

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

Oğuz KÖKTÜRK*

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ANKARA

Uyku vücudumuzun fiziksel ve ruhsal olarak dinlendiği, yenilendiği, yeni bir güne hazırlandığı dönem ve sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olgu olarak bilinirse de, normal kişilerde bile uykuda bazı olumsuz değişiklikler de yaşanmaktadır. Bu değişikliklerden en fazla etkilenen sistem ise solunum sistemidir. Uyku solunum sisteminde rezistansın arttığı, solunum hızı ve ritminin bozulduğu, kimyasal ve mekanik reseptörlerin duyarlılığının ve ventilasyonun azaldığı, kan gazlarında olumsuz değişikliklerin yaşandığı, sonuç olarak solunum sisteminin zarar gördüğü bir dönemdir (1).

Sağlıklı kişilerde bile uykuda bu olumsuz değişiklikler yaşanırken, uykuda solunum bozukluklarının en önemli tablosu olan obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) sonuçları bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmaktadır. OSAS'ın uykuda ölümlere kadar varan en ağır sonuçları ise kardiyovasküler sistemde görülmektedir (Tablo 1) (1-9).

OSAS'da görülen komplikasyonların temelini başlıca iki olay oluşturur (Şekil 1) (1-4).

1. Asifiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (uyku sırasında sık tekrarlayan Müller manevraları). Bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratoras-

sik negatif basınç artışına, sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. Bu değişiklikler sistemik hipertansiyondan ani ölümlere kadar bir dizi OSAS komplikasyonundan sorumlu tutulmaktadır.

2. Sık tekrarlayan apne ve arousal'lara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonu ve bunun sonucunda kardiyak aritmilerden gündüz aşırı uyku hali ve trafik kazalarına kadar bir dizi komplikasyonun gelişmesidir.

Ancak önemli bir nokta bu iki olayın birbirinden bağımsız olmayışıdır. Şekil 1'de de görüldüğü üzere, bu olaylar birbirlerini etkilemekte ve OSAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynayarak OSAS morbidite ve mortalitesini belirlemektedir.

1. KARDİYOVASKÜLER SONUÇLARI

Normal Uyku Sırasında Hemodinamik Değişiklikler (10-12).

Normal kişilerde NREM döneminde kan basıncı ve kalp hızı yavaş dalga uykusunda (NREM 3-4) en düşük değerlerine ulaşacak şekilde giderek azalır. NREM dönemindeki bu azalma kan basıncında %5-14, kalp hızında ise %5-10 oranında gerçekleşir. REM döneminde ise kalp hızı hafif yükselir. Kan basıncı da NREM dönemine kıyas-

Tablo 1. OSAS sonuçları.

1. Kardiyovasküler sonuçları
Sistemik hipertansiyon
İskemik kalp hastalığı
Sol kalp yetmezliği
Pulmoner hipertansiyon-Sağ kalp yetmezliği
Kardiyak aritmiler
Ani ölüm
2. Pulmoner sonuçları
Overlap sendromu
Bronşial hiperreaktivite
3. Nörolojik sonuçları
Serebrovasküler hastalık
Gündüz aşırı uyku hali
Sabah baş ağrısı
Noktürnal epilepsi
Huzursuz ve yetersiz uyku
4. Psikiyatrik sonuçları
Bilişsel bozukluk
Anksiyete, depresyon
5. Endokrin sonuçları
Libido azalması, empotans
6. Nefrolojik sonuçları
Noktüri
Proteinüri
Noktürnal enürezis
7. Gastrointestinal sonuçları
Gastro-özofageal reflü
8. Hematolojik sonuçları
Sekonder polisitemi
9. Sosyoekonomik sonuçları
Trafik ve iş kazaları
Ekonomik kayıplar
İş kaybı
Evlilik sorunları
Yaşam kalitesinin azalması
10. Mortalite
11. Diğer
İşitme kaybı
Glokom

la %5 daha yüksek olmakla birlikte, uyku öncesi değerlerinin altında korunmaya çalışılır. Pulmoner arter basıncı konusunda sınırlı veri ol-

makla birlikte, uyku sırasında anlamlı değişiklikler olmadığı ileri sürülmektedir.

Bu hemodinamik değişiklikler otonom sinir sistemindeki değişiklikler ile açıklanmaktadır. NREM evreleri boyunca devamlı azalan sempatik aktivite, REM uykusunda tekrar artış göstermekte, bunun da muhtemelen barorefleks aktivitesinin artışı ile geliştiği sanılmaktadır.

Obstrüktif Apne Sırasında Hemodinamik Değişiklikler (10).

NREM uykusunda apne-solunum siklusu herbirinin kendine özgü hemodinamik özellikleri olan 3 faza ayrılmıştır.

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

Faz II: Apnenin geç dönemi. Progressif hipoksi, plevral basınç dalgalanmalarında artış, kalp hızında artış, sistolik ve diastolik kan basınçlarında giderek yükselme ile karakterizedir. Bu fazda kardiyak output'unda düştüğü ileri sürülmektedir.

Faz III: Apnenin sonlanması. Arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması ile oksijen satürasyonu yükselmeye başlar. Plevral basınç dalgalanmaları azalır, ancak sakin solunuma kıyasla hala yüksektir. Kalp hızı daha da artar. Kan basıncı ise postapneik ilk solunumlarda pik yapacak şekilde ani artış gösterir.

REM uykusunda ise obstrüktif apne sırasındaki hemodinamik değişiklikler hem başlangıç değerleri, hemde yanıt açısından NREM dönemine kıyasla çok daha belirgindir

Sistemik Hipertansiyon (3-10,12-22)

OSAS ve sistemik hipertansiyon (HT) ilişkisi birçok araştırmacı tarafından yoğun bir şekilde araştırılmıştır. İlk olarak 70'li yılların başlarında OSAS ve hemodinamik değişikliklerin ilişkisi gösterilmiş, 80'li yıllarda ise OSAS'lılarda oldukça yüksek HT prevalansı saptanmıştır. Sonraki yıllarda bu ilişkiden horlama, obezite, cinsiyet, yaş, alkol alımı gibi ortak risk faktörlerinin sorumlu olduğu ileri sürülmüşse de, bu faktörler OSAS'lılardaki artmış kardiyovasküler mortaliteyi açıklamakta

yetersiz kalmıştır. Yeni bir çalışmada obezlerde HT prevalansı 2.1 kat daha fazla iken, OSAS'la birlikte değerlendirildiğinde HT prevalansı 4.3 kat daha fazla bulunmuştur. Bu da OSAS'ın obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir.

OSAS'lı olguların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır ve ağırlığı OSAS'ın ağırlığı ile ilişkilidir. İdiopatik hipertansiyon tanısı alanların ise %22-30'unun OSAS'lı olduğu saptanmıştır. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, orta-ağır dereceli OSAS'lıların %29.5'inde hipertansiyon saptanmış, hafif dereceli OSAS ve kontrol grubu arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

OSAS'lılarda normal kişilerin aksine sabah kan basıncı değerleri akşam değerlerine kıyasla daha yüksektir. Bu hastalarda kan basıncındaki değişiklikler siklik bir patern gösterir ve apneik epizodlar ile uyumludur. OSAS'lı bir hasta hastalığının ağırlığına bağlı olarak yalnızca noktöurnal hipertansiyona sahip olabilir veya hem gündüz, hem gece hipertansif olabilir. Bu da göstermektedir ki, OSAS'lı hastalarda uyku boyunca sık tekrarlayan kan basıncı yükselmeleri gündüz hipertansiyonunun varlığına da neden olmaktadır.

OSAS varlığının HT için bağımsız bir risk faktörü olduğu görüşü, OSAS tedavisi ile HT'un kaybolduğu veya gerilediği gösterilerek de desteklenmiştir. CPAP tedavisi OSAS'lılarda kan basıncındaki siklik paterni akut olarak önlemektedir. Trakeostomi veya CPAP ile uzun süreli tedavi ise kilo değişiminden bağımsız olarak kan basıncını azaltmaktadır. Silverberg ve arkadaşları CPAP uygulanan OSAS'lı olgular ile ilgili 22 prospektif çalışma sonuçlarını derledikleri makalelerinde, bu çalışmaların 19'unda CPAP tedavisi sonrası gündüz veya 24 saatlik kan basıncında anlamlı düşüşler sağlandığını bildirmişlerdir. HT'daki bu düzelmenin cerrahi tedavi sonrası da sağlandığına dair çalışmalar da vardır.

Obstrüktif apne sırasında kan basıncı %20'sine kadar yükselebilir ve apnenin sona ermesi ile birlikte en yüksek değerine ulaşır. Uyku sırasında kan basıncındaki bu siklik paternin mekanizması muhtemelen multifaktöryeldir. Ancak en çok kabul gören mekanizmalar sempatik aktivite artışı ve vasküler fonksiyon bozukluğudur.

Apne epizodları sırasında veya bitiminde hipoksemi, hiperkapnik asidoz, intratorasik basınç değişiklikleri, arousal ve sempatik aktivite artışına bağlı refleks arteriyel vazokonstriksiyon sonucu sistemik kan basıncında görülen geçici yükselmeler solunumun başlaması ile tekrar normal düzeylere iner. Normal kişilerin aksine OSAS'lılarda gece boyunca kan basıncında düşme izlenmez. Sistemik kan basıncı sık tekrarlayan ve derin oksijen desatürasyonu ile karakterize apneik epizodlar sırasında, arousal gelişimi ve solunumun tekrar başlaması aşamasında pik yapılarak, bazen 200/110 mmHg'yı bile aşacak kadar yükselebilir.

OSAS'lı hastalarda sempatik aktive artışı yalnız uykuda değil, uyanık oldukları dönemlerde de görülmektedir. Bu da uyku sırasında apne sonucu görülen değişikliklerin, uyanıklık sırasında da kemo ve baroreseptörlerin duyarlılığında değişikliklere neden olduğunu göstermektedir. Bu nokta OSAS'lılarda uyanırken de görülen hipertansiyonun patogenezini anlamada önemlidir. Hipoksi majör bir faktör gibi görünmemektedir. Çünkü oksijen tedavisi ile bu hastaların kan basıncında değişiklik olmamıştır. Obstrüktif apne sırasında sempatik aktivite ve katekolamin üretimi artmıştır. CPAP tedavisi veya trakeostomi ile katekolamin salınımı azalmaktadır.

Bu hastalarda OSAS ve HT ilişkisinin obstrüktif fenomene bağlı olduğu, yalnızca basit horlama ile oluşamayacağı görüşü önemlidir. OSAS'lılarda hipertansif değişikliklerin kalıcı olmayabileceği gerçeği, sistemik ve pulmoner hemodinamik değişikliklerin OSAS'a bağlı akut ve kronik değişiklikler sonucunu geliştirdiği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca OSAS'ın başarılı bir şekilde tedavi edilmesi ile olayın sıklıkla reversibl olduğu görülmüştür.

Son yıllarda dikkati çeken muhtemel mekanizmalardan biri de vasküler fonksiyon bozukluğu, bir başka deyişle endotel hücre vazodilatasyonunun bozulmasıdır. Bu nedenle araştırmalar vasküler endotelden salınan vazoaaktif maddeler üzerine yoğunlaşmıştır. Bilindiği gibi, vasküler endotelden prostanoidler, endotelin ve nitrik oksit gibi bazı vazoaaktif maddeler salınmakta ve bunlar endotel hücrelerinde yer alan reseptörler

aracılığı ile vasküler permeabilite değişikliklerine, endotel hücre büyümesine, hücresel proliferasyon ve mobilite değişikliklerine, angiogenezi ve vasküler tonüs değişikliklerine neden olmaktadır.

Son yıllardaki çalışmalarda OSAS ile periferik damarlarda yapısal değişiklikler ve fonksiyon bozukluğu arasında ilişki kurulmuştur. Bunlardan birinde OSAS'lılarda nitrik oksit bağımlı vasküler dilatasyon saptanmıştır. Bir diğerinde ise nitrik oksit sentezi farmakolojik olarak inhibe edildiğinde, OSAS'lılarda kontrol grubuna kıyasla vazokonstriksiyonun arttığı gösterilmiştir. Sonuçta, OSAS'lılarda vasküler fonksiyon bozukluğunun olabileceği, bunun yalnızca nitrik oksit salınımında ve dilatör kapasitede azalma ile sınırlı olmayıp aynı zamanda konstrüktif bir etkinin de söz konusu olabileceği ileri sürülmüştür. Konstrüktif etkinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, sempatik aktivite artışı ile açıklanmaktadır.

OSAS'la ilişkisi araştırılan endotel kökenli diğer mediatörler ise adenzin ve ekosanoidlerdir. OSAS'lılarda plazma adenzin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Krieger ve arkadaşları OSAS'lılarda gece boyunca idrarda bir prostasiklin metaboliti olan 6-keto-prostaglandin-PGF_{1α}'nın bir tromboksan A₂ metaboliti olan tromboksan B₂'ye oranının azaldığını ve CPAP tedavisi ile yükseldiğini göstermişlerdir. Diğer bir ilginç ilişki, potent bir vazokonstrüktör olan endotelin-1 (ET-1)'in OSAS'lı hastalarda kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat daha yüksek bulunmasıdır. Ancak CPAP tedavisi ile düzeylerinde değişiklik olmamıştır. İlk sonuçlar OSAS'lılarda ET-1'in renal atılımının azaldığını göstermektedir.

OSAS'lılarda uyku sırasında atrial natriüretik peptid'in (ANP) salınımının ve beraberinde idrar ve sodyum atılımının arttığı gösterilmiştir. ANP renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar ve plazma renin aktivitesi azalır. Bu değişiklikler kan volümünün ve dolayısıyla kan basıncının azalmasına yol açar. Bu nedenle OSAS'lılarda kan basıncı yükselmesine karşı dengeleyici ve bir yerde koruyucu rol oynadığı sanılmaktadır. OSAS tedavisi ile ANP düzeyleri normale döner, diürezis ve natriürezis azalır, renin ve aldosteron salınımı artar.

Sistemik hipertansiyonda OSAS tanısının araştırılması son derece önemlidir. Bu nedenle, özellikle obez, gündüz aşırı uyku hali ve horlaması olan hipertansif bir hastada OSAS tanısı ekarte edilmelidir. Ancak OSAS'ın diğer semptomları olmadıkça ileri tanı yöntemleri endike değildir. Bu hastalarda spesifik antihipertansif kullanımı konusunda da henüz yerleşmiş bir yaklaşım yoktur.

İskemik Kalp Hastalığı (3-6,8-10,23-27)

OSAS'ın iskemik kalp hastalığı gelişimi için belirgin bir risk faktörü olduğu gösteren çalışmalar varsa da OSAS koroner arter hastalığı (KAH) ilişkisi yeterince araştırılmamıştır. Çünkü OSAS'ın KAH üzerine etkisini ayırmak bilinen ortak diğer risk faktörleri (yaş, cins, obezite, hipertansiyon vs.) nedeniyle zordur. Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Sağlık Enstitüsü OSAS ve kalp hastalığı ilişkisini prospektif olarak araştırmak üzere 1997 yılında uzun süreli bir çalışma başlatmıştır. Uyku sırasında apneik epizodlara bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir.

Polisomnografik inceleme (PSG) sırasında, daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayanlarda bile EKG'de iskemik değişiklikler veya angina tipi semptomlar saptanabilir. OSAS'lılarda ST depresyonu rölatif olarak sıktır ve CPAP tedavisi ile azalır. Bu depresyon OSAS'lılardaki myokardiyal iskemi veya nonspesifik değişikliklerin bir göstergesi olabilir. Önceden koroner arter hastalığı olanlarda ise apneik epizodlar sırasında bu tablo daha da belirginleşir. Franklin ve arkadaşları noktürnal angina nedeniyle uyku laboratuvarına gönderilen hastaların çoğunda OSAS saptamışlardır. Bir başka çalışmada iskemik kalp hastalığı ve OSAS'ı olan 20 hastanın 5'inde PSG sırasında myokardiyal iskemi geliştiği gösterilmiştir. Myokard enfarktüsü geçiren hastalara da PSG uygulandığında gene önemli bir kısmının OSAS'a sahip olduğu görülecektir.

Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, koroner arter hastalığı anjiyografi ile doğrulanan 22 hastaya PSG uygulanmış ve 4'ünde (%18) OSAS saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna kıyasla diğer risk

faktörleri açısından anlamlı fark yok iken, KAH grubunda OSAS'ın daha sık görüldüğü bulunmuş ve bunun KAH gelişimi veya progresyonuna katkıda bulunabilecek önemli bir faktör olduğu kanısına varılmıştır.

Sol Kalp Yetmezliği (3,5,8,10,12,28,29)

Obstrüktif apne sırasında kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılması, intratorasik negatif basıncı artırır. Bu durumda sağ kalbe dönen venöz kan artar. Sağ ventriküler volüm artışı inter-ventriküler septumun sağdan sola doğru yer değiştirmesine neden olur. Bu da sol ventrikülün yeterli dolmasına engel olur. Azalmış stroke volüm, apne sırasındaki bradikardi ile birleşince kardiak output %30-50 azalır. Ayrıca intratorasik negatif basınç artışı nedeniyle kardiak afterload artışı da myokardın oksijen ihtiyacını artırır. Myokardın işinin artması ise sistemik hipertansiyon ile birlikte sonuçta ventriküler hipertrofiye yol açar. Hipoksemi de oksijen ihtiyacı artmış myokardın kontraktilesini bozarak yetmezliği gidişi hızlandırır.

Bu fenomen önceden koroner hastalığı olanlarda daha kötüdür. Çünkü hasta myokard afterload artışına uyum sağlamada yetersiz kalır. Bu problemler apneik hastalarda akut iskemik olaylara veya pulmoner ödeme neden olabilir.

Sistemik hipertansiyonlu hastalar hariç bırakıldıklarında OSAS'lı hastaların kontrol grubuna kıyasla daha geniş bir sol ventrikül kitlesine sahip oldukları görülmüştür. Bir çalışmada 104 OSAS'lı olgunun %50'sinde sol ventrikül hipertrofisi, %20'sinde ise sağ ventrikül hipertrofisi saptanmıştır. Sanılanın aksine sol ventrikül hipertrofisinin çok daha yüksek oranlarda bulunması dikkat çekicidir.

Pulmoner Hipertansiyon-Sağ Kalp Yetmezliği (2-5,10,12,22,30)

OSAS pulmoner hipertansiyon (PHT) ilişkisi ilk kez 1956 yılında, morbid obezite, hipoksi, hiperkapni, pulmoner hemodinami ve sağ kalp fonksiyonlarında belirgin bozulması olan bir olguda tanımlanmış ve bugün uykuda solunum bozukluklarının en son tablosu kabul ettiğimiz "Pickwickian sendromu" olarak isimlendirilmiştir. Bu konudaki ilk yayınlarda her ne kadar ağır dere-

celi OSAS'lılarda PHT prevalansının yüksek olduğu bildirilmişse de, yeni yayınlarda PHT'nun az sıklıkla geliştiği, bunun OSAS'a değil, eşlik eden akciğer hastalığı ve gündüz hipoksemisine bağlı olduğu ileri sürülmektedir. Bununla beraber mevcut veriler hala tartışma konusudur.

Pulmoner arter basıncı (PAB) normal kişilerde uyku sırasında çoğunlukla değişiklik göstermez. OSAS'lı olguların ise yalnızca bir kısmında PHT görülür. Prevalansın %10-20 arasında olduğu yayınlanmıştır. Ancak orta-ağır dereceli OSAS'lılarda %55 kadar yüksek olabilir. Bu çalışmaların çoğunda, aslında sıklıkla birlikte görülmelerine karşın KOAH'lı olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Kişiler arasında farklılıklar olmakla birlikte PAP'da 80/50 mmHg kadar yüksek basınç artışları olabilir ve en yüksek değerler hipokseminin en derin olduğu REM döneminde saptanır. PAB'daki sıklık değişiklikler sistemik kan basıncındaki değişikliklere paraleldir. Bu değişiklikler hem kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiratuar eforun kardiyopulmoner dengeler üzerine etkileri, hemde pulmoner hipoksik vazokontrüksiyon sonucu gelişmektedir.

Bazı OSAS'lılarda siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir. Sağ kalp yetmezliğine yol açan pulmoner hipertansiyon ancak %10-15 hastada görülmektedir. Bunların çoğu ağır dereceli OSAS'lı, overlap sendromlu veya obezite-hipoventilasyon sendromlu olgulardır. Bu hastalarda kronik alkol alımında daha sık olduğu bildirilmiştir. Hafif dereceli OSAS'lı olgularda kalıcı pulmoner hipertansiyon görülmez.

OSAS + KOAH birlikteliğinde (overlap sendromu), hafif dereceli obstrüktif defekti olanlarda bile belirgin hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon saptanmıştır. OSAS ve KOAH'ın herikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle sinerjistik etkileri sonucunda, overlap sendromlu hastalarda tablonun daha hızlı seyrettiği sanılmaktadır.

OSAS tedavisi ile bu hastalarda PHT ve sağ kalp yetmezliği tablosu gerileyebilir, ancak genellikle tam düzelme sağlanamaz. İrreversibl sağ kalp yetmezliği ve kor pulmonale kliniğine sahip has-

talar “son dönem apne” (end stage apnea) tablosuna işaret ederler. Bu hastalar agresif medikal ve cerrahi tedaviye rağmen hastalığa yenik düşebilirler.

Kardiyak Aritmiler (2-5,7-10,19,22,31)

Kalp hızı normalde NREM uykusunda %5-10 azalır, REM uykusunda ise hafif yükselir. OSAS'lı hastalarda ise her apneik epizod sırasında kalp hızında önemli değişiklikler olur. Faz I ve III'ün aksine faz II'deki değişiklikler uyku evresine bağımlı gibi görünmektedir. Bu fazda NREM uykusunda kalp hızında artış izlenirken, REM uykusunda azalma izlenir. Faz III'de ise arousal ve hiperventilasyon ani taşikardiye neden olur. Uyku evresinin, hemodinamik değişikliklerin ve eşlik eden kardiovasküler hastalığın etkisi konusunda henüz ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

OSAS'lılarda noktürnal aritmiler oldukça sık (%50) görülmekle beraber, hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi arteriyel oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkilidir, atropin ve oksijen verilmesi ile önlenebilir. OSAS'lılarda apne epizodları sırasında saptanan diğer bradiaritmiler 1-3.° atrioventriküler blok ve sinoatrial nodal bloktur. Bu bradiaritmiler çoğunlukla Faz II'de veya fazik REM uykusunda gelişir.

OSAS'lılarda kapalı havayoluna karşı yapılan inspirasyonun neden olduğu intratorasik negatif basınç artışı ile n.vagus'un ve hipoksemi ile karotis cisimciğinin stimülasyonu bradikardi, AV blok ve asistoliden sorumlu mekanizmalar olarak düşünülmektedir. 400 OSAS'lı olgu içeren geniş bir seride; olguların %7'sinde sinüzal bradikardi, %11'inde sinüzal arest ve %8'inde 2.° AV blok saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise %12 hastada 30'un altında bradikardi izlenmiştir.

AHI > 50 olması, morbid obezite, REM uykusu ve ağır dereceli hipoksemi (%20'den fazla desatürasyonla birlikte) OSAS'lılarda noktürnal bradikardi veya bloklara zemin hazırlayan faktörler olarak tanımlanmıştır. Koroner arter hastalığı gibi eşlik eden yapısal vasküler değişikliklerde bu tabloya katkıda bulunmaktadır.

OSAS'lılarda en sık saptanan taşiaritmi ise pre-matüre ventriküler vurulardır (PVC). Bu tabloya neden olan en belirgin faktör ise ağır dereceli hipoksemidir. Arousal oluştuğunda ve vagal stimülasyon azaldığında, hipoksemi ve asidoz nedeniyle sempatik aktivite artışı ventriküler pre-matüre vurular, sinüzal taşikardi ve ventriküler taşikardilere neden olabilir. Ortalama noktürnal SaO₂ < 90 olan OSAS'lı grubun %82'sinde PVC saptanırken, SaO₂ > 90 olan grubun %40'ında saptanmıştır. Bir başka çalışmada da, pre-matüre ventriküler vuruların ve diğer ventriküler aritmilerin direkt olarak oksijen desatürasyonunun ağırlığı ile ilişkili olduğu ve desatürasyonun %90'dan, %60'a indiğinde aritmilerin 3 kat arttığı gösterilmiştir.

OSAS'lı hastalarda kalp hızında görülen sıklık değişiklikler, kardiyak pacing ile uygun olmayan tedavi sonucu gelişen hasta sinus sendromu ile karıştırılabilir. Az sayıdaki hastada (%3) ventriküler taşikardiler dahil daha ciddi ritim bozuklukları veya ani ölümler görülebilir.

Ani Ölüm (2,10,17)

OSAS'lı olgularda kalp hızındaki değişiklikler, hipoksemi ile birlikte malign aritmilere, iskemik değişikliklere, myokard enfarktüsü ve hatta ani ölümlere yol açabilir. Ancak ne oranda görüldüğü konusunda bir rakam vermek mümkün değildir.

2. PULMONER SONUÇLARI

Normal Uyku Sırasında Solunumsal Değişiklikler (11).

Normal kişilerde gerek NREM, gerekse REM uykusunda tidal volüm, alveoler ventilasyon, kan gazları, solunum hızı ve ritminde belirgin değişiklikler görülür. NREM uykusunda dakika ventilasyonu tidal volümdeki azalmaya bağlı olarak %5-10 oranında azalır. REM uykusundaki azalma ise fazik REM döneminde %40'lara varacak kadar belirgindir. Uyku sırasındaki bu alveoler hipoventilasyondan, bazal metabolizma hızının azalması, uyanıklık uyarılarının kaybolması, üst solunum yolu rezistansında artış ve azalmış kemosenitivite sorumlu tutulmaktadır. Bu faktörlerin üzerine REM uykusunda santral solunumsal uyarının ve solunum kasları tonusunun

azalması da eklenince hipoventilasyon çok daha belirgin hale gelmektedir.

Uyku sırasında alveoler ventilasyonda azalma sonucu PCO₂ 2-8 mmHg kadar yükselir, PO₂ 3-10 mmHg ve SaO₂ %1-2 kadar azalır.

Uykunun ilk 10-60 dakikasında uyanıklık ve NREM evre I-II arasında sık geçişler görülür. Solunum düzensizdir ve Cheyne-Stokes solunumuna benzer şekilde tidal volümde azalma ve artmalar izlenir. NREM evre III-IV'ün başlaması ile solunum düzenli hale gelir ve tamamen otonomik sistemin kontrolü altındadır. REM uykusunda ve özellikle fazik REM'de ise solunum tekrar düzensiz hale gelir, tidal volüm azalır, hızlı ve yüzeysel solunum gözlenir. Bu değişikliklerin nedenleri, uyanıklık uyarılarının kaybolması, kemosenitivitenin azalması ve transiyen arosal'lar olarak sıralanabilir.

Uykunun tüm evrelerinde hem hipoksik, hemde hiperkapnik ventilatuar yanıtlar azalır. Hiperkapnik ventilatuar yanıtta NREM döneminde %20-50'lere varan azalma REM döneminde daha da belirginleşir.

Overlap Sendromu (32-34)

1985 yılında ilk kez Flenley tarafından kullanılan "Overlap Sendromu" ismi yalnızca KOAH+OSAS birlikteliği için değil, astım, kistik fibrozis ve interstisyel pulmoner fibrozis gibi diğer solunum sistemi hastalıklarının OSAS ile birlikteliği için de kullanılmıştır. Ancak en sık birlikteliğin KOAH'la görülmesi nedeniyle overlap sendromu (OVS) denildiğinde daha çok OSAS+KOAH anlaşılmaktadır.

Bu konudaki epidemiyolojik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle OVS prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda OSAS tanı kriterlerinin farklı alınmış olması da tahmini prevalans konusunda çelişki oluşturmaktadır. Ayrıca KOAH'lı hastalarda OSAS'ın mı, yoksa OSAS'lı hastalarda KOAH'ın mı daha sık görüldüğü, diğer bir deyişle hangisinin diğeri için bir risk faktörü oluşturduğu konusu da tartışmalıdır. Çünkü bugüne kadar yapılan çalışmaların hepsinde KOAH'lı hastalar arasında OSAS prevalansı araştırılmıştır.

İlk kez Chaouat ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda KOAH ve dolayısıyla OVS prevalansını araştırmışlar ve %11 gibi oldukça yüksek bir değer saptamışlardır. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada 49 KOAH'lı hastanın 3'ünde OVS saptanarak prevalans %6.1 bulunmuştur. Bu hastaların hepsinde hafif veya orta dereceli hava yolu obstrüksiyonu ve hafif dereceli gündüz hipoksemisi olmasına karşın üçünde de hafif dereceli OSAS saptanmıştır. Dolayısıyla daha ağır dereceli KOAH olgularında prevalansın muhtemelen daha yüksek bulunacağı açıktır. OVS'nun bu derece yüksek oranda görülmesinin muhtemelen, heriki hastalık için bilinen risk faktörlerinin (yaş, cins, sigara, obezite vs.) benzer olmasından kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Chaouat ve arkadaşları, obstrüktif defekti ağır dereceli olmasa da OVS'lu hastaların solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon açısından oldukça yüksek risk altında olduklarını saptamışlardır. OSAS'lı olgularının tümünde hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon görülme oranları sırasıyla %27,10,17 iken, OVS'lu grupta bu oranlar %57,27,42 bulunmuştur. Klasik olarak ileri dereceli hava yolu obstrüksiyonu olan KOAH'lılarda solunum yetmezliği ve pulmoner hipertansiyon gelişmesi beklenirken, benzer şekilde ağır dereceli OSAS'lı küçük bir grup hasta dışında OSAS'lılarda pulmoner hipertansiyon görülmez iken, OVS'lu hastalarda hafif dereceli obstrüktif defekti olanlarda bile belirgin hipoksemi, hiperkapni ve pulmoner hipertansiyon saptanmaktadır. OSAS ve KOAH'ın herikisinin de kronik hipoksemi ve sonuçta pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaleye yol açan hastalıklar olması nedeniyle sinerjistik etkileri sonucunda, OVS'lu hastalarda tablonun daha hızlı seyrettiği sanılmaktadır.

Sonuç olarak, herikisi de hafif dereceli olsa bile KOAH + OSAS birlikteliğinde noktürnal oksijen desatürasyonunun daha belirgin olması nedeniyle, overlap sendromunun kötü prognoza işaret ettiği ve klinik olarak hızlı progresyon gösteren KOAH hastalarının muhtemel bir OSAS birlikteliği açısından değerlendirilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

Bronşiyal Hiperreaktivite (35,36)

OSAS'ın nokturnal astım patogeneğinde rol oynadığı ve OSAS + bronş astımı birlikteliği olan olgularda, uyku apnesinin astım ataklarını provoke edebileceği bilinen bir gerçektir. Ayrıca OSAS'ın klasik tedavisi olan nazal CPAP tedavisinin de bu hastalarda güvenle kullanılabilceği, üstelik bu tedavinin astım ataklarını, özellikle nokturnal atakları kontrol altına alacağı bildirilmektedir. İlginç olanı, bu birlikteliğin olmadığı OSAS'lı olgularda da bronşiyal hiperreaktivitenin (BHR) olduğu ve hatta bunun CPAP tedavisi ile azaldığı ileri sürülmektedir. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada OSAS'lıların %22'sinde BHR saptanmış, ancak OSAS'ın ağırlığı ile BHR derecesi arasında korelasyon bulunmamıştır.

Obstrüktif apne, OSAS'lı olgularda sıklıkla gözlediğimiz hipoksemi (karotis cisimciklerin stimülasyonu yoluyla refleks bronkospazma yol açabilir), mekanik faktörler (astım atakları üst havayolu kalibresinde belirgin azalma ile ilişkili olup, bu durum OSAS'lılarda sık görülür) ve vagal stimülasyon (OSAS'lılarda sıklıkla izlenen müller manevrası potent bir vagus stimulatördür) gibi birkaç yolla hiperreaktif havayolu hastalığını provoke edebilir.

BHR saptanan OSAS'lı olgularda OSAS'ın ağırlığı ile BHR derecesi arasında korelasyon olmayışının nedeni tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Bu konuda BHR etyolojisinin multifaktöryel oluşu veya çalışma grublarının küçük oluşu neden olarak gösterilebilir. Daha geniş serili çalışmalar ve bu olgulara uygulanacak nazal CPAP tedavisi sonuçları OSAS-BHR ilişkisini daha iyi anlamamızı sağlayacaktır.

3. NÖROLOJİK SONUÇLARI

Serebrovasküler Hastalık (3-6,8-10,25,37)

Normal kişilerde serebral kan akımı ve intrakranial basınç NREM uykusu sırasında azalır ve REM uykusunda artar. OSAS'lılarda ise hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu intrakranial basınç sıklık bir şekilde artarken serebral kan akımı

azalır. Ağır dereceli OSAS'lı hastalarda obstrüktif apne sırasında intrakranial basınç 50 mmHg'yi aşabilir. Bu artış obstrüktif apne ile birliktelik gösterir ve apnenin hemen sonrasında en yüksek düzeye ulaşır. OSAS'lı hastaların bir kısmında görülen nokturnal ve sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedenidir.

PO₂ değişikliklerinde vücudun yanıtı, serebral ve koroner arter sistemlerine daha fazla kan akımı sağlamaktadır. Oysa hiperkapninin vazodilatör etkilerine rağmen, apneik hastalarda uyku sırasında serebral kan akımı azalmaktadır. Hatta bu hastalarda uyanırken bile total ve bölgesel serebral kan akımının azaldığı bildirilmiştir.

OSAS'lı hastalarda serebrovasküler olay (SVO) riski de artmıştır. Aynı şekilde SVO öyküsü olanlarda da OSAS prevalansının oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir. "National Health and Nutrition Examination" verilerine göre 10 yıllık bir izlem sonucu, gündüz aşırı uyku hali olan ve gece 8 saatten fazla uyku öyküsü olan uykuda solunum bozukluğu hastalarında SVO riskinin 2 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bir çalışmada SVO geçiren erkek hastaların %53'ünün kronik horlaması olduğu bildirilmiştir. Bunların %35'inde SVO uykuda gelişmiş ve horlamanın SVO sırasındaki diüurnal varyasyon ile korelasyon gösteren tek faktör olduğu ileri sürülmüştür. SVO nedeniyle yatırılan 400 olgu içeren bir başka çalışmada horlamanın hem SVO hem de kötü prognoz için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Kapen ve arkadaşları SVO hastalarında oldukça yüksek OSAS insidansı saptamışlar, ancak bu hastaların çoğunda obezite ve hipertansiyonun da olması nedeniyle, OSAS'ın kesin neden olduğunu gösterememişlerdir. Diğer araştırmacılar SVO insidansının en yüksek uyku sırasında veya erken sabah saatlerinde olduğunu ileri sürerken, bu araştırmacı SVO insidansının uykudan uyanıktan sonraki ilk 6 saat içinde pik yaptığını yayınlamıştır. Ancak bu hastalarda OSAS'ın etkilerine ilave olarak, bu süre içinde artmış kortikosteroid ve katekolamin düzeylerinin, kan basıncı, kalp hızı ve trombosit agregasyonunun kombine etkilerini de gözönüne almak gerekir.

Gündüz Aşırı Uyku Hali (1-9,19,20,31,38-40)

OSAS'da sık tekrarlayan apne epizodları ve arousal'lara bağlı uyku bölünmeleri, uykularının büyük kısmını yüzeyel uykuda (NREM I,II) geçirmeleri ve derin uykuya (NREM III,IV) dalamamaları nedeniyle bu hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. OSAS şüphesi ile uyku laboratuvarına gönderilen olgular arasında gündüz aşırı uyku hali (GAÜH) prevalansı çeşitli çalışmalarda %22-73 arasında değişmektedir. Bu konuda bizim yaptığımız bir çalışmada GAÜH prevalansı hafif dereceli OSAS'da %59.6, ağır dereceli OSAS'da %85.2, kontrol grubunda ise %14.5 bulunmuştur. Bu sonuçlar GAÜH'un OSAS'ın sık görülen bir sonucu olduğunu desteklemektedir.

GAÜH hafif-ağır dereceli olabilir ve ağırlığı apne periyodlarının sıklığı, süresi ve noktürnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile sıkı ilişkilidir. Gece boyunca 30-60 apne epizodu hafif dereceli, 400'ü aşkın apne epizodu ise ağır dereceli uyku haline neden olur. Bedard ve arkadaşları uykuda hipokseminin ağırlığı ve objektif uyanıklık/uykululuk testleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlar, apne ağırlığının objektif uyanıklık testleri ile ilişkili olduğunu bulmuşlar, ancak uykululuk testleri ile ilişkisini gösterememişlerdir. Guilleminault ve ark. ise GAÜH yakınması olan OSAS'lıların hem daha çok uyku bölünmesi, hem de daha çok apneye sahip olduklarını göstermişlerdir.

GAÜH'un belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem "Epworth uykululuk skalası"dır. Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntem ile hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında çeşitli durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur. On puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir. GAÜH'un objektif olarak ortaya konmasını ve derecesini tesbit etmeye yarayan en değerli tanı yöntemi ise "Multipl uyku latansı testi (MSLT)"dir. Bu testler dizinin 8. bölümünde anlatılmıştır.

Uykunun sık tekrarlayan apneler ve arousal'lar ile kesilmesi dinlendirici ve yenileyici uykunun kaybına neden olacaktır. 8-10 saat yatakta kalmak ve çevresinde olanlardan haberdar olmayan hastalar bile kaliteli bir uyku uyuyamayacaklardır. Sonuçta bu hastalar tipik olarak sabahları

uyanmakta güçlük çekecek, saatin alarmına defalarca basacak, kalksalar bile farkında olmadan tekrar yatağa dönecek ve devamlı olarak işe geç kalacaklardır.

Fiziksel olarak aktif işlerde çalışanlar nispeten gündüz uyku hali ile mücadele edebilirler. Ancak daha sedanter işlerde çalışanlar ise uyanıklığı devam ettirmede zorlanırlar. Toplantı, konferans, okuma, dinlenme veya çevresel uyaranların azalması gibi durumlarda çok çabuk uyumaya başlarlar. Özellikle öğle yemeği sonrası uyku hali bu hastalar için anlamlı bir faktör olabilir. Bu hastalar uyku halini dağıtmak amacıyla gündüz birkaç kez duş alma, yeme, içme bahanesiyle işlerine ara verirler. Sonuçta aldıkları kilolar OSAS tablosunu daha da kötü etkiler. Tüm bunların sonucunda, iş performansının azalması yalnız hasta için değil, toplum için de ekonomik kayıplara neden olur.

Sabah Baş Ağrısı (1,8,17,19,20)

OSAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısına neden olabilir. Ancak hem hiperkapninin neden olduğu serebral vazodilatasyon, hem de sistemik kan basıncı ve santral venöz basınçtaki artış sonucu gelişen intrakranial basınç artışının sabah baş ağrılarının muhtemelen majör nedeni olduğu sanılmaktadır.

Genellikle frontal veya diffüz baş ağrısından yakınırlar. Baş ağrısının özelliği hastanın uyandı-ğında belirgin olması ve ilerleyen saatlerde azalmasıdır. 140 OSAS'lı olgu içeren serimizde hafif dereceli OSAS'lıların %32.7, orta-ağır dereceli OSAS'lıların ise %55.7'si sabahları baş ağrısı ile uyandıklarını bildirmişlerdir.

Noktürnal Epilepsi (1,17)

OSAS'lı hastalarda sık tekrarlayan apne ve arousal'lar sonucu otonom sinir sistemi aktivasyonunun motor aktivite artışına ve sonuçta noktürnal epilepsiye neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Huzursuz ve Yetersiz Uyku (1,17,19,31)

OSAS'lı olgularda hernekadar aşırı uyku hali görülürse de, uykularının büyük kısmını yüzeyel

uykuda geçirmeleri ve derin uykuya dalmamaları, apne epizodları ve sık tekrarlayan arousaller ile uykularının bölünmesi nedeniyle, uyandıklarında kendilerini hiç uyumamış gibi hissederler. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada hafif dereceli OSAS'lıların %51.9'u, ağır dereceli OSAS'lıların ise %88.6'sı sabahları yorgunluk hissi ile uyandıklarını, sırasıyla %61.5 ve %75'ide yetersiz uyku uyduklarını bildirmişlerdir.

Bu hastalar gece boyunca devamlı dönme ve silkinme sonucu rahat uyuyamadıklarını söylerler veya daha ajite davranışlar da gösterebilirler. Bu hareketler tipik periyodik bacak hareketlerinden, eşine veya yanındakine zarar verecek kadar anormal kol ve bacak hareketleri şeklinde olabilir. Oksijen satürasyonunda düşme ile sıkı ilişkili olarak vücut üst yarısının anormal hareketleri görülebilir. Yarı oturur pozisyonda kalkıp, anlamsız şeyler mırıldanıp tekrar uykuya dönebilirler. Bazıları disoryante bir şekilde gezinebilir. Uyurgezerlik %10 oranında görülmüştür.

4. PSİKİYATRİK SONUÇLARI

(1-6,8,9,17,19,22,31)

“Bilişsel bozukluk” olarak nitelendirilen, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, kişilik ve davranış değişiklikleri gibi özellikler OSAS'ın iyi bilinen sonuçlarıdır ve sıklıkla ağır dereceli OSAS'lılarda görülür. Bilişsel bozukluk, uykudaki hipokseminin ve uyku bölünmesinin ağırlığı ile sıkı ilişkilidir.

Bilişsel yetenek (verileri algılama, bellektekilerle karşılaştırma, sentez yaparak karar verme ve uygulama) gerektirmeyen, otomatizma kazanmış davranış ve fonksiyonlarda genellikle önemli bir değişiklik gözlenmez. Bu durumda kişi yaşamını çok büyük aksamalar olmadan da sürdürebilir. Ancak çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete veya depresyona yol açabilir. Bu hastalar sıklıkla ajite, kişiler arası ilişkilerde belirgin strese yol açan, hızlı ruhsal değişiklikleri olan kişilerdir. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler. Kolay ve yersiz uyuma ve bilişsel bozukluklar hastanın veya toplumun zarar görebileceği önemli sorunlara ve kazalara neden olabilir.

OSAS'lıların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Ancak depresyona OSAS'ın mı neden

olduğu, yoksa önceden var olan tabloyu mu artırdığı konusu henüz bilinmemektedir. OSAS'lı erkeklerde sık görülen cinsel fonksiyon bozukluğu da depresyonu artırabilir. Ayrıca bu kişiler cinsel fonksiyon bozukluğu nedeniyle de depresyona girebilirler. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada, orta-ağır dereceli OSAS'lıların %26.1'i depresyon tedavisi gördüğünü bildirmiş, hafif dereceli OSAS ve kontrol grubu arasında bu açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Yaşlılarda daha sık görülen uykuda solunum bozukluklarının gündüz fonksiyonları üzerine etkisi açık değildir. Ancak OSAS ağırlığının gündüz nöropsikolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkisi olmadığı sanılmaktadır. Benzer şekilde OSAS'demans ilişkisi de tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda Alzheimer hastalarında OSAS görülme sıklığında artış olmadığı bulunurken, bazılarında Alzheimer demansı ve multienfarktı olan hastalarda OSAS'ın daha sık görüldüğü saptanmıştır. Halen yaşlıları veya demanslı hastaları OSAS açısından incelemeyi gerektirecek veriler yoktur. Ancak OSAS ile uyumlu semptomu olan böyle bir hastada bu tanının akla getirilmesi önemlidir.

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalar çoğu zaman psikolojik açıdan kendilerini iyi hissetmezler. Semptomlarını tam olarak ifade edemezler. Ancak bazı şeylerin doğru olmadığını da bilirler. Bu onlara başkaları, çoğunlukla eşleri tarafından söylenir. Bu amaçla birçok doktora gider ve alternatif tedavi yöntemlerini denerler. Önemli olan ve kendilerini şanslı sayabilecekleri nokta, gittiği doktorun bu hastalığın varlığından haberdar olmasıdır. Çünkü OSAS tedavisi psikolojik durumu düzeltebilir ve daha az anksiyete ve depresyona neden olur.

5. ENDOKRİN SONUÇLARI

Libido Azalması, Empotans (3-5,17,19,20,41)

Libido azalması ve/veya empotans OSAS'la sıkı ilişkilidir. Bu cinsel fonksiyon bozukluğunun muhtemelen gündüz aşırı uyku hali veya depresyon ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Bununla birlikte iki çalışmada OSAS'ın hipotalamik-pitüiter-testiküler fonksiyon bozukluğuna neden olduğu ve tedavi sonrası düzeldiği bildirilmiştir. Bu reversibl nöroendokrin fonksiyon bozukluğu

OSAS hastalarında libido azalması ve empotansa katkıda bulunabilir.

Bir çalışmada libido azalması ve empotans görülme sıklığı %28 olarak saptanmış ise de, hastaların bu konuda sağlıklı bilgi vermedikleri ve oranın muhtemelen çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada 50 ağır dereceli OSAS'lı hastanın %44'ünde ya istekte ya da performansta azalma olduğu bildirilmiştir. Bizim yaptığımız bir çalışmada ise, hafif dereceli OSAS'lıların %53.8, ağır dereceli OSAS'lıların ise %54.5'de libido azalması saptanmıştır. Gelişmiş toplumlarda bile sağlıklı bilgi alınamayan bir konuda, toplumumuzda bu derece yüksek oranların saptanması dikkat çekicidir.

Diğer Endokrin Sonuçları (5,41)

OSAS'da esas olarak büyüme ve hücre onarımında rol oynayan yavaş dalga uykusunun (NREM evre III-IV) azalması nedeniyle noktürnal büyüme hormonu sekresyonu azalabilir. Bu nedenle bazı OSAS'lı çocuklarda gelişme geriliği görülebilir. Bazı kadınlarda dismenore, amenore yakınmaları olabilir ve tedavi ile düzelebilir. Bazı OSAS'lılarda ise hiperinsülinemi görülebilir. Obezite ile ilişkilendirilmişse de muhtemelen sempatik aktivite artışı ile ilişkilidir. OSAS tedavisi ile bazı hastalarda insülin rezistansının düzeldiği bildirilmiştir.

6. NEFROLOJİK SONUÇLARI

Noktüri (3-5,8,17,19,20,31)

OSAS'lı hastalar geceleri sık sık idrar yapma isteği ile uyanırlar. Bu durumu sık uyandıkları için tuvalete gittikleri şeklinde açıklarlarsa da, aslında sık görülen ve hastalığın ileri dönemlerine ait tipik bir sonuçtur. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada hafif dereceli OSAS'lıların %61.5, orta-ağır dereceli OSAS'lıların ise %72.7'sinde noktüri saptanmıştır.

Noktüri muhtemelen apne epizodları sırasında, tekrarlayan hipoksemi ve plevral basınçtaki büyük negatif dalgalanmalara bağlıdır. Bu sırada sağ atrial duvardaki gerilme sonucu atrial natriüretik peptid (ANP) salınımı ve dolayısıyla idrar ve sodyum atılımı artmaktadır.

Kreiger ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda uyku da artmış ANP düzeyleri saptamışlardır. ANP re-

nin-angiotensin-aldosteron sistemini baskılamakta, idrar ve sodyum atılımı artmaktadır. Yalnızca uyku sırasında oluşan bu değişiklikler kan volümünü azaltıp kan basıncını düşürmektedir. Bunun da OSAS'lı hastalarda görülen kan basıncı artışlarını kompanse etmek için, belki de vücudun geliştirdiği mekanizmalardan biri olduğu ileri sürülmektedir. CPAP tedavisi ile ANP düzeylerinin normale döndüğü gösterilmiştir.

Proteinüri (3,17,20)

OSAS'lılar proteinüriye eğilimli hastalardır. Erken renal fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği sanılan proteinürinin mekanizması bilinmemekle beraber OSAS tedavisi ile düzelmektedir. Bir çalışmada AHİ > 5 olan 50 hastanın 26'sında proteinüri saptanmıştır.

Noktürnal Enürezis (3,4,17,20,31)

Noktürnal enürezis esas olarak çocuklarda görülürse de, yetişkin olguların da %5'inde saptanmıştır. Bu olgularda özellikle libido azalması şeklinde cinsel problemler de siktir. Noktüride olduğu gibi intratorasik negatif basınç artışının neden olduğu atrial distansiyon sonucu ANP artışının enürezisin de muhtemelen majör nedeni olduğu ileri sürülmektedir.

7. GASTROİNTESTİNAL SONUÇLARI

Gastro-özofageal Reflü (7,19,31)

ÜSY obstrüksiyonu sonucu negatif intratorasik basınç artışı özofagus ve gastrik basınçlarda da anlamlı değişikliklere ve gastro-özofageal reflüya (GÖR) yol açar. GÖR sık olmasa da laringospazma neden olabilir. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada hafif dereceli OSAS'lıların %30.8, orta-ağır dereceli OSAS'lıların %34.1'inde GÖR saptanmıştır.

8. HEMATOLOJİK SONUÇLARI

Sekonder Polisitemi (3,17,32,40,42)

OSAS'lı olgularda polisitemi saptanabilir. Önceleri OSAS'ın sık karşılaşılan bir bulgusu gibi tanımlanmışsa da, bugün eşlik eden bir akciğer hastalığı olmadıkça olguların yalnızca %10'unda görülebileceği ileri sürülmektedir.

OSAS'lı hastalarda noktürnal hipoksemi sonucu serum eritropoetin (EP) düzeylerinde artış ol-

maz. Benzer şekilde CPAP tedavisi ile EP düzeylerinde azalma da gösterilememiştir. Bu durumun EP düzeylerinden çok muhtemelen intravasküler volüm değişiklikleri ile ilişkili olduğu sanılmaktadır. Ancak ilginç olarak normal kişilerde uyku sırasında serum eritropoetin düzeylerinde görülen diüurnal azalma OSAS'lı hastalarda görülmemekte, bunun da sekonder polisitemi gelişimi için yeterli bir neden olabileceği ileri sürülmektedir.

Gündüz hipoksemisi polisiteminin iyi bilinen bir nedenidir. Yapılan çalışmalarda izole noktüurnal desatürasyonun polisitemi gelişimi için yeterli olamayacağı, gündüz hipoksemisinin de gerekli olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüş bazı çalışmalarda KOAH'lı olgularda eritropoetin üretimi ile de desteklenmiştir. Özellikle OSAS + KOAH birlikteliğinde (overlap sendromu) polisitemi daha erken dönemde gelişmektedir. Noktüurnal desatüratörler, nondesatüratörlere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek eritrosit kütesine sahiptirler. Bunun nedeni noktüurnal desatüratörlerde gündüz oksijenasyonunun anlamlı derecede daha kötü olmasıdır.

9. SOSYOEKONOMİK SONUÇLARI

Trafik ve İş Kazaları (3,4,13,19,31,43-48)

OSAS'ın klasik semptomlarından biri olan gündüz aşırı uyku hali (GAUH), trafik ve iş kazalarının iyi bilinen bir nedenidir. Endüstri ülkelerinde yapılan çalışmalarda katılanların %11-32'sinde aşırı uyku halinin gündüz aktivitelerini etkilediği saptanmıştır. Bu kişilerin neredeyse yarıya yakın kısmı trafik, yarısından fazlası ise iş kazalarına neden olmuşlardır.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine baktığımızda; otomobil kazalarının 3. ölüm nedeni olduğu ve her yıl oluşan 2 milyon civarındaki trafik kazasında 40-50.000 kişinin hayatını kaybettiği görülmektedir. Kazaların en sık nedenleri aşırı hız ve alkol olmakla birlikte, uykuluğa bağlı kazalarında önemli bir neden olduğu ve direksiyon başında uyuyan şoförlerin yılda 200.000 civarında trafik kazasına yol açtıkları tahmin edilmektedir. Ayrıca Exxon Valdez, Three Mile Island, Chernobyl ve Challenger faciaları gibi birçok endüstri felaketinin uykuluğa

bağlı hatalardan kaynaklandığı resmen açıklanmıştır.

Tedavi edilmemiş OSAS'lılar kötü sürücülerdir ve normal popülasyona kıyasla 2-7 kat daha fazla trafik kazasına neden oldukları saptanmıştır. Bu konuda yaptığımız bir çalışmada ise orta-ağır dereceli OSAS'lı olgularımızın %47.7'sinin en az bir kez uykuluğa bağlı trafik kazası yaptıkları, bunun da kontrol grubuna kıyasla 6.1 kat fazla olduğu saptanmıştır. Sonuçlarımız literatürle oldukça uyumlu olup, özellikle klinik önemi olan OSAS'lı olguların trafik kazaları açısından artmış riske sahip oldukları görülmektedir.

Birçok çalışmada OSAS'lıların trafikteki performansının azaldığı gösterilmiştir. Gerçekten George ve arkadaşları OSAS'lı hastaların araç kullanırken "sarhoş sürücülere" eşit performans gösterdiklerini saptamışlardır. Bu nedenle OSAS'lı hastalar ciddi hasar ve ölümlerle sonuçlanan trafik kazalarına yol açabilirler.

Virginia Üniversitesi'nde, simülasyon aracılığı ile OSAS'lı olguların otomobil sürüşleri kontrol grubu ile karşılaştırılmış, OSAS'lı grubun anlamlı derecede fazla hata yaptığı ve bu olgulara uygulanan 3-5 aylık CPAP tedavisinden sonra sürüş hatalarında anlamlı düzelmeler olduğu görülmüştür.

Bir başka çalışmada ise, 156 ticari kamyon sürücüsünün %87'sinin uyku apneli olduğu ve bunların %46'sında orta veya ileri dereceli hastalığa sahip olduğu saptanmıştır. Bu nedenle bazı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, en azından ağır vasıta ehliyeti alacak kişilerin (özellikle otobüs ve kamyon şoförlerinin) bu hastalık açısından değerlendirilmeleri zorunluluğu getirilmelidir. Ülkemizde de bu konuda bir girişim başlatılması amacı ile Türk Uyku Araştırmaları Derneği çatısı altında bir komisyon oluşturulmuştur (TUAD Ulusal Toplantısı, Kasım 1999, Ankara).

Bu noktada karşımıza çıkan soru, hekimin gündüz aşırı uyku hali olan böyle bir hasta ile karşılaştığında hasta ve topluma karşı sorumluluğunun ne olacağıdır. İdeal olanı, böyle bir hastanın hem kendi, hem de toplum sağlığı açısından araç kullanmasına müsaade edilmemesidir. Ancak böyle bir kısıtlama getirildiğinde, bir kısım

hasta hastalığı olduğunu saklayacak ve sonuçta kimin risk altında olup olmadığı anlaşılamayacaktır.

Kanada, İngiltere ve Avustralya gibi bazı ülkelerde uyku apnesi bildirim konusunda özel düzenlemeler getirilmiştir. ABD’de ise 2 eyalette (California ve Texas) uyku apnesi ve narkolepsi konularında uzlaşma raporları mevcuttur. Amerikan Toraks Derneği (ATS) uyku apneli sürücülerin kesin bildirim için aşağıda belirtilen kriterleri önermiştir.

- Daha önce uyumaya bağlı kaza yapan sürücüler
- Tedavi olmayı reddeden sürücüler

Hekimler için bu hastalığın medikolegal yönü de önemlidir. Risk altındaki bu hastalarda risklerin belirlenmesi ve hastaya bildirilmesi en önemli aşamadır. Şayet hastanın ciddi bir problemi varsa veya ticari şoförler, pilotlar vb., yüksek riske sahip bir işte çalışıyorsa, tanı konulup tedavi uygulanıncaya kadar bu hastalar göreve çıkmamaları konusunda uyarılmalıdır.

Yalnız trafik kazaları değil, aynı şekilde bu hastaların yol açtığı iş kazalarının da önlenmesi amacıyla OSAS’lıların, yakıcı, ezici, kesici cihazların kullanıldığı dikkat gerektiren işlerde (torna, hızar, pres, fırın, döküm vb.) çalışmamları gerektiği vurgulanmalıdır.

Ekonomik Kayıplar (44,49,50)

ABD’de uyku bozuklukları konusunda araştırmalar yapan ulusal bir komisyonun raporuna göre; bugün 40 milyon ABD’linin uyku bozukluklarından yakındığı sanılmakta ve bunların önemli bir bölümünü de uykuda solunum bozuklukları oluşturmaktadır. Üretkenliğin ve kişisel performansın azalması, kazaların artması, yüksek morbidite ve mortalite riski ve yaşam kalitesinin azalması gibi oldukça ağır sonuçları olan uyku bozukluklarının devlete minimum 15.9 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmiştir.

Bu maliyet, endüstri kazaları, trafik kazaları ve iş gücü kayıpları gibi indirekt ilişkili kayıpları içermemektedir. İş gücü kaybı konusundaki maliyetin ise 150 milyar dolar olduğu tahmin edilmiştir.

Ayrıca tanı konmamış OSAS’lıların sağlık giderlerinin tanı konmuşlara kıyasla çok daha fazla olduğu ve hastalığın ağırlığı ile arttığı gösterilmiş, bu hastaların ABD’de yılda 3.4 milyar dolar ilave bir sağlık giderine yol açacağı tahmin edilmiştir.

İş Kaybı (4,5,17,31)

OSAS’lılar arasında iş performansının bozulması, hasta olunan zamanın ve işe gidilmeyen günlerin artışı sıklıkla günde 12 saatten fazla uyurlar. Olur olmaz yerde uyuya kalan ve bu nedenle işlerinde başarısız kişilerdir. İşlerini kaybedecekleri korkusu ile genellikle bu durumu kabul etmek istemezler. Diğer yandan uyanık kalma konusunda büyük güçlük çekerler. Gerek kendisinin ve gerekse çevresinin böyle bir hastalığın varlığından haberdar olmaması nedeniyle genellikle alay edilir ve anlayış göstermezler. Bu kısır döngü kişiyi depresyona sokabilir ve tablo daha da kötüleşir. Bu durumda ise işlerini kaybetme tehlikesi ile karşı karşıya kalırlar. Bu nedenle sık olarak iş değiştiren ve işlerinde sebat etmeyen kişilerdir.

Evlilik Sorunları (5)

OSAS’lı olgularda gerek horlama, gerekse libido azalması, empotans ve aşırı uyku hali gibi nedenlerle eşler arasında ciddi sorunlar çıkabilir. Kliniğimize “çocuğumuz olmuyor” şeklinde başvuruların olması da bunun güzel örneklerinden biridir. En sık başvuru çözüm eşlerin odalarını ayırmalarıdır. Ancak özellikle gelişmiş toplumlarda bu hastalık nedeniyle boşanmalarında sık olduğu bildirilmektedir.

Yaşam Kalitesinin Azalması (6,42,51,52)

Bu konuda yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte, OSAS’ın özellikle kardiyovasküler, serebrovasküler ve nöropsikiyatrik morbiditesi nedeniyle bu hastalarda yaşam kalitesi üzerine de önemli etkileri vardır. Gündüz aşırı uyku hali, depresyon, bilişsel fonksiyon bozukluğu ve performans azalması nedeniyle bu hastalarda yaşam kalitesi azalmıştır.

10. MORTALİTE (3,5,6,13,25,44,53-55)

OSAS ve mortalite ilişkisi konusunda sınırlı sayıda veri olmakla birlikte çoğu çalışmada bu

hastalarda yaşam süresinin azaldığı bildirilmiştir. OSAS, bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açmakta, özellikle kardiovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için potansiyel bir risk teşkil etmektedir.

ABD'de, 1988 yılındaki 2 milyondan fazla ölüm kaydının yalnızca 3'ünde ölüm nedeni olarak uyku bozuklukları gösterilmiş ve 49'unda da bir faktör olabileceği belirtilmiştir. Görüldüğü gibi ABD'de bile kayıtların güvenilir olmaması nedeniyle mortalite oranı konusunda kesin rakamlar vermek zordur. Oysa ulusal komisyonun raporuna göre, ABD'de yalnızca OSAS'a bağlı kardiovasküler ölümlerin yıllık 38.000 gibi oldukça yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

OSAS'a bağlı mortalite konusunda 3 değerli cohort çalışmasının sonuçlarına göre yıllık mortalite oranları %3.4, %2.2 ve %1.6'dır. Dolayısıyla OSAS'da yıllık mortalite oranının %2-3 arasında olduğu söylenebilir.

Angina veya myokard enfarktüsü öyküsü olanların normal kişilere kıyasla en az 2 kat daha fazla OSAS prevalansına sahip oldukları bildirilmiştir. Erkeklerde kardiovasküler ölümler ve uykuda ölüm horlayanlarda horlamayanlara kıyasla daha sıktır. Bir çalışmada tedavi edilmemiş orta-ağır dereceli OSAS'lılarda 8 yıl içinde ölüm oranı %37 iken tedavi edilenlerde %4 bulunmuştur. Bir başka çalışmada OSAS'lı olgular arasında yalnızca kilo verdirici diyet uygulananlar arasında 5 yıl sonra ölüm oranı %11 iken, terakeostomi ile tedavi edilenlerde %0 bulunmuştur.

SVO hastaları kontrol grubuna kıyasla 2-3 kat daha fazla horlama ve OSAS'a sahiptirler ve bu hastalarda mortalite daha yüksek bulunmuştur. Geceleyin 8 saatten fazla uyanarlarda artmış SVO riski büyük ölçüde OSAS ile ilişkilidir. Bir çalışmada, horlama ile ilgili düzeltilmiş SVO riski 2.1 bulunmuş, tanıklı apne, obezite ve gündüz uyku hali ile kombine edildiğinde düzeltilmiş risk 8'e yükselmiştir.

Bu çalışmalar OSAS ve vasküler mortalite ilişkisini açıkça göstermektedir. Ancak, kritik önemi olan soru, OSAS'ın vasküler hastalık için bağımsız bir faktör olup olmadığıdır. Bugüne kadar bu

soruya kesin cevap verilememiştir. Çünkü aksi görüşü destekleyen deliller de mevcuttur. Bir çalışmada, OSAS'lılarda normal kişilere kıyasla SVO ve periferik vasküler hastalık için odds oranı 1.5, koroner arter hastalığı için 1.4 bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yaşlı hastalarda OSAS'ın uzun süreli yaşam üzerine etkisi de açık değildir. Ancoli-İsrael ve arkadaşları OSAS ve azalmış yaşam süresi ilişkisini yaşlı kadınlarda göstermiş, erkeklerde ise göstermemişlerdir. Bliwise ve arkadaşları tedavi edilen ve edilmeyen yaşlı OSAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla mortalite açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır.

Tüm bu tartışmalı sonuçlara karşın, OSAS'lılar uyku sırasında artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler ölüm riskine sahiptirler ve artmış mortalitenin majör nedeni kardiyovasküler kökenli gibi görünmektedir.

OSAS'lı hastalarda mortaliteyi artıran bir diğer konu bu hastaların neden olduğu trafik kazalarıdır. Gonzales, OSAS'lı hastaların %32'sinin trafik kazası yaptığını veya kazadan kıl payı kurtulduğunu, bunun normal popülasyonda görülenden 5 kat fazla olduğunu saptamıştır. Bu oranı George 2 kat, Findley ise 7 kat olarak bulmuş, bizim çalışmamızda ise 6.1 bulunmuştur. Bu konuda gerekli yasal önlemler alınmadıkça insanlık tarihi kadar eski bu hastalık can almaya devam edecektir.

11. DİĞER SONUÇLARI

İşitme Kaybı (17)

OSAS'lı hastalarda horlamanın neden olduğu gürültü şiddetinin sıklıkla 65 dB üzerinde olması nedeniyle, bu düzeyde bir gürültüye düzenli olarak maruz kalmanın işitme kayıplarına yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Glokom (3)

OSAS'lılarda intrakranial basınç artışı intraoküler basınç artışına da neden olarak, bu hastalarda nadir görülen bir klinik tablo olan glokom'a yol açabilir. Bu nedenle tedaviye dirençli glokomu olan hastalarda OSAS olasılığı akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD. *Synopsis of Diseases of the Chest. Second Edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 622-703.
2. Phillipson EA. *Sleep Disorders.* Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine.* Philadelphia: W.B Saunders Company, 1994: 2301-24
3. Ferguson KA, Fleetham JA. *Consequences of sleep disordered breathing.* *Thorax* 1995; 50: 998-1004.
4. Coleman J. *Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults.* *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32 (2): 223-34.
5. Aldrich MS. *Sleep Medicine.* New York; Oxford University Press, 1999: 202-36.
6. Anstead M, Phillips B. *The spectrum of sleep disordered breathing.* *Respir Care Clin N Am* 1999; 5 (3): 363-77.
7. Peter JH, Koehler U, Grote L, et al. *Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea.* *Eur Respir J* 1995; 8: 1572-83.
8. Redline S, Strohl KP. *Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.* *Clin Chest Med* 1998; 19(1): 1-19.
9. Strohl KP, Redline S. *Recognition of obstructive sleep apnea.* *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-89
10. Hedner J, Grote L. *Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea.* *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65.
11. Chokroverty S. *Physiologic changes in sleep.* In: Chokroverty S (ed.). *Sleep disorders medicine.* Boston : Butterworth-Heinemann,1999: 95-126.
12. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, et al. *Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea.* *Sleep* 1996; 19 (5): 388-97.
13. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. *Epidemiology of obstructive sleep apnea.* *Epidemiol Rev* 1994; 16(2): 210-27
14. Carlson JT, Hedner JA, Ejjnell H, et al. *High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity.* *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-7.
15. Fletcher EC. *Sympathetic activity and blood pressure in the sleep apnea syndrome.* *Respiration* 1997; 64 (suppl.1): 22-8.
16. Guilleminault C, Robinson A. *Sleep-disordered breathing and hypertension: Past lessons, future directions.* *Sleep* 1997 ; 20: 806-11.
17. Guilleminault C. *Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea.* In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine.* Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1994; 667-677.
18. Hoffstein V. *Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxemia.* *Lancet* 1994; 344: 643-5.
19. Köktürk O, Yeğin D. *Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda klinik değerlendirmenin tanı değeri.* *Toraks Der-neği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya 2000; 59 (TP-235).*
20. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. *Sleep apnea syndromes.* In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* New York: McGraw-Hill Book Company, 1998:1617-37
21. Silverberg DS, Oksenberg A. *Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep.* *Sleep* 1997; 20: 794-806.
22. Robinson A, Guilleminault C. *Obstructive sleep apnea syndrome.* In: Chokroverty S (ed.). *Sleep disorders medicine.* Boston : Butterworth-Heinemann,1999: 331-54.
23. Çilli A, Tatlıcioğlu T, Köktürk O. *Nocturnal oxygen desaturation in coronary artery disease.* *Jpn Heart J* 1999; 10: 101-5.
24. Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. *Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease.* *Chest* 1997; 11 (2): 387-93.
25. Partinen M, McNicholas WT. *Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome.* *Eur Respir Mon* 1998; 10: 63-74.
26. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. *A community study of snoring and sleep-disordered breathing: Health outcomes.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717-20.
27. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. *The Sleep Heart Health Study : Design, rationale, and methods.* *Sleep* 1997 ; 20: 1077-85.
28. Laaban JP, Cassuto D, Orvoen-Frija E, et al. *Cardiorespiratory consequences of sleep apnea syndrome in patients with massive obesity.* *Eur Respir J* 1998; 11: 20-7.
29. Noda A, Okada T, Yasuma F, et al. *Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome.* *Chest* 1995; 107: 1538-44.
30. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, et al. *Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences.* *Eur respir J* 1996; 9: 787-94.
31. Köktürk O. *Obstrüktif uyku apne sendromu.* *Klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (1): 117-26.
32. Douglas NJ. *Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* *Clin Chest Med* 1998; 19 (1): 115-25.
33. Folgering H, Vos P. *Sleep and breathing in chronic obstructive pulmonary disease.* *Eur Respir Mon* 1998; 10: 303-23.
34. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Firat H, Çetin N. *"Overlap Sendromu" Kronik obstrüktif akciğer hastalarında obstrüktif sleep apne sendromu.* *Tüberküloz ve Toraks* 1996; 44 (4): 187-92.
35. Köktürk O, Firat H. *Bronchial hyperreactivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome.* *Diagnosis and treatment of sleep breathing disorders.* *Alpes Congres, Grenoble, Fransa* 1998; 67 (P-69).

36. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173: 117-126.
37. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease : A 10-year follow-up from NHANES I. *Neurology* 1997; 48: 904-11.
38. Roth T, Roehrs TA, Rosenthal L. Measurement of sleepiness and alertness: Multiple sleep latency test. In: Chokroverty S (Ed.). *Sleep disorders medicine*. Boston : Butterworth-Heinemann, 1999; 223-9.
39. Westbrook PR. Clinical and laboratory evaluations of excessive daytime sleepiness. *Respir Care Clin N Am* 1999; 5 (3): 349-61.
40. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. (Dizi-8). *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48 (1) : 125-32.
41. Grunstein R. Endocrine and metabolic disturbances in obstructive sleep apnea. *Lung Biology in Health and Disease* 1994; 71: 449-91.
42. Krieger J. Clinical presentation of sleep apnoea. *Eur Respir Mon* 1998 ; 10 : 75-105.
43. Mahowald MW. Diagnostic Testing. *Sleep disorders*. *Neurologic Clinics* 1996; 14(1): 183-199.
44. National Commission on Sleep Disorders Research: *Wake up America: A National Sleep Alert*. (Volume 1), Bethesda, MD, 1992.
45. ATS. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1463-73.
46. Findley LJ, Levinson MP, Bonnie RJ. Driving performance and automobile accidents in patients with sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992;13(3): 427-35.
47. George C, Budreau C, Smiley A. Simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 154 : 175-81.
48. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu ve trafik kazaları. *Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi, Antalya, 2000 ; 54 (TP-216)*.
49. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46(2): 187-92.
50. Kapur V, Blough DK, Sandblom RE, et al. The medical cost of undiagnosed sleep apnea. *Sleep* 1999; 22 (6): 749-55.
51. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99 (2): S 750-6.
52. Jenkinson J, Stradling J, Petersen S. How should we evaluate health status? A comparison of three methods in patients with obstructive sleep apnoea. *Qual Life Res* 1998; 7 (2): 95-100.
53. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies on retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994; 71: 557-73
54. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 193-201.
55. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1992; 15(6): 1-4.

Yazışma Adresi:

Dr. Oğuz KÖKTÜRK

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Beşevler, ANKARA