti olmayabilir. Ancak en yaygın şikayet bacakta ağrı, hassasiyet, şişlik ve bacağın renginin özellikle ayakta iken mor ya da mavimsi olmasıdır. Bacak diğer bacağına göre daha sıcak ve özellikle hasta ayağa kalktığında mardur. Bacakta toplardamarlar belirginleşmiştir.

2.2.5. Tanı

2.2.5.1.D-dimer

D-dimer, endojen fibrinolitik sistemin yeni oluşmuş trombüsü parçalaması sonucu salınan bir fibrin yıkım ürünüdür (38,39). D-dimer testinin duyarlılığı yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür (40,41). Cerrahi girişim, travma, böbrek hastalıkları, maligniteler, ağır infeksiyonlar, SLE, gebelik vb. durumlarda da test pozitif bulunabilir (41) .

2.2.5.2. Alt ekstremit venöz doppler ultrasonografi

Kompresyon ultrasonografi, en yararlı ilk görüntüleme yöntemidir. Femoral veya popliteal venlerin tam kompresyonu ile proksimal DVT şüphesi ekarte edilebilir. Venografi ile karşılaştırılınca, ultrasonografi proksimal trombüsün teşhisinde %97-100 duyarlılığa ve %98-99 spesifisiteye sahiptir (42). 6 aylık izlemler sonucunda, negatif ultrasonografi sonucu olan hastaların yalnız %0.7'sinde venöz tromboemboli görülmüştür (30).

2.2.5.3. Kontrast venografi

Kontrast venografi, DVT teşhisinde en duyarlı ve doğru testtir, bu yüzden altın standart olarak kabul edilir. Venografi invaziv bir test olduğundan ve bazı kontrendikasyonları olduğundan dolayı, yüksek klinik şüphesi olan fakat negatif noninvaziv test sonuçları çıkanlarda kullanılmalıdır (30).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

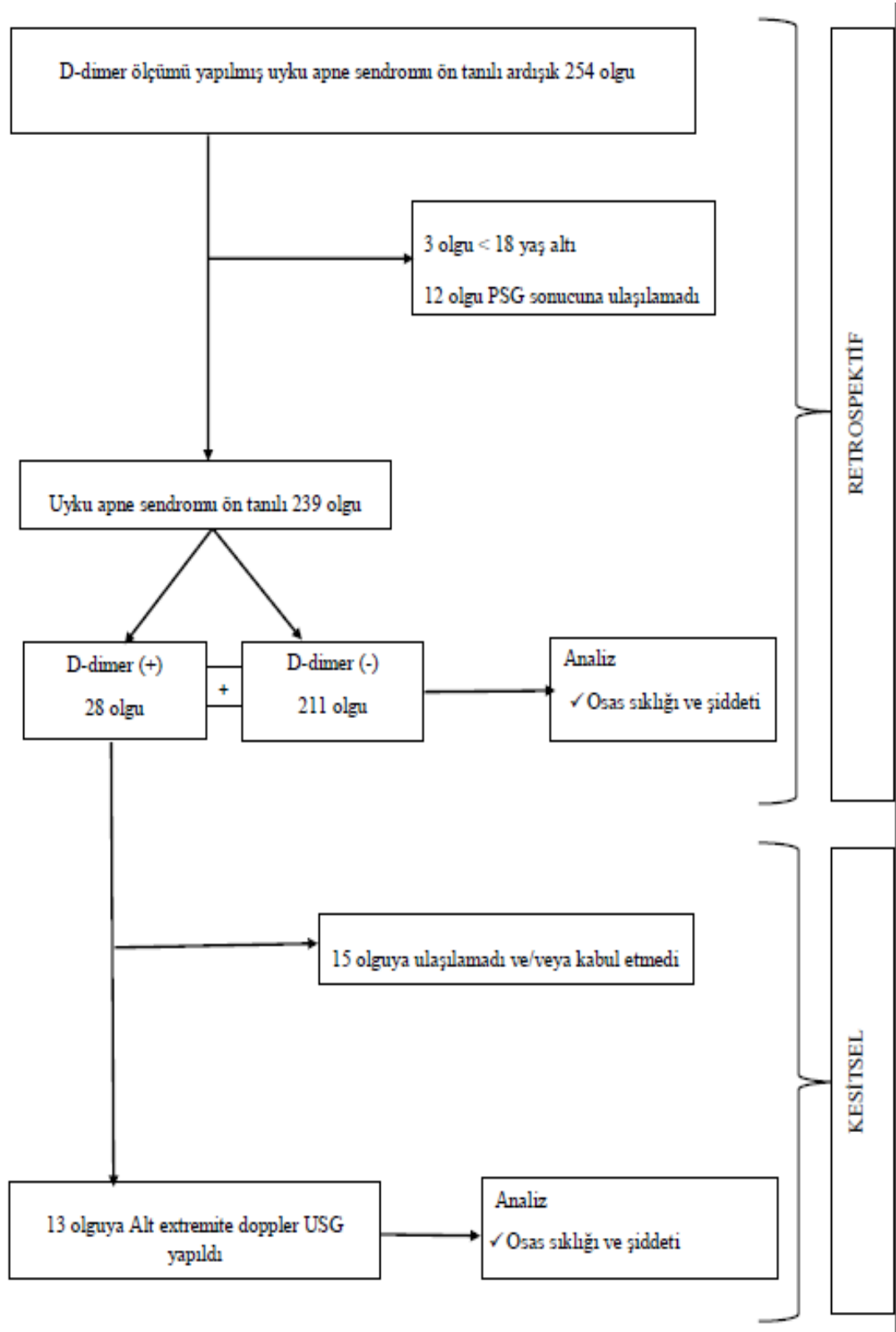
Düzce Üniversitesi Tıp 2012-Mart 2013 tarihleri arasında Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ön tanısıyla yatan 254 hasta DVT varlığı yönünden değerlendirmeye alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, Polisomnografi sonuçlarına ulaşamayan, antikoagulan kullanan, kanser tanısı olan, gebeler, çocuklar, hastanede yatan ve hematolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. İki yüz elli dört hastanın 239'u çalışmaya dahil oldu.

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı.

Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir.

3.2. Uyku Çalışması

Uyku laboratuvarına OUAS ön tanısı ile gelen tüm olgulara laboratuvarında tüm gece full polisomnografi (Philips Respironics Model: Alice-5 PSG, Germany) uygulandı. İki kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), 2 kanal çene EMG (elektromyografi), ağız ve burun hava akımı (termistör ve nazal kanülle), toraks ve abdomen hareketleri, vücut pozisyonu, horlama, EKG ve pulse oksimetre kayıtları alındı (> 6 saat). Tüm kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30'dan fazla azalma olması ve buna %3 desaturasyon veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi(AHI) <5 olanlar OUAS yok, AHI 5-15 olan olgular hafif OUAS, AHI 15-30 olan olgular orta OUAS, AHI >30 olan olgular ise ağır OUAS olarak sınıflandırıldı.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

3.3. Olguların Değerlendirilmesi

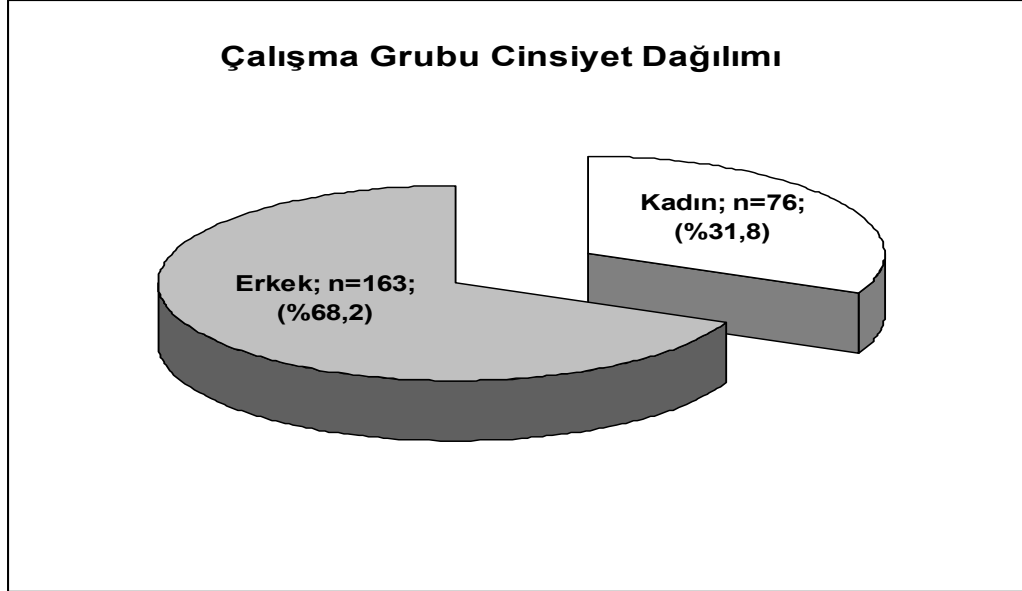
Hastalar AHI'lerine göre OUAS yok ($AHI < 5$), hafif OUAS ($AHI 5-15$), orta OUAS ($AHI 16-30$) ve ağır OUAS ($AHI > 30$) olarak gruplandırıldı. D-dimer (+)'liği DVT tanısında tarama testi gibi kullanıldı. D-dimer pozitifliğine göre olgular iki gruba ayrıldı (D-dimer, immunotribodimetrik yöntemi ve Roche COBAS 6000 Hitachi c501 cihazı ile kantitatif olarak ölçüldü). D-dimer pozitif olgular telefon ile arandı. Telefon ile ulaşılabilen ve çalışmayı kabul eden olgulara alt extremitte venöz sistem renkli doppler ultrasonografi (USG) tetkiki yapıldı. USG'de DVT tanısı konması çalışmanın primer sonlanım noktası olarak belirlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

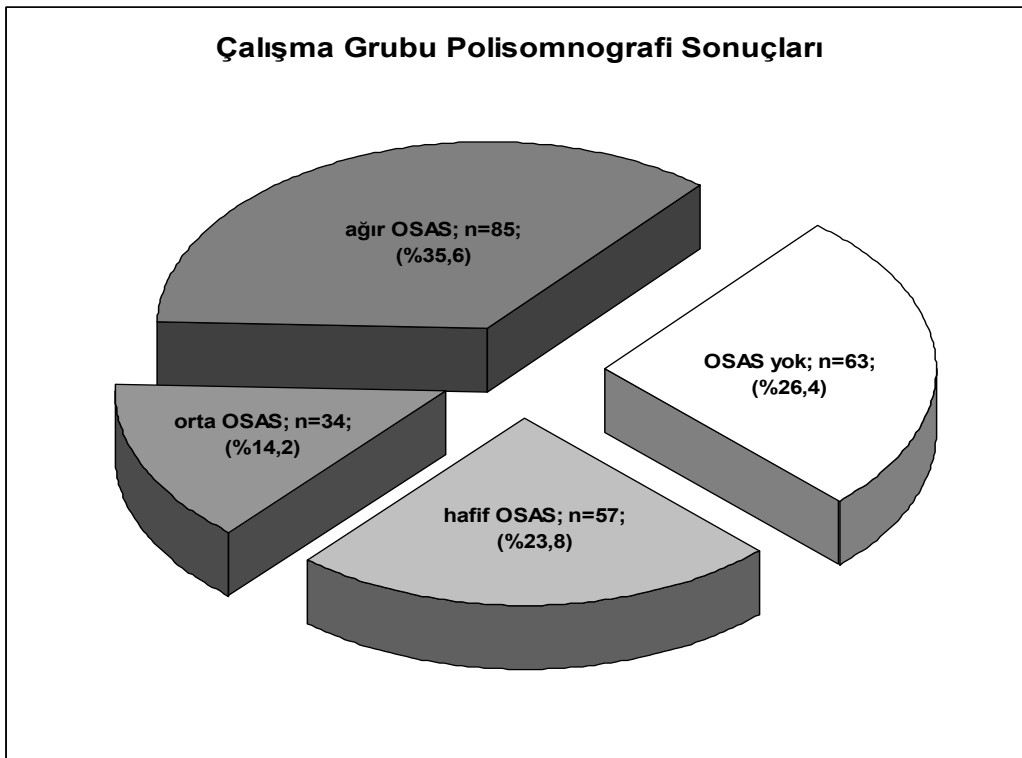
İstatistik analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. OUAS (+) ve (-) olanlarda d-dimer pozitifliği ayrıca OUAS şiddetine göre d dimer pozitifliği ki kare testi ile karşılaştırıldı. D-dimer (+) ve (-) olan olguların klinik kantitatif ölçüm değerleri student t testi ile araştırıldı. Ayrıca OUAS şiddeti ile D-dimer değeri arasında korelasyon olup olmadığına pearson korelasyon analizi ile bakıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Olguların yaş ortalaması 52 ± 12 yıl olup, %31,8'i (76/239) kadındı.

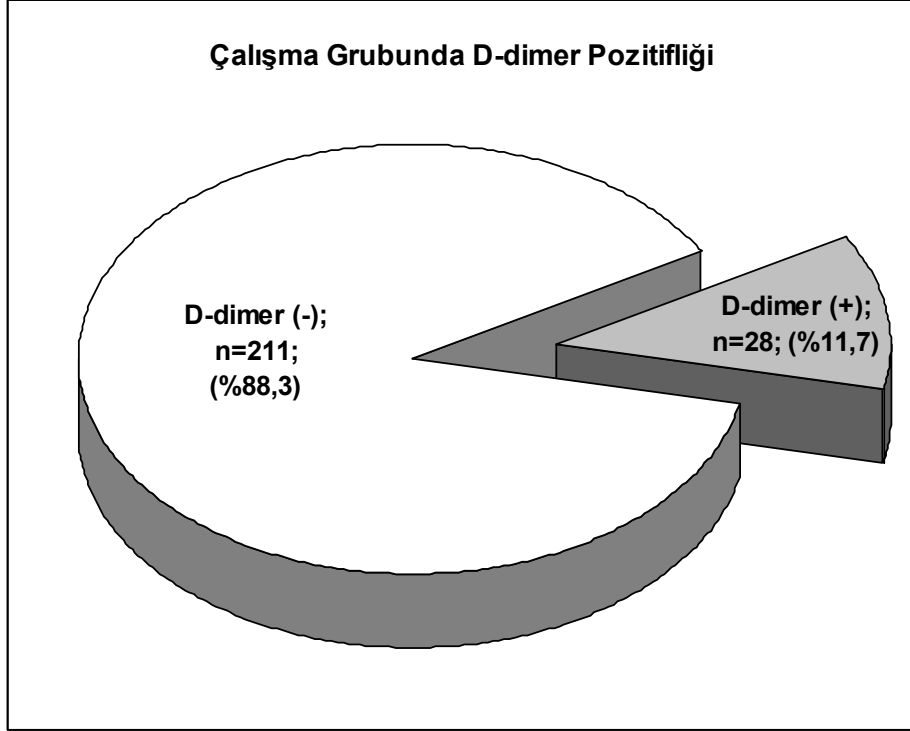


Şekil 2. Çalışma grubu cinsiyet dağılımı



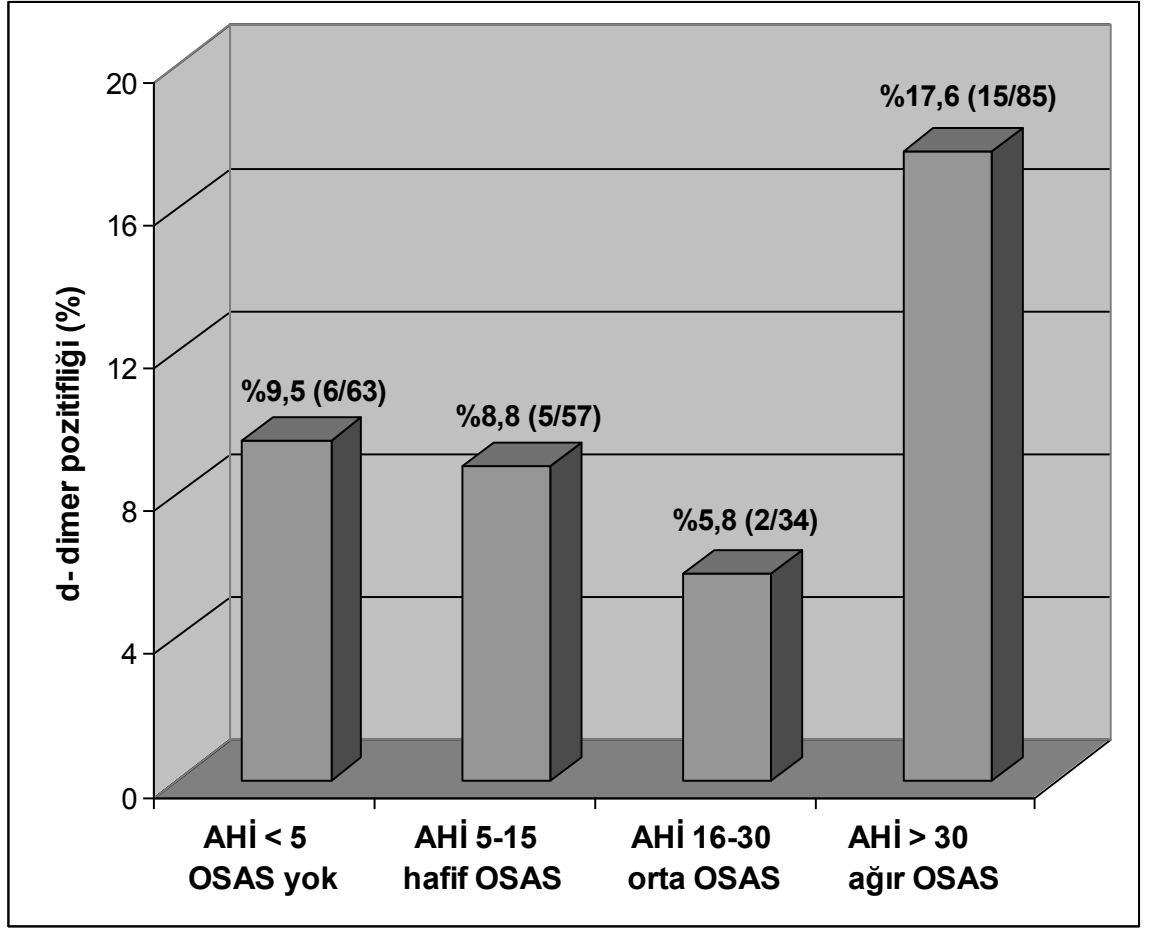
Şekil 3. Çalışma grubu polisomnografi sonuçları

Ağır OUAS 85 olgu (%35.6), orta OUAS 34 olgu (%14.2), hafif OUAS 57 olgu (23.8) ve OUAS olmayan 63 olgu (%26,4) mevcuttu (Şekil 3).



Şekil 4. Çalışma grubunda D-dimer pozitifliği

Tüm olgularda D-dimer pozitiflik oranı %11.7 (28/239) iken, D-dimer negatiflik oranı %88.3 (211/239) idi. (Şekil 4).



Şekil 5. AHI'ye göre OUAS şiddeti ile D-dimer pozitifliği ilişkisi

OUAS (-) olgularda %9,5 (6/63), hafif OUAS'da %8,8 (5/57), orta OUAS'da %5,8 (2/34), ağır OUAS'da ise %17,6 (15/85) oranında D-dimer pozitif bulundu. Ağır OUAS olgularında d-dimer pozitifliği (15/85) diğer tüm olgulara göre (13/154) anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla %17,6 ve %8,4, $p=0,034$). Ağır OUAS'da d-dimer pozitiflik riski 2,3 kat artmaktaydı.

Tablo 4. Çalışma grubunda, D-dimer pozitif ve D-dimer negatif olan grubun klinik ve polisomnografik bulgular yönünden karşılaştırılması

Klinik Özellikler	D-dimer (+)	D-dimer (-)	<i>p</i> değeri
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	
Yaş (yıl)	55 (14)	52 (12)	0,339
BKİ (kg/m ²)	34,1 (8,1)	31,8 (5,7)	0,279
Kreatinin (mg/dl)	1,0 (0,6)	0,9 (0,3)	0,354
Hemoglobin (g/dl)	14,1 (2,1)	14,6 (1,6)	0,256
Hematokrit (%)	42,4 (5,9)	43,7 (4,6)	0,305
Polisomnografik Bulgular			
AHI	37,3 (32,5)	25,6 (26,9)	0,036
En düşük satürasyon (%)	72,8 (7,1)	79,7 (11,9)	0,091
Uyku etkinliği (%)	79 (10)	78 (13)	0,561

D-dimer pozitif olan grubun yaş ortalaması daha yüksek (55 ve 52, $p=0.339$) kilosu daha yüksek (34.1 ve 31.8 $p=0.279$) bulundu, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. D-dimer pozitif olan ve olmayan grupta kreatinin düzeyi, hemoglobin düzeyi, hematokrit düzeyi açısından fark yoktu. AHI düzeyi D-dimer pozitif olgularda anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Diğer polisomnografik bulgular yönünden anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 5. D-dimer pozitif ve negatif olguların cinsiyet, OUAS varlığı, OUAS şiddeti açısından karşılaştırılması

Klinik Özellikler	D-dimer (+)	D-dimer (-)	<i>p</i> değeri
	n=28	n=211	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kadın	12 (%15,8)	64 (%84,2)	0,181
Erkek	16 (%9,8)	147 (%90,2)	
OUAS varlığı			
OUAS yok	6/63 (%9,5)	57/63 (%90,5)	0,528
OUAS var	22/176 (%12,5)	154/176 (%87,5)	
OUAS şiddeti			
OUAS yok	6/63 (%9,5)	57/63 (%90,5)	-*
Hafif OUAS	5/57 (%8,8)	52/57 (%91,2)	
Orta OUAS	2/34 (%5,8)	32/34 (%94,2)	
Ağır OUAS	15/85 (%17,6)	69/85 (%82,3)	
Ağır OUAS ve diğer			
AHI < 30 (diğer)	13/154 (%8,4)	141/154 (%91,6)	0,034
AHI ≥ 30 (Ağır OUAS)	15/85 (%17,6)	70/85 (%82,4)	

*Ki kare testinde beklenen değer sorunu nedeniyle p değeri verilemedi.

D-dimer pozitif ve negatif olgular OUAS varlığı ve şiddeti açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, d-dimer pozitifliği ağır OUAS olgularında diğer tüm olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 5).

D dimer (+) bulunan 28 olgunun 4'ünde alt ekstremitte doppler USG ile DVT tespit edildi (%14,2). DVT bulunan 4 olgunun tamamı ağır OUAS idi. Tüm ağır OUAS olgularının %17,6 sında (15/85) D-dimer pozitifliği mevcuttu.

Ağır OUAS olgularının %4,7'sinde (4/85) DVT bulundu. D-dimer (+) ağır OUAS'da DVT sıklığı %26,6 (4/15) bulundu. Polisomnografik olarak OUAS tanısı alan 176 hastanın tümü dikkate alındığında DVT oranı %2.2 olarak bulundu.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Ağır OUAS tanısı alan olgularda D-dimer pozitifliği diğer tüm olgulardan yüksek bulundu (%17.6). Ayrıca doppler USG ile trombüs saptanan olguların tamamı ağır OUAS grubundandı. Aynı zamanda bu çalışma bize ağır OUAS'ın DVT için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Son dönemde OUAS ve derin ven trombozu ilişkisini araştıran çalışmalar daha çok "pulmoner emboli hastalarında OUAS sıklığını değerlendirilmesi" ve "OUAS hastalarında VTE sıklığını değerlendirilmesi" şeklinde iki ana başlık altında toplanabilir.

Ambrosetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polisomnografik olarak OUAS tanısı konulan, CPAP tedavisi alan, kalıcı veya geçici risk faktörü olmayan 89 hastanın 3 yıllık takibinde yıllık DVT gelişme oranı %0.8, PTE gelişme oranı ise %0.4 olarak, genel popülasyondan yüksek saptanmıştır (43). Bizim çalışmamızda ise polisomnografik olarak OUAS tanısı alan 176 hasta bulunmaktadır. Kesitsel olarak bakıldığında, 176 hastanın 4'ünde trombüs saptanmış olup DVT gelişme oranı %2.2 dir. Çalışmamızda, Ambrosetti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak, sadece orta ve ağır OUAS olgularını değil, hafif OUAS olgularını da içermesine rağmen, DVT gelişme oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda asemptomatik hastalarda d-dimer taraması ile DVT açısından ön değerlendirilme yapılması yüksek oranda DVT saptanmasını sağlamış olabilir.

Chou ve arkadaşlarının, 5680 OUAS olgusuyla 4505 OUAS olmayan olguyu DVT açısından karşılaştırdıkları çalışmalarında, OUAS olgularında DVT'nin 3.11 kat yüksek olduğunu bularak OUAS'ın DVT için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini söylemişlerdir (44). Bizim çalışmamızda sadece ağır OUAS olgularında 2.3 kat risk artışı tespit edilmiştir.

Lin ve arkadaşları, 1424'ü OUAS olan 15.664 olguyu 5 yıl takip etmişler ve OUAS'ın VTE ve DVT için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bulmuşlardır (45).

Peng ve arkadaşları, 3511 kişilik OUAS grubunu 35110 kişilik kontrol grubuyla DVT ve/veya PTE gelişimi açısından karşılaştırmış olup OUAS'ın DVT ve PTE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (46).

D'Apuzzo ve arkadaşları, total diz ya da total kalça artroplasti operasyonu olacak olan, 16.608'inde OUAS bulunan, 258.455 hastayı, PTE açısından değerlendirmiş olup çalışmanın sonucunda OUAS'ın PTE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (47).

Bizim çalışmamızda tüm çalışma grubu full PSG ile OUAS açısından değerlendirildi ve DVT sadece ağır OUAS olgularında tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda OUAS olmayan olgular, sağlıklı gönüllülerden değil, OUAS kliniği olan ancak PSG ile OUAS dışlanmış olgulardan seçilmişti. Bizim çalışmamızdaki kontrol grubunun demografik ve klinik durumlar açısından daha uygun eşleştiği kanaatindeyiz.

Matthew ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PTE ön tanılı 270 olgudan, PTE tanısı konan 71 olgu çalışma grubu ve PTE dışlanan 199 olgu ise kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Tüm olguların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir. Univaryant analizde kilo ve OUAS riski PTE'li olgularda anlamlı yüksek bulunmuştur (48)

Arnulf ve arkadaşları VTE'si olan 68 hastayı (10 DVT ve 58 PTE) OUAS açısından PSG ile değerlendirmiş olup, VTE' nin OUAS'lı hastalarda daha yüksek oranda görüldüğünü bulmuşlardır (49).

Epstein ve arkadaşları, 270 PTE ön tanılı hastayı toraks BT ile değerlendirmiş olup, yine aynı olguları OUAS açısından da değerlendirmişlerdir. OUAS tanısının PTE saptanan hastalarda daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (%65) (50).

Sapala ve arkadaşları, morbid obezite nedeniyle bariatrik cerrahi geçiren, 12 sinde fatal PTE saptanan 5554 hastayı OUAS açısından değerlendirmiş olup fatal PTE hastalarında OUAS prevalansının yüksek olduğu görülmüştür. (51)

Mraovic ve arkadaşları, 107'sinde PTE bulunan 7282 total diz ya da kalça artroplastisi olacak hastayı OUAS açısından değerlendirmiş olup PTE hastalarında OUAS açısından anlamlı yükseklik saptamamışlardır. (52)

Bosanquet ve arkadaşları, 840 VTE hastasını OUAS açısından değerlendirmiş olup, VTE hastalarında genel popülasyona göre artmış OUAS prevalansı olduğunu ortaya koymuşlardır (53).

Kezban ve arkadaşları, 30 PTE tanılı hasta OUAS açısından değerlendirmiş olup görünür risk faktörü olmayan PTE hastalarında OUAS sıklığını majör risk faktörü olan PTE olgularına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar ve OUAS'nun PTE için majör risk faktörü olabileceğini savunmuşlardır (54).

Arzt ve arkadaşları, 82 VTE'si olan ve 82 VTE'si olmayan hastayı Uykuda solunum bozukluğu (USB) açısından karşılaştırmış olup USB hastalarında VTE'nin yüksek oranda görüldüğünü, ayrıca USB'nin şiddeti arttıkça VTE görülme sıklığının da arttığını göstermişlerdir. Ayrıca vakaların %5'inde santral uyku apne sendromu saptamış olup, santral uyku apne sendromunun VTE için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini söylemişlerdir (55).

Kosovalı ve arkadaşları, 28 kişilik PTE grubuyla 45 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, PTE grubunun %21'inde OUAS saptarken kontrol grubunda OUAS saptamamış olup, OUAS'ın PTE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (56).

Alonso-Fernandez ve arkadaşları, 107 kişilik PTE olgusuyla 102 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında, PTE grubunda %9.8 OUAS saptarken kontrol grubunda %4.1 OUAS saptamış olup OUAS'ın PTE için bağımsız bir risk faktörü olduğunu söylemişlerdir (57).

Tüm bu çalışmalar OUAS ve VTE arasında ilişki olduğunu desteklemektedir. Ancak OUAS'ın risk faktörleri, şiddeti ve komplikasyonları DVT gelişimi açısından birbirleriyle etkileşen çok sayıda parametre içermektedir. Örneğin obezite hem DVT hem de OUAS için önemli bir risk faktörü olup aynı zamanda ağır OUAS'da hastalığın şiddetiyle artan bir durumdur. Bunun gibi OUAS'da hastalığın şiddeti ile ilişkili bir çok komplikasyon DVT gelişimini etkileyebilir. Bizim çalışmamızda tespit edilen tüm DVT olgularının ağır OUAS grubunda olması OUAS'da DVT'nin hastalığın şiddeti ve/veya komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak, kontrol grubunun PSG endikasyonu konan gerçek klinik eşleşmiş olgulardan oluşması önemli bir avantajdır. Çalışma

grubunda her ne kadar ek hastalık ve ilaç kullanımları sorgulanmamış olsa da kontrol grubunun klinik eşleşmiş olgulardan seçilmesi bu limitasyonu minimize etmektedir. Nitekim D dimer (+) ve (-) olgular arasında yaş, cinsiyet ve BMI açısından istatistiksel fark bulunmaması da bunu desteklemektedir.

Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı ise nispeten az vaka sayısı ile uzun dönem takip yerine kesitsel bir değerlendirme yapılmış olmasıdır. Bunun yanında kontrol grubu dahil tüm olgulara polisomnografi yapılmış olması diğer çalışmalardan ayıran en önemli artılarından biridir. Ayrıca klinik yakınma beklenmeksizin d-dimer taraması sonrası doppler USG ile subklinik DVT olgularına majör komplikasyon gelişmeden tanı koyulması çalışmanın en güçlü yönünü oluşturmaktadır. Kesitsel olarak yüksek DVT sıklığının tek bir doppler USG ile tespit edilmesi (Ağır OUAS'da %4.7 (4/85), D-dimer (+) ağır OUAS'da %26.6 (4/15)) çalışmanın sonuçlarını daha da önemli kılmaktadır. DVT açısından asemptomatik bu olguların değerlendirilmesinde d-dimer testinin ön tarama amaçlı kullanımının ileriye dönük klinik çalışma ve günlük pratiğe ışık tutabileceği kanaatindeyiz.

D-dimer (+) bulunan ancak doppler USG ile DVT tespit edilmeyen OUAS hastalarının uzun dönem takipleri ve CPAP tedavisinin süreci nasıl etkilediği ile ilgili ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçları ağır OUAS'nın DVT için önemli bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmada elde edilen veriler ağır OUAS hastalarında DVT semptomlarının sorgulanmasının, d-dimer bakılmasının ve d-dimer pozitif ağır OUAS olgularının DVT proflaksisi açısından değerlendirilmesinin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Punginathn Dorasamy Pulmonary Hypertension Clinic Hamilton Health Sciences, McMaster University, Therapeutics and Clinical Risk Management 2007; 3 (6) 1105-1111.
2. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46 (2): 193-01.
3. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19–25.
4. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med 2005; 353: 2034–2041.
5. Yelda Turgut Celen¹, Yuksel Peker 1, 2, Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 168-75.
6. Kenji Minoguchi, Takuya Yokoe, Toshiyuki Tazaki, Hideko Minoguchi, Naruhito Oda, Akihiko Tanak, Mayumi Yamamoto, Shin Ohta, Christopher P. O'Donnell, and Mitsuru Adachi, Am J Respir Crit Care Med Vol 175. pp 612–617, 2007.
7. Türk toraks derneği pulmoner tromboemboli tanı ve uzlaşısı rapru 2015
8. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. Task force report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301-366rn Med 2003; 20: 21-4.
9. Von Kanel R, Dimsdale JE, Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and implications for cardiovascular disease. Chest 2003; 124: 1956-67.
- 10.X. Jiang et al. / Heart & Lung 43 (2014) 358-362
- 11.Lippi et al. Sleep apnea and venous thromboembolism. Thromb Haemost 114.4/2015

12. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142 (2): 295-300.
13. Kapur V. Control of breathing in the respiratory system. Seattle: ASUW Press, 2008.
14. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
15. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46 (2): 193-01.
16. Prof. Dr. İrfan Papila, Dr. Engin Acioğlu Klinik *Geliflim* 18 (1) - (42-50) 2005.
17. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in communitydwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162 (8): 893-900.
18. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 84 (23): 3015-3021.
19. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (1): 117-126.
20. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):136-143.
21. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2009; 10 (10): 1075-1084.
22. Brooks LJ, Strohl KP. Size and mechanical properties of the pharynx in healthy men and women. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1394-1397.
23. McNamara S. G, Grunstein R. R, Sullivan C. E. Obstructive sleepapnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763).
24. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.

25. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics* 2009; 10 (2): 119-126.
26. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90.
27. Bloom J, Kalternborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988; 93: 678-683.
28. Köktürk O. *Toraks Derneği Kıs Okulu* 2007; 85-100.
29. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahi Dergisi* 2007;15(4):316-321
30. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007, 27:853-861
31. Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994;154:861-6.)
32. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25.
33. Killewich LA, Bedford GR, Beach KW, Strandness DE Jr. Spontaneous lysis of deep venous thrombi: Rate and outcome. *J Vasc Surg* 1989;9:89-97.)
34. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-55.
35. Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
36. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7.
37. Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the

- antiphospholipid syndrome: A systematic review of the literature. *Blood* 2003;101:1827- 32.
38. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, et al. Canadian Pulmonary Embolism Diagnosis Study (CANPEDS) Group. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 812-21.
 39. Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 589-602.
 40. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, and follow-up of pulmonary embolism. *Arch Bronconeumol* 2004; 40: 580-94.
 41. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2002; 162: 747-56.
 42. Quintavalla R, Larini P, Miselli A, Mandrioli R, Ugolotti U, Pattacini C, et al. Duplex ultrasound diagnosis of symptomatic proximal deep vein thrombosis of lower limbs. *Eur J Radiol* 1992;15:32-6.)
 43. Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M. Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1858–60.
 44. Chou.KT, Huang CC, Chen MY, Su KC, Shiao GM, Lee YC, Chan WL, Leu HB. Sleep apnea and risk of deep vein thrombosis *Am J Med.*2012 Apr; 125(4): 374-80
 45. Lin CC, Keller JJ, Kang JH, te al. Obstruvtive sleep apnea is associated with an increased risk of venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphath Disord* 2013; 1: 139-145
 46. Peng YH, Liao WC, Chung WS, et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis / pulmonary embolism: apopulation-based retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014; 134: 340-345

- 47.D'Apuzzo MR, Browne JA. Obstructive sleep apnea as arisk factor for postoperative complications after revision joint arthroplasty. J Arthroplasty 2012; 27:95-98
- 48.Matthew D. Epstein, MD 1, 2, 3; Leopoldo N. Segal, MD4; Sherin M. Ibrahim, DO2; Neil Friedman, RN, RPSGT1; Rami Bustami, PhD5 Sleep, Vol. 33, No. 8, 2010 1069.
- 49.Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, et al. Obstructive sleep apnea and venous thromboembolism. JAMA 2002; 287:2655-2656.
- 50.Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM,et al.Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary embolism. Sleep 2010; 33 : 1069-1074
- 51.Sapala JA, Wood MH, Schuhknecht MP, et al. Fatal pulmonary embolism after bariatric operations for morbid obesity: a 24-year retrospective analysis. Obes Surg 2003; 13:819-825
- 52.Mraovic B, Hipszer BR, Epstein RH, et al. Preadmission hyperglycemia is an independent risk factor for in-hospital symptomatic pulmonary embolism after majör orthopedic surgery. J Arthroplasty 2010; 25: 64-70
- 53.Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, et al. O. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. Clin Appl Thromb Haemost 2011; 17 : E119 - E124
- 54.Kezban OS, Ali NA, Ümran T ve ark. Obstruktif uyku apne sendromu pulmoner tromboemboli için bir risk faktörü müdür? Chin Med J 2012; 125: 3712-3718
- 55.Arzt M, Luigart R, Schum C, et al. 'Circulation and Sleep' working group of the German Society of Sleep Research (DGSM). Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. Eur Respir J 2012; 40: 919-924
- 56.Kosovalı D, Uyar M, Elbek O, et al. Obstructive sleep apnea is prevalent in patients with pulmonary embolism. Clin Invest Med 2013; 36: E277 – E281

57. Alonso-Fernandez A, de la Pena M, Romero D, et al. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. Mayo Clin Proc 2013; 88:579-587