

T.C

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROM'LU HASTALARDA UYANMA
EŞİĞİ FARKLILIKLARI: OBEZ-NON OBEZ, REM VE POZİSYONEL
GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRMA**

DR. SALİHA ZİHİNLİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROM'LU HASTALARDA UYANMA
EŞİĞİ FARKLILIKLARI: OBEZ-NON OBEZ, REM VE POZİSYONEL
GRUPLAR ARASINDA KARŞILAŞTIRMA**

DR. SALİHA ZİHİNLİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Şebnem YOSUNKAYA

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tez dönemimde bana yardımcı olan, bilgi ve tecrübesiyle her türlü desteği sağlayan, tez danıŐmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Şebnem YOSUN-KAYA'ya

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaŐan değerli hocalarıma

Beraber alıŐtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, hemŐirelerimize ve personellerimize

Bu zorlu ve emek dolu sürecin her anında yanımda olan; sabrını, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım anneme, her zaman inancıyla, desteğiyle ve neŐesiyle yükümü hafifleten sevgili kardeŐime

Yoğun ve yorucu geçen bu dönemde anlayıŐı, sabrı ve koŐsulsuz desteğiyle her zaman yanımda olan kıymetli niŐanlım Ufuk Tolga KURTCU'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Saliha ZİHİNLİ
KONYA, 2025

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu Hastalarda Uyanma Eşiği Farklılıkları: Obez-Non Obez, Rem Ve Pozisyonel Gruplar Arasında Karşılaştırma, Dr. Saliha Zihinli, Uzmanlık Tezi, Konya, 2025.

Amaç. Çalışmamızda, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı almış hastalarda uyanma eşiği (arousal threshold, ArTH) düzeyinin; obezite durumu (obez ve non-obez), uyku evresi (REM ve non-REM) ve pozisyonel özellikler (pozisyonel ve non-pozisyonel) açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem. Çalışmaya, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uyku Laboratuvarı'nda, 2022–2023 yılları arasında yaşları 18–80 arasında olan ve tüm gece standart polisomnografi (PSG) ile obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı konulan 333 hasta dahil edildi. Düşük uyanma eşiği (ArTH); AHI <30, minimum SpO₂ > %82,5 ve hipopne oranı > %58,3 kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile tanımlandı. ArTH düzeyleri; obez ve nonobez, REM bağımlı ve non-REM, pozisyonel ve non-pozisyonel alt gruplar arasında karşılaştırıldı. Hastalara ait demografik, klinik ve PSG verileri retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular. Bu çalışmada toplam 333 OUAS'lı (AHI:10-47,2) hastanın 119'unun (%35,7) düşük uyanma eşiği (düşük ArTH)'ne sahip olduğu belirlenmiştir. Düşük ArTH grubunda hastalar daha genç, BMI, boyun çevresi anlamlı düzeyde daha düşük ve total AHI değeri ile belirlenen OUA şiddeti daha hafif bulunmuştur. Ek komorbidite oranı anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir (p<0.001) Düşük ArTH olan grupta normal ArTH olan gruba göre pozisyonel OUAS oranı anlamlı düzeyde yüksek, REM bağımlı OUAS oranı düşük ve Epworth skoru ise düşük belirlenmiştir (p<0.001). Cinsiyet (p=0.947) ve sigara kullanımının (p=0.346) ArTH gruplarında dağılımında istatistiksel fark belirlenmemiştir. Çalışmamızda, düşük ArTH oranı non-obez grupta (%46) obez gruptan (%24,2) daha yüksekti (p<0.001). Ayrıca, ROC eğrisi analizi ile bazı antropometrik parametrelerin (vücut kitle indeksi <29,35 kg/m² ve boyun çevresi <40,25 cm) düşük ArTH'yi öngörmede kullanılabilir olduğu tespit edildi.

Pozisyonel OUAS olan hasta grubunda düşük ArTH oranı Non-Pozisyonel OUAS hasta grubuna göre daha fazla tespit edilmiştir (p=0,001). REM Bağımlı OUAS olan hasta

grubunda düşük ArTH oranı Non-REM OUAS hasta grubuna göre daha az tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Sonuç. Çalışmamızda, obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda uyanma eşiği (ArTH) düzeylerinin; obezite durumu, uyku evresi ve pozisyonel özelliklerle anlamlı ilişkiler gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışmada özellikle genç, BMI'si düşük ve pozisyonel OUAS'lı hastalarda düşük ArTH varlığından şüphelenilmesi gerektiği bulundu. Bu bulgular, uyanma eşiğinin farklı OUAS fenotiplerinde değişkenlik gösterdiğini ve ArTH değerlendirmesinin alt grup ayrımı ve bireyselleştirilmiş tedavi açısından önemli olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Uyanma Eşiği, Obezite

ABSTRACT

Arousal Threshold Differences in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Comparison Between Obese–Non-Obese, REM, and Positional Groups, Dr. Saliha Zihinli, Medical Specialty Thesis, Konya, 2025.

Objective. In this study, it was aimed to evaluate the arousal threshold (ArTH) levels in patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in terms of obesity status (obese and non-obese), sleep stage (REM and non-REM), and positional characteristics (positional and non-positional).

Methods. A total of 333 patients aged 18–80 years who were diagnosed with OSAS by overnight standard polysomnography (PSG) at the Sleep Laboratory of the Chest Diseases Clinic, Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Hospital between 2022 and 2023 were included in the study. Low arousal threshold (ArTH) was defined as the presence of at least two of the following criteria: AHI <30, nadir SpO₂ > 82.5%, and hypopnea ratio > 58.3%. ArTH levels were compared between the obese and non-obese, REM-dependent and non-REM, and positional and non-positional OSAS subgroups. Demographic, clinical, and PSG data of the patients were analyzed retrospectively.

Results. In this study, a total of 333 patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) (AHI: 10–47.2) were evaluated. Among them, 119 patients (35.7%) were identified as having a low arousal threshold (low ArTH). Patients in the low ArTH group were significantly younger and had lower body mass index (BMI) and neck circumference compared to those with normal ArTH. The severity of OSAS, as assessed by total AHI, was milder in the low ArTH group. Additionally, the prevalence of comorbidities was significantly lower in this group ($p<0.001$).

Positional OSAS was significantly more frequent in the low ArTH group, whereas the prevalence of REM-dependent OSAS and Epworth Sleepiness Scale scores were significantly lower compared to the normal ArTH group ($p<0.001$). No statistically significant differences were observed between the groups in terms of gender ($p=0.947$) and smoking status ($p=0.346$).

In subgroup analysis, the prevalence of low ArTH was higher in non-obese patients (46%) than in obese patients (24.2%) ($p<0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) curve

analysis indicated that certain anthropometric parameters—namely, BMI <29.35 kg/m² and neck circumference <40.25 cm—may be predictive markers for identifying patients with low ArTH.

Furthermore, low ArTH was observed more frequently in patients with positional OSAS compared to those with non-positional OSAS (p=0.001), while it was less common in patients with REM-dependent OSAS than in those with non-REM OSAS (p<0.001).

Conclusion. This study demonstrated that arousal threshold (ArTH) levels in patients with OSAS are significantly associated with obesity status, sleep stage characteristics, and positional dependency. The presence of low ArTH was particularly common in younger patients, those with lower BMI, and those with positional OSAS. These findings suggest that arousal threshold may vary across distinct OSAS phenotypes and highlight the potential clinical value of ArTH assessment in phenotypic classification and the development of individualized treatment strategies.

Keywords. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Arousal Threshold, Obesity

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları(USB)	3
2.2. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu	4
2.2.1. Tanım	4
2.2.2. Epidemiyoloji	4
2.2.3. Etyoloji ve Patofizyoloji: Obstrüktif Uyku Apne Patogenezine Fenotipik Yaklaşım	5
2.2.4. Risk Faktörleri	19
2.2.5. Tanı Yöntemleri	21
2.2.6. Yardımcı Tanı Yöntemleri	23
2.2.7. Polisomnografi (PSG)	29
2.2.8 Solunum Kaydı ve İlgili Tanımlar.....	33
2.2.9. Uyku Kaydı ve Tanımlar	35
2.2.10. Rem Bağımlı OUAS (REM-OUAS)	36
2.2.11. Pozisyonel OUAS (POSA)	37
2.2.12. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları.....	38
2.2.13. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tedavi Yaklaşımları.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Çalışma Düzeni	41
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri	41
3.3 Ekipman ve Ölçümler	41
3.3.1. Polisomnografi.....	43
3.4. Arousal Eşiği Ölçümü	44
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi	44

4.BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ.....	67
7. KAYNAKLAR.....	68

TABLolar

Tablo 2. 1. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması (ICSD-3).....	3
Tablo 2. 2. OUAS Risk Faktörleri	20
Tablo 2. 3. OUAS Semptomları	21
Tablo 2. 4. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ).....	27
Tablo 2. 5. Klinik Duruma Göre Polisomnografi (PSG) ve MSLT Endikasyonları.....	30
Tablo 4. 1. ArTH Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	45
Tablo 4. 2. ArTH Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi	46
Tablo 4. 3. Düşük ArTH Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi.....	47
Tablo 4. 4. BMI ve Boyun Çevresinin Düşük ArTH İçin ROC Analiz Tablosu.....	48
Tablo 4. 5. Obez ve Non-obez Hasta Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi.....	50
Tablo 4. 6. Obez ve Non-Obez Hasta Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi.....	51
Tablo 4. 7. Pozisyonel OUAS Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi	52
Tablo 4. 8. Pozisyonel OUAS Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi	53
Tablo 4. 9. Pozisyonel OUAS Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi	54
Tablo 4. 10. REM Bağımlı OUAS Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi ..	56
Tablo 4. 11. REM Bağımlı OUAS Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi	57
Tablo 4. 12. REM Bağımlı OUAS Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi	58
Tablo 4. 13. BMI ve Boyun Çevresinin REM Bağımlı OUAS İçin ROC Analiz Tablosu	59

ŞEKİLLER

Şekil 2. 1. Genioglossus kası tepkisinin hesaplanması:	12
Şekil 2. 2. Düşük (A) ve yüksek döngü kazanımının (B) şematik gösterimleri.....	15
Şekil 2. 3. Standart Hipnogram	36

Şekil 4. 1. Antropometrik Ölçümlerin Düşük ArTH Tanısı İçin ROC Eğrisi.....	49
Şekil 4. 2. BMI Pozisyonel OUAS Tanısı İçin ROC Eğrisi	55
Şekil 4. 3. BMI ve Boyun Çevresinin REM Bağımlı OUAS Tanısı İçin ROC Eğrisi.....	60

KISALTMALAR VE SİMGELER

USB	: Uykuda Solunum Bozukluğu
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
AHİ	: Apne-Hipopne İndeksi
AHİ_NREM	: NREM Dönemine Ait Apne-Hipopne İndeksi
AHİ_REM	: REM Dönemine ait Apne-Hipopne İndeksi
AHİ_Supin	: Sırtüstü Pozisyonda Apne-Hipopne İndeksi
AHİ_Non-supin	: Sırtüstü Olmayan Pozisyonda Apne-Hipopne İndeksi
ICSD-3	: Uyku Hastalıkları Uluslararası Sınıflaması
ArTH	: Arousal Threshold (Uyanma Eşiği)
EUÖ	: Epworth Uykululuk Ölçeği
VKİ	: Vücut-Kitle İndeksi
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
RERA	: Solunum Çabasında Artma İle İlişkili Uyanıklık
OUA	: Obstrüktif Uyku Apnesi
SUA	: Santral Uyku Apnesi
AHİ	: Apne-Hipopne İndeksi
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
ÜHY	: Üst Hava Yolu
REM	: Rapid Eye Movement
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
SPO2	: Oksijen Satürasyonu

EKG	: Elektrokardiyografi
MSLT	: Multiple Sleep Latency Test
MWT	: Maintenance of Wakefulness Test
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
ODI	: Oksijen Desatürasyon İndeksi
GÖRH	: Gastroözefageal Reflü Hastalığı
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
TUS	: Toplam Uyku Süresi
HT	: Hipertansiyon
UE	: Uyku Etkinliği
YTS	: Yatakta Geçirilen Toplam Süre
PSG	: Polisomnografi
EEG	: Elektroensefalografi
EOG	: Elektrookülografi
EMG	: Elektromyografi
NREM	: Non Rapid Eye Movement
AASM	: Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
RDI	: Solunum Bozukluğu İndeksi
Fhipopne	: Hipopne Oranı (Toplam Solunum Olayları İçindeki Hipopne Yüzdesi)

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yolunun yinelenen şekilde tıkanması, oksijen desatürasyonu, gece boyunca tekrarlayan uyanmalar, horlama ve gündüz aşırı uykululuk hali ile karakterize edilen, toplumda sık görülen bir uykuda solunum bozukluğudur[1]. OUAS tedavisiz kaldığında hipertansiyon, diyabet mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar ve obezite gibi ciddi sonuçlara neden olur [2].

OUAS'ın patofizyolojisi, yalnızca anatomik darlıkla açıklanamaz; son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın gelişiminde anatomik olmayan fizyolojik faktörlerin de önemli rol oynadığı gösterilmiştir[3].

OUAS patofizyolojisinde rol oynayan dört temel mekanizma: anatomik yatkınlık (üst hava yolunda daralma), uyku sırasında faringeal kas aktivitesinin bozulması, ventilatuvar kontrol sisteminde instabilite (yüksek loop gain) ve uyanma eşiği (arousal threshold) değişiklikleri olarak tanımlanmaktadır [4]. Bu mekanizmalar hastadan hastaya farklı kombinasyonlarla etkili olabilmektedir.

Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalar OUAS'da düşük solunum uyanma eşiğinin önemli bir alt fenotip olabileceğini göstermektedir. Uyanma eşiği (ArTH), solunum bozukluğuna karşı bireyin uykudan uyanma duyarlılığını yansıtır. Obstrüktif solunum olayları esnasında oksijen seviyeleri düşerken, karbondioksit seviyeleri yükselir. Bu durum, solunum çabasının (negatif intratorasik basınç) artmasına yol açar. Uyanma eşiği aşıldığında ise, uyku esnasında kortikal bir uyanma meydana gelir[5]. Özefagusa bir manometre yerleştirilerek solunum olayını sonlandıran en düşük özofagial veya epiglottik basınç olarak ölçülebilir. Bu ölçümün standart polisomnografi protokollerinde yer almaması ve invaziv teknikler gerektirmesi, bu parametrenin klinik kullanımı açısından önemli bir sınırlılıktır. Ancak, son yıllarda ArTH'nin dolaylı göstergeler üzerinden değerlendirilebileceği gösterilmiştir[6].

Literatürde, ArTH düzeylerinin OUAS hastaları arasında heterojen dağılım gösterdiği ve bunun klinik fenotiplere göre değişebileceği bildirilmektedir[7]. Obezite, REM uykusu ve vücut pozisyonu gibi faktörlerin, ArTH üzerinde etkili olabileceği ve farklı hasta gruplarında bu eşik düzeyinin anlamlı farklılıklar gösterebileceği öne sürülmektedir[4]. Düşük uyarılma eşiğinin tekrarlayan solunum olaylarına katkıda bulunabileceği ve uyarılma eşiğini artıran ilaçların düşük ArTH'si olan OUA'lı hastalarda solunum stabilitesini artırabileceği bildirilmiştir[8]. Öte yandan, oldukça yüksek bir uyarılma eşiği, daha şiddetli hipoksemi ve

onun eşlik eden sonuçlarına katkıda bulunabilir. OUA patofizyolojisi heterojendir. Bu nedenle uyarılma eşiğini manipüle etmeye yönelik stratejiler bazı hastalar için (düşük eşik değerine sahip olanlar) yararlı olabilirken, diğerleri için (yüksek eşik değerine sahip olanlar) potansiyel olarak zararlı olabilir[2].

Ancak, ArTH'nin farklı OUAS alt gruplarındaki dağılımı hakkında bilgiler sınırlıdır ve bu konudaki çalışmalar genellikle küçük örneklerle sınırlı kalmıştır. OUAS'ın fenotiplendirilmesinde ArTH düzeyinin daha sistematik şekilde değerlendirilmesi, hastalığın bireysel özelliklere göre yönetimini kolaylaştırabilir. Bu kapsamda, ArTH'yi etkileyebilecek klinik ve fizyolojik değişkenlerin belirlenmesi, fenotiplere özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Bu çalışmada, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanısı almış hastalarda uyanma eşiği (ArTH) düzeylerinin; obezite durumu (obez ve non-obez), uyku evresi (REM ve non-REM) ve pozisyonel özellikler (pozisyonel ve non-pozisyonel) açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Uykuda Solunum Bozuklukları(USB)

Uyku sırasında solunum paterninde ortaya çıkan patolojik değişiklikler, ciddi sağlık sorunlarına yol açarak morbidite ve mortalite riskini artırabilir. Bu durumlar, genel olarak "uykuda solunum bozuklukları" (USB) olarak adlandırılmaktadır. USB, uyku sırasında solunumun normal seyrini bozan ve hem sistemik sağlık üzerinde hem de uyku kalitesinde olumsuz etkiler yaratan çeşitli klinik tablolardan oluşur[9].

Tablo 2. 1. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması (ICSD-3)

A.Obstrüktif Uyku Apne Bozuklukları
1. Obstrüktif uyku apne, erişkin
2. Obstrüktif uyku apne, çocuk (çocuk hastalıkları ile ilgili)
B. Santral Uyku Apne Sendromları
3. Cheyne – Stokes solunum ile beraber santral uyku apne sendromu
4. Cheyne – Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu
5. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
6. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu
7. Primer santral uyku apne
8. Primer infant santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili)
9. Primer prematürite santral uyku apne (çocuk hastalıkları ile ilgili)
10. Tedavide gelişen santral uyku apne
C. Uyku İlişkili Hipoventilasyon Bozuklukları
11. Obezite hipoventilasyon sendromu
12. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu (çocuk hastalıkları ile ilgili)
13. Hipotalamik disfonksiyonun eşlik ettiği geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
14. İdiyopatik santral alveolar hipoventilasyon
15. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
16. Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

D. Uyku İlişkili Hipoksemi Bozukluğu

17. Uyku ilişkili hipoksemi

E. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar

18. Horlama

19. Katatreni (uyku ilişkili inleme)

2.2. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

2.2.1. Tanım

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yollarında meydana gelen tam (apne) veya kısmi (hipopne) tıkanıklıkların sonucunda, gece oksijen satürasyonunun düşmesi ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterize edilen bir durum olarak tanımlanır[10].

Uyku Hastalıkları Uluslararası Sınıflamasına (ICSD-3) göre OUAS; ilişkili semptomlarla (gündüz aşırı uyku hali, uykusuzluk, horlama, gece solunum sıkıntısı hissetme, gece tanıklı apne) veya ilişkili tıbbi-psikiyatrik bozukluklarla (hipertansiyon, koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyonu, konjestif kalp yetmezliği, inme, diyabet, bilişsel işlev bozukluğu veya ruh hali bozukluğu) birlikte uyku esnasında saat başına beş veya daha fazla solunum olayı (apne/hipopne/RERA=solunum ilişkili uyanıklık) tespit edilmesi veya ilişkili semptomlara bakılmaksızın, uykuda saat başına 15 ve daha fazla obstrüktif solunum olayı olması şeklinde tanımlanır[9].

2.2.2. Epidemiyoloji

Epidemiyolojik araştırmalar, 30-60 yaş arasındaki genel nüfusta obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) insidansının erkeklerde %24, kadınlarda ise %9 olduğunu ortaya koymuştur[11]. Vücut kitle indeksi (VKİ) 28'in üzerinde olan bireylerde obstrüktif uyku apnesi (OUA) görülme oranı %41'e kadar yükselebilmektedir. Morbid obezite tanısı alıp bariyatrik cerrahi için aday olan kişilerde ise bu oran %78'e kadar çıkabilir[12]. Bu durum, büyük olasılıkla farengial yağ dokusunun üst hava yolunu daraltmasıyla ilişkilidir. Obezite, vital kapasitenin azalmasına, ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına ve akciğer ile göğüs duvarı hareketlerinin kısıtlanmasına yol açabilir. Bu sebeple, en yüksek OUAS sıklığı, obezitenin daha yaygın olduğu bölgelerde gözlemlenir

ve obezite seviyesinin artmasıyla birlikte OUAS insidansı da yükselmektedir[11]. Yaklaşık olarak, obstrüktif uyku apnesi (OUA) olan erişkinlerin %20'si obez değildir. Obez olmayan hastalarda OUA genellikle daha hafif seyirli ve daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak bu hastaların belirlenmesi büyük önem taşır çünkü bazı çalışmalarda obez olmayan OUA hastalarının hipertansiyon geliştirme riski, OUA'sı olmayan obez bireylere göre dört kat fazla olduğu, ayrıca obez olmayan OUA hastalarında erken ateroskleroz riskinin, OUA'sı olmayan obezlere kıyasla yaklaşık 2,7 kat daha yüksek olduğu ve sendromun şiddeti arttıkça bu risk de artış olduğu bildirilmektedir[13]. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) her yaşta gelişebilir, ancak insidansı yaşla birlikte artış gösterir. Sağlıklı yaşlı bireylerde gece boyunca gerçekleşen apne olaylarının sayısı genellikle orta yaşlılara göre daha yüksektir; bu sayı, yaklaşık 65 yaşından sonra bir denge noktasına ulaşır[11].

2.2.3. Etiyoloji ve Patofizyoloji: Obstrüktif Uyku Apne Patogenezine Fenotipik Yaklaşım

Anatomik yapılar (örneğin, retrognati, yumuşak damağın gevşemesi, makroglossi) ve obezite gibi etkenlerin yanı sıra, genetik yatkınlık, sigara, alkol kullanımı ve cinsiyet OUAS patogenezinde rol oynayabilmektedir[13]. Hastalığın mekanizması oldukça karmaşık olup, anatomik yatkınlığın tüm hastalarda (olguların yaklaşık %30'unda tek etken olarak) var olduğu, geri kalan %70'lik kesimde ise anatomik olmayan bir ya da daha fazla patofizyolojik faktörle birlikte görüldüğü bildirilmektedir. Bu çoklu etkenler, OUAS'ın farklı klinik fenotiplerle karşımıza çıkmasına yol açmaktadır[13]. OUAS'ın patogenezinde anatomik ve anatomik olmayan faktörlerin katılımına dayanarak, faringeal kritik kapanma basıncı (Pcrit, P), azalmış solunum uyarılma eşiği (uyarılma eşiği, A), artmış döngü kazancı (döngü kazancı, L) ve üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi (kas tepkisi, M) olarak özetlenebilecek bir PALM patogenez modeli önerilmiştir[2]. Çeşitli patofizyolojik faktörler, OUAS'ın patogenezine katkıda bulunmak için etkileşime girer Patogenezde önemli görülen ana unsurlar şu şekilde sıralanmaktadır:[13]

1. Anatomik Faktörler: Obezite, dar kraniyofasiyal yapı, yumuşak damağın gevşemesi, makroglossi vb.
2. Anatomik Olmayan Faktörler
 - A- Üst solunum yolu dilatör kaslarının nöromüsküler yetersizliği
 - B- Ventilatuvar kontrol istikrarsızlığı (Yüksek döngü kazancı / High loop gain)

C- Gece boyunca solunum uyarıları nedeniyle artan uyanma eğilimi ya da düşük uyanma eşiği (Low arousal threshold)

2.2.3.1. OUA İçin Anatomik Faktörler

Obezite: Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, yetişkin bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m² ve üzeri fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzeri ise obez olarak kabul edilmektedir[14].

Obez bireylerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkçıklarının birikimi artmakta ve bu durum, hava yolunda obstrüksiyon riskini yükseltmektedir[15]. Obstrüktif uyku apnesinin (OUA) görülme sıklığı, vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olan obez erkeklerde %40'a kadar çıkabilirken, VKİ'si 40 kg/m²'yi aşan şiddetli obez bireylerde %90'a ulaşabilmektedir[16]. Obezite önemli bir anatomik etken olsa da hastaları sınıflandırmak için vücut kitle indeksi (VKİ) her zaman yeterli olmamaktadır. Bunun nedeni, asıl belirleyici unsurun üst solunum yolundaki (üst hava yolunda) yağ birikimi olmasıdır. Bu birikim de karın bölgesindeki yağlanmayla ilişkilidir. Ayrıca karın bölgesindeki fazla yağlanma, akciğer hacmini azaltarak boyuna uzanan trakeal gerilme kuvvetlerinin ve farengeal duvar gerginliğinin düşmesine sebep olur[13].

Üst solunum yolu anatomisinin bozulması: Oldukça dar ve doğası gereği çökebi- len üst solunum yolu, yani 'bozulmuş üst solunum yolu anatomisi OUA'nın temel nedenidir. Çeşitli görüntüleme tekniklerini kullanan birden fazla çalışma, ortalama olarak, OUA'lı kişilerde faringeal solunum yolunun statik kesit alanının OUA'lı olmayanlara kıyasla daha küçük olduğunu tutarlı bir şekilde göstermektedir[17]. Bu nedenle, OUA tedavilerinin büyük bir kısmının anatomik sorunları düzeltmeye yönelik olması şaşırtıcı değildir (örneğin, CPAP, diş aparatları ve üst solunum yolu cerrahisi). Ancak, uyku sırasında hava yolu daralmasının en azından kısmen anatomik bir yatkınlıkla ilişkili olduğu kabul edilse de, üst solunum yolu anatomisindeki bozulmanın nedenleri ve bu bozulmanın derecesi OUA hastaları arasında önemli ölçüde farklılık gösterebilir[2]. Literatürde bu özellik genellikle "bozulmuş üst hava yolu anatomisi" olarak tanımlanmaktadır. Ancak, OUA uyanırken meydana gelmediğinden, yalnızca anatomik bir sorunla açıklanamayacağı düşünülmektedir. Gerçekten de, obezite ve belirli kraniyofasiyal özellikler faringeal hava yolunun daralmasına neden olarak OUA'ya yatkınlığı artırabilir. Ancak, üst hava yolunu çevreleyen anatomik yapılar hem uyanıklık hem de uyku sırasında büyük ölçüde sabit kalır. Bu nedenle, "anatomik olmayan faktörler" olarak adlandırılan diğer unsurların patogeneizde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir.

Üst hava yolu yapısı: Mandibula ve maksilla gibi üst hava yolunu çevreleyen kraniofasial yapıların boyutu ve şekli aynı zamanda faringeal hava yolunun kesit alanını da etkiler[18]. Küçük kraniofasial yapılar, özellikle Asyalı etnik kökene sahip bireylerde, OUA gelişiminde önemli bir anatomik faktör olarak rol oynayabilir[19]. Üst hava yolunun uzunluğundaki artış, hava yolu daralması veya çökmesine karşı artan bir duyarlılıkla ilişkilendirilmektedir. Bu bağlamda, OUA'lı bireylerde, özellikle erkeklerde, anatomik olarak daha uzun bir üst solunum yolu ve hiyoid kemiğinin daha aşağıda konumlanması yaygın olarak görülmektedir[20, 21]. Son olarak, faringeal hava yolunun viskoelastik özellikleri, şekli ve boyutu üzerinde etkili olabilir. Bu konu henüz yeterince araştırılmamış olsa da, son çalışmalar OUA'lı bireylerde dilin sertliğinin daha düşük olabileceğini göstermektedir[22]. Ancak, dinamik bir yapı olan üst hava yolunun uyanıklık sırasında statik ölçümlerle değerlendirilmesi, OUA'lı bireylerde uykuya bağlı gelişen sorunları anlamada çeşitli zorluklar ve sınırlamalar yaratmaktadır. Bu nedenle, aşağıda detaylandırıldığı gibi, uyku sırasında üst hava yolunun işlevsel anatomik bozulmasını daha doğru bir şekilde tahmin edebilmek için çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.

Uyku sırasında üst hava yolunun kapanabilirliği: Günümüzde, uyku sırasında üst hava yolunun fonksiyonel anatomik bozukluğunu değerlendirmede altın standart yöntem pasif kritik kapanma basıncı (Pcrit) tekniğidir. Bu yöntem, uyku esnasında ve CPAP tedavisi uygulanırken üst hava yolu dilatör kas aktivitesindeki azalmaları kullanarak üst hava yolunun mekanik özelliklerini analiz etmeye dayanır[23-25]. Terapötik CPAP uygulamaları, hava yolunun kısa süreli daralması durumunda (en fazla 5 nefes) faringeal dilatör kaslarının yalnızca minimal düzeyde devreye girdiği varsayımına dayanır. Bu sayede, pasif anatomik özelliklere bağlı olarak faringeal hava yolunun "kapanabilirliği" değerlendirilebilir.

Pcrit tekniği, katılımcının pozitif ve negatif basınçlar uygulayabilen modifiye bir CPAP cihazına bağlı maske takmasını gerektirir. Katılımcılar, gecenin büyük bölümünü, inspiratuvar hava akışı sınırlamasını ortadan kaldıran bir CPAP basıncı seviyesinde geçirir. Bu seviyede, özofageal veya epiglottik kateterle ölçülen solunum dürtüsü artsa bile inspiratuvar hava akışında belirgin bir artış gözlenmez. Bu durum, faringeal direncin uyanıklık seviyelerine benzer hale gelmesini sağlar. OUA'lı bireylerde bu terapötik CPAP seviyeleri belirgin şekilde daha yüksek olabilirken, OUA'sız bireylerde yaklaşık 4-5 cmH₂O civarındadır.

Deney sürecinde, CPAP basıncı belirli aralıklarla geçici olarak negatif basınca (maksimum 5 nefes süresince) düşürülerek, üst hava yolunun çökmesine neden olacak farklı hava

akışı sınırlama seviyeleri oluşturulur. Eğer uyanma gerçekleşmezse, bu koşullar altında üst hava yolunun kapandığı basınç değeri kritik kapanma basıncı (Pcrit) olarak adlandırılır[25, 26]. Pcrit, CPAP basıncındaki geçici düşüşü takiben ortaya çıkan hava akışı sınırlamasının belirli nefesler üzerindeki en yüksek inspiratuvar akış değerleri ile maske içindeki basınç arasındaki doğrusal regresyon analizi kullanılarak hesaplanır. Üst hava yolunun tamamen çöktüğü basınç noktası, Pcrit olarak adlandırılır.

Akciğer hacmi de üst hava yolunun çökebilirliği üzerinde bağımsız bir etkiye sahiptir[27]. Üst solunum yolunda ciddi anatomik bozuklukları olan bireylerde, hava yolu kapanması genellikle atmosfer basıncının üzerinde seyreden yüksek lüminal basınçlarda meydana gelir. Buna karşılık, normal veya avantajlı üst solunum yolu anatomisine sahip bireylerde, hava yolunun çökmesini sağlamak için -5 cmH₂O'nun altında bir negatif basınç gereklidir. Bu yapısal özellikler, bireyleri obstrüktif uyku apnesine (OUA) karşı doğal olarak koruyabilir.

Pcrit'i belirleyen statik kraniyofasiyal yapı ve yumuşak doku özelliklerinin yanı sıra, uyku sırasında üst solunum yolu çökebilirliğini etkileyen farklı dinamik faktörler de rol oynayabilir[28-30]. Özellikle sıvı tutulumunun belirgin olduğu durumlarda (örneğin, kalp ve böbrek yetmezliği), rostral sıvı kaymaları Pcrit'i artırma potansiyeline sahiptir. Gün içerisinde, yer çekiminin etkisiyle bacaklardaki intravasküler ve interstisyel boşluklarda sıvı birikimi meydana gelebilir. Gece boyunca yatar pozisyona geçildiğinde ise bu sıvı, vücudun üst bölgelerine, özellikle boyun çevresine yeniden dağıtılır. Bu durum, faringeal dokular üzerindeki basıncı artırarak üst solunum yolu çökebilirliğinin yükselmesine neden olabilir[31]. Ortalama olarak, OUA olan bireylerde, OUA'sız bireylere kıyasla daha yüksek bir Pcrit değeri bulunur[2]. Ancak, OUA'lı ve OUA'sız bireyler arasında belirgin bir değişkenlik ve örtüşme söz konusudur. Gerçekten de, OUA'lı bireylerde Pcrit değeri yaklaşık -5 ila +5 cmH₂O veya daha yüksek seviyelerde değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle, bazı OUA'lı bireylerde ciddi anatomik bozukluk gözlenirken (Pcrit > +2 cmH₂O), bazılarında orta düzeyde anatomik bozukluk (Pcrit -2 ila +2 cmH₂O arasında) ve diğerlerinde ise yalnızca hafif anatomik bozukluk (Pcrit < -2 cmH₂O) bulunur. Hafif anatomik bozukluğu olan bireyler, OUA'sı olmayan birçok kişiyle benzer Pcrit değerlerine sahip olabilir[2, 32]. Buna göre, apne/hipopne indeksi (AHI) ile ölçülen OUA şiddeti ile Pcrit arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Yani, Pcrit değeri arttıkça OUA şiddeti de artma eğilimindedir. Ancak, belirli bir anatomik yatkınlık seviyesine sahip bireyler arasında AHI'de önemli farklılıklar görülebilir. Bu durum, OUA'nın yalnızca anatomik faktörlere bağlı olmadığını ve diğer fizyolojik

ve nöromüsküler mekanizmaların da hastalığın şiddetini etkileyebileceğini göstermektedir[2, 32-34]. Bu nedenle, uyku sırasında hava yolunun kapanıp kapanmayacağını ve kapanma gerçekleşiyorsa bunun ne sıklıkla meydana geleceğini belirleyen yalnızca anatomik faktörler değildir. Birçok bireyde, bu süreci etkileyen ek fizyolojik ve nöromüsküler mekanizmalar da devreye girer. Bu mekanizmalar, OUA fenotipini belirleyen anatomik olmayan çeşitli özellikleri içerebilir ve bireyler arasındaki hastalık şiddetindeki farklılıkları açıklamada önemli rol oynayabilir.

2.2.3.2. OUA İçin Anatomik Olmayan Faktörler

Obstrüktif uyku apnesine (OUA) katkıda bulunan anatomik olmayan fenotiplerin rolü, son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Anatomik olmayan özellikler, OUA'lı tüm hastaların yaklaşık %70'inde mevcuttur. Üst solunum yolunda belirli bir düzeyde daralma mevcut olduğunda, aşağıda belirtilen anatomik olmayan faktörlerden bir veya daha fazlasındaki bozulma, OUA gelişimine ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, bu durumun tersi de geçerlidir; yani, elverişli anatomik olmayan fenotiplere sahip bireyler, anatomik olarak daha hassas bir üst solunum yolu yapısına sahip olsalar bile OUA gelişiminden korunabilirler.

Bu bağlamda, anatomik olmayan fenotipler OUA için potansiyel terapötik hedefler olarak öne çıkmaktadır. Aşağıda, bu fenotiplerin her biriyle ilgili güncel bilgiler ve kavramsal çerçeve özetlenmiştir.

Üst Solunum Yolu Dilatör Kas Kontrolü ve İşlevi: İnsan faringeal hava yolu, kemiksi sert bir destek yapısına sahip değildir. Bu nedenle, üst solunum yolu açıklığı büyük ölçüde çevresindeki kasların aktivitesine bağlıdır. Üst solunum yolunun esnek bir yapıya sahip olması, kaslar tarafından kontrol edilmesini gerektirir ve bu özellik, solunumun yanı sıra konuşma ve yutma gibi çok işlevli görevlerin yerine getirilmesi için kritik öneme sahiptir.

OUA gelişiminde faringeal dilatör kaslarının rolünü anlamak için üç temel kavram önemlidir: sinirsel kontrol, kas tepkisi ve kas etkinliği. Bu kavramların her biri, OUA'nın mekanizmalarını anlamada kilit noktalardır ve aşağıda özetlenmiştir.

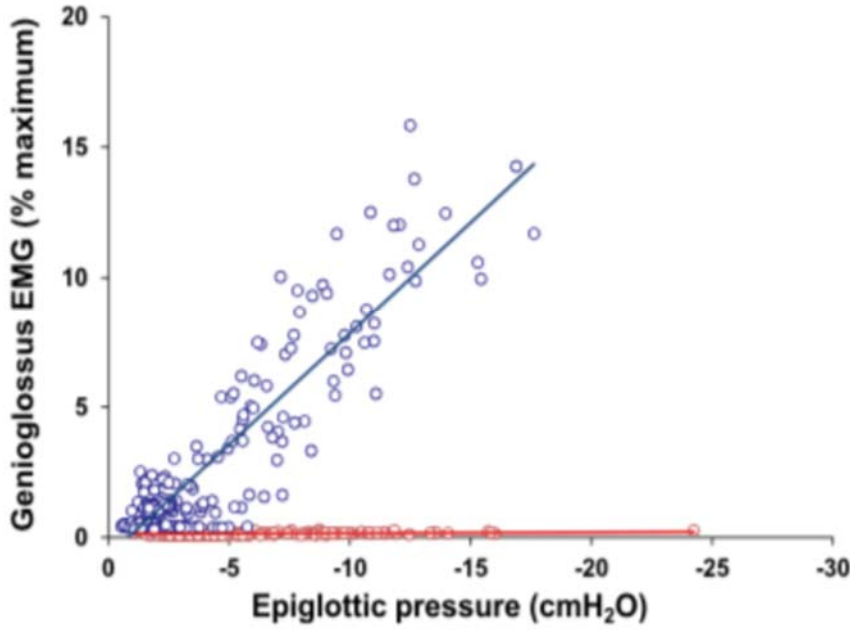
Sinirsel kontrol: Faringeal kaslar, konumları ve birden fazla işlev üstlenmeleri nedeniyle, sinirsel kontrol açısından vücuttaki diğer kaslara kıyasla çok daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Üst solunum yolunun en büyük dilatör kası olan genioglossus, dilin tabanında yer alır ve sessiz solunum sırasında altı farklı aktivasyon modeli gösterebilir.

Bu çeşitlilik, kasın solunum, konuşma ve yutma gibi işlevlere uyum sağlamasını mümkün kılar ve üst solunum yolunun açık kalmasını destekler[35]. Bu yelpaze şeklindeki kas, beyin sapındaki patern üreten nöronlardan sinirsel uyarılar alır, üst solunum yolundaki basınca duyarlı mekanoreseptörlerden refleks girdisi alır ve CO₂ artışı ile hipoksiye bağlı olarak kimyasal uyarılarla aktive edilir. Bu çeşitli uyarıların toplam etkisi, genioglossus kasının inspirasyon sırasında ekspirasyona kıyasla daha fazla aktive olmasına (fazik aktivite) neden olur.

Bu aktivasyon modeli, inspirasyon sırasında oluşan emme basınçlarının üst solunum yolunu daraltmasını önlemeye yardımcı olur. Ayrıca, hipoglossal motor nöronlardan gelen sinirsel uyarılar, solunumla ilişkili sinyaller de dahil olmak üzere, dilin iç kaslarına kadar uzanır ve üst solunum yolunun stabilitesini destekler[36]. Bu kaslar ayrıca hava yolu açıklığına da katkıda bulunabilir[37]. Hem genioglossus hem de tensor palatini kasları, uyanıklık sırasında üst solunum yoluna uygulanan ani ve yüksek emme basınçlarına karşı koymak için kısa gecikmeli refleks uyarımı gösterir. Bu refleks aktivasyon, hava yolu çökmesini önlemeye yardımcı olarak solunumun devamlılığını ve üst solunum yolunun açıklığını korur[38]. Genioglossus ve tensor palatini kaslarına iletilen sinirsel uyarılar, uyku-uyanıklık sistemi tarafından güçlü bir şekilde etkilenir. Gerçekten de, uyku sırasında faringeal reflekslerde ve nöral kontrolde önemli değişiklikler meydana gelir. Bu değişiklikler, üst solunum yolu kaslarının aktivitesinin azalmasına neden olarak, özellikle OUA'ya yatkın bireylerde hava yolu çökebilirliğini artırabilir[23, 24, 39, 40]. Ancak, bu süreci yöneten mekanizmalar, başlangıçta düşünüldüğü gibi sadece uyku sırasında refleks uyarımının kaybıyla açıklanamayacak kadar karmaşıktır. Uykuya geçişle birlikte, faringeal kas aktivitesinde hızlı bir azalma meydana gelir. Bu durum, üst solunum yolunun stabilitesini etkileyerek hava yolu çökebilirliğini artırabilir[39, 41, 42]. Zamanla, solunumsal uyarılar (örneğin, CO₂ artışı ve faringeal basınç dalgalanmalarının yükselmesi) birikerek, stabil non-REM uykusu sırasında genioglossus kas aktivitesinin kademeli olarak artmasına neden olur. Bu süreç, üst solunum yolunun açıklığını korumaya yönelik bir mekanizma olarak işlev görür[43]. Ancak, CPAP ile üst solunum yolu direnci en aza indirildiğinde, uyku evrelerine bağlı olarak genioglossus kas aktivitesinde belirgin değişiklikler gözlemlenir. Bu durumda, kas aktivitesi yavaş dalga uykusundan (SWS) N2 evresine ve REM uykusuna geçtikçe kademeli olarak azalır. Bu durum, üst solunum yolu kas kontrolünün uyku evreleriyle nasıl değiştiğini ve özellikle

REM uykusunda hava yolu çökebilirliğinin neden daha belirgin olduğunu göstermektedir[23, 24]. Buna karşılık, tensor palatini kasının aktivitesi uyku başlangıcında belirgin şekilde azalır, ancak bu koşullar altında uyku evreleri boyunca nispeten sabit kalır[24]. Bu nedenle, farengeal kas aktivitesindeki bu değişiklikler, OUA'nın gelişiminde sıkça vurgulanan, uykuya bağlı sinirsel uyarının azalması ile farengeal anatomideki bozulmaların etkileşimi kavramıyla uyumludur. Ancak, OUA'da meydana gelen solunumsal olaylar sırasında farengeal basınç değişiklikleri ve kan gazı dengesizlikleri, farengeal dilatör kasları uyarabilen önemli faktörlerdir. Bu nedenle, üst hava yolu refleksleri ve sinirsel kontrol mekanizmalarındaki uykuya bağlı değişiklikler, OUA'nın yalnızca bir yönünü oluşturmaktadır. Gerçekten de, bu değişiklikler bazı hastalarda ve gecenin belirli dönemlerinde OUA gelişimine katkıda bulunabilirken, diğer zamanlarda etkileri sınırlı olabilir[44].

Kas tepkisi: Uyku başlangıcı ve uyku evrelerine bağlı olarak sinirsel uyarı ve kontrol değişse de, farengeal kaslar, solunumsal uyarılarla (örneğin, CO₂ artışı ve farengeal basınç değişiklikleri) karşılaştığında aktivitelerini artırma yeteneğine sahiptir. Bu durum kas yanıt verebilirliği olarak adlandırılır. Ancak, uyku sırasında havayolu daralmasıyla birlikte ortaya çıkan solunumsal uyarılara karşı sinirsel uyarının ne ölçüde arttığı bireyler arasında değişkenlik gösterebilir. Farengeal kas yanıt verebilirliği, havayolu daralması veya kapanması sırasında, en düşük farengeal basınç ile üst solunum yolu kaslarının elektromiyografik (EMG) aktivitesi arasındaki ilişkiyi nefes bazında analiz ederek değerlendirilebilir[44].



Şekil 2. 1. Genioglossus kası tepkisinin hesaplanması:

Tepe genioglossus elektromiyografik (EMG) aktivitesi, üst solunum yolu ve solunum fenotipleme yapılan bir gece boyunca tüm uyarılma ve iz içermeyen nefesler için (her nokta bir nefesi temsil eder) karşılık gelen en düşük epiglottik basınca karşı çizilir.

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) olan bireylerin üçte birinden fazlası, uyku sırasında havayolu daralmasına maruz kaldığında (örn. deneysel olarak oluşturulan apneler ve hipopneler), uyanmadan önce genioglossus kasının elektromiyografik (EMG) aktivitesini artırmaz veya yalnızca çok az bir artış gösterir (<-cmH₂O başına maksimum EMG'nin %0.1'inden az)[2]. Bu nedenle, farengal kaslar sinirsel uyarı açısından uygun bir koruyucu yanıt oluşturamaz (zayıf kas yanıt verebilirliği). Bu durum, havayolu daralmasını algılayamamaktan, motor kontrol sorunundan veya her iki faktörün birleşiminden kaynaklanabilir[45].

Kas etkinliği: Kas etkinliği, üst solunum yolu kaslarının aldığı sinirsel uyarıyı havayolunu genişleterek hava akışını artırmaya dönüştürebilme yeteneğini ifade eder. Bu mekanizma, havayolunun hipopne veya apne ile karşılaştığı durumlarda devreye girer. Obstrüktif uyku apnesi (OUA) olan bireylerde, uyku sırasında havayolu daralmasına karşı sinirsel uyarının yetersiz artış göstermesi zayıf kas yanıt verebilirliği olarak tanımlanır ve bu bireylerde genellikle kas etkinliği de düşüktür.

Ancak, OUA'lı bazı bireylerde havayolu daraldığında farengal kas aktivitesinde belirgin artış gözlemlenebilir (iyi kas yanıt verebilirliği). Hatta bu aktivite, uyanıklık

sırasında oluşan seviyeleri aşabilecek düzeye ulaşabilir. Buna rağmen, bu bireylerde artan kas aktivitesi etkili bir farengeal dilatasyon sağlamaz ve hava akışında anlamlı bir artış gerçekleşmez, yani kas etkinliği yetersizdir.

Bazı durumlarda negatif efor bağımlılığı gelişebilir. Bu durumda, artan negatif intratorasik basınca yanıt olarak havayolu çapı daralır ve hava akışı artmak yerine azalır. Bu durum inspiyum sırasında veya inspiyum-ekspiryum arasında meydana gelebilir. Ancak, üst solunum yolu kas aktivitesinin OUA'daki negatif efor bağımlılığı üzerindeki potansiyel etkisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır[46].

Üst solunum yolu kaslarının dilatasyon hareketi veya kas etkinliği, doğrudan gör-selleştirme yöntemiyle değerlendirilebilir. Bu, havayoluna yerleştirilen bir endoskop ile gerçekleştirilebileceği gibi, yenilikçi MR görüntüleme teknikleri kullanılarak da ince-lenebilir[47]. Ayrıca, havayolu kademeli olarak daraltılarak (CPAP basıncının aşamalı olarak azaltılmasıyla) ve pasif ile aktif durumdaki yanıtlar karşılaştırılarak, hava akımı veya dakika ventilasyonundaki değişimler ölçülerek dolaylı olarak da incelenebilir[48, 49].

Uyku sırasında kas fonksiyonundaki bozulmalardan sorumlu farklı mekanizma-ların anlaşılması ve bu mekanizmaların hasta bazında katkılarının belirlenmesi, bu fe-notipe yönelik yeni ve etkili tedavilerin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

Dil kaslarının kas hidrostatı olarak işlev gördüğü kavramı ve uykuya bağlı sinir-sel uyarı farklılıklarının farengeal kaslar üzerindeki etkilerine dair bilgi artışı, bu alanda ilerleme sağlanmasına yardımcı olabilir[50, 51]. Dotan ve çalışma arkadaşları tarafın-dan yapılan son insan araştırmaları, uyku sırasında farengeal kaslara iletilen sinirsel uyarının farklılıklarını ortaya koymuştur. Bu tür çalışmalar, gelecekte OUA tedavisine yönelik daha hedefe yönelik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu çer-çeve, son dönemde kullanılmaya başlanan hipoglossal sinir stimülasyonu tedavisinin hem fazık hem de tonik formlarının optimize edilmesi açısından da önemli bir yol gös-terici olabilir[50, 52, 53].

Solunum Kontrolü (Döngü Kazancı): Uyku sırasında nefes almanın ana itici gücü CO₂'dir. Uyku sırasında CO₂'deki dalgalanmalar hava yolu daralması veya korteks uyarılmasıyla meydana gelir. Bir bireyin CO₂'deki bu dalgalanmalara verdiği tepki, obstrüktif ve santral uyku apnesinin patogeneğinde önemlidir[54]. Özellikle, dengesiz veya aşırı duyarlı bir solunum kontrol sistemi (yüksek loop gain), hem obstrüktif hem

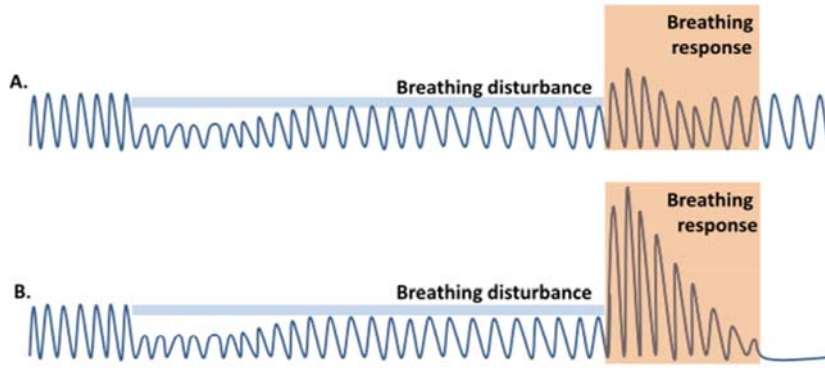
de santral uyku apnesinde görülen solunum dalgalanmalarına neden olabilir ve bu durum apne oluşumuna katkıda bulunabilir[2, 49, 54, 55]. Ventilatör kontrol sisteminin duyarlılığı, ventilasyon kontrol geri bildirim döngüsünün kazancı (döngü kazancı) olarak ölçülebilir[56]. Döngü kazancının (loop gain) temel bileşenleri; solunum sistemi özellikleri (yani, CO₂'nin depolandığı akciğerler, kan ve vücut dokuları), dolaşım gecikmesi (CO₂ değişikliklerinin kalp ve atardamarlardaki mevcut kan ile karışarak kemoreseptörler tarafından algılanmasına kadar geçen süre) ve kontrolör kazancı (kemoreseptörlerin CO₂ değişimlerine duyarlılığı) olarak tanımlanabilir.

Bu bileşenlerde değişikliklere yol açan durumlar, döngü kazancının artmasına neden olabilir. Örneğin, kalp yetmezliği, kontrolör kazancını artırarak solunum kontrol sisteminin dengesini bozabilir.

Uyku sırasında döngü kazancını ölçmek amacıyla çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Döngü kazancı, solunumsal bir bozulmaya karşı oluşan solunum yanıtının oranı olarak tanımlanmaktadır[3, 49, 57, 58].

Yüksek döngü kazancı oranı, dengesiz bir solunum kontrol sistemine işaret eder ve solunumda dalgalanmalar yaşanma olasılığını artırır. Bu bireylerde, CO₂'deki küçük değişimlere karşı aşırı solunumsal yanıt oluşur ve sistem gereğinden fazla tepki verir (aşırı telafi mekanizması devreye girer).

Buna karşılık, düşük döngü kazancı, daha stabil bir solunum kontrol sistemini ifade eder. Bu bireyler, solunumda meydana gelen bozulmalara karşı daha dengeli bir solunumsal yanıt verir ve homeostatik dengeyi hızla yeniden sağlar. Ancak, döngü kazancının aşırı düşük olması, bazı bireylerde kalıcı hipoventilasyona ve ciddi kan gazı bozukluklarına yol açabilir. Örneğin, obezite-hipoventilasyon sendromu olan bireylerde bu durum daha belirgin hale gelebilir. Yüksek ve düşük döngü kazancının şematik temsili Şekil 2.2.'de gösterilmektedir.



Şekil 2. 2. Düşük (A) ve yüksek döngü kazanımının (B) şematik gösterimleri.

Bu örneklerde solunum ilk 7 nefes boyunca stabildir (örn., sürekli pozitif hava yolu basıncı [CPAP] terapisinde olan obstrüktif uyku apnesi olan bir hasta, gerekli terapötik seviyede). Daha sonra solunumda bir kesinti meydana gelir (örn., yaklaşık 3 dakika boyunca CPAP'ta geçici bir azalma). Bu, üst hava yolu daraldığı için solunumda hızlı bir azalmaya neden olur (hafif bir hipopneye benzer). Zamanla, CO₂ ve negatif faringeal basınç (solunum dürtüsü) artar ve bu örneklerde, yeni bir sabit duruma ulaşılan kadar (mavi gölgelendirmede gösterildiği gibi terapötik CPAP'ta elde edilen seviyenin biraz altında) üst hava yolu dilatör kasları tarafından kısmi kompanzasyon nedeniyle solunumda bir miktar iyileşme olur.

Yüksek döngü kazancı, OUA'ya çeşitli mekanizmalar aracılığıyla katkıda bulunabilir. İlk olarak, bazı kişilerin negatif efor bağımlılığı yaşadığı (üst hava yolu çöküşüne neden olan solunum dürtüsünde artışlar) göz önüne alındığında, yüksek döngü kazancı, CO₂'deki küçük artışlara yanıt olarak hızlı, büyük negatif inspiratuar basınçlara neden olabilir ki bu da faringeal hava yolunu etkili bir şekilde 'emerek' kapatır. İkinci olarak, solunum pompası kaslarına benzer şekilde, üst hava yolu kasları desen oluşturan nöronlardan girdi alır. Bu nedenle, uykudan uyanmayı izleyen yüksek döngü kazanımı nedeniyle solunum uyarılarındaki salınımlar, düşük ventilasyon uyarısının sonraki dönemlerini üretebilir. Solunum pompası kaslarına olan uyarımın azalmasına ek olarak, faringeal dilatör kas aktivitesi de azalabilir. Üst hava yolu kaslarına olan uyarı kritik derecede düşük seviyelere düşerse veya pompaya olan uyarı ile faringeal dilatörlere olan uyarı arasında bir uyumsuzluk varsa, hava yolu daralması/kapanması meydana gelebilir[56].

Ağır obstrüktif uyku apnesi hastalarında, solunum dalgalanmalarını tetiklemek için orantılı destekli ventilatör kullanılarak yapılan çalışmalar, bu bireylerin daha hafif OUA'sı olan hastalara kıyasla daha yüksek döngü kazancına sahip olduğunu göstermiş-

tir[57]. Genel olarak, OUA hastalarının üçte birinden fazlası, sabit durum koşulları altında CPAP'ta üç dakikalık bir azalma yoluyla indüklenen dakika ventilasyonunda yalnızca 1 L/dakikalık bir azalmaya yanıt olarak dakika ventilasyonunda 5 L/dakikadan fazla bir artış olarak tanımlanan yüksek döngü kazancına sahiptir[2]. Farengal kas fonksiyon bozukluğu fenotipine benzer şekilde, yüksek döngü kazancı, üst solunum yolu anatomisinde hafif-orta derecede yapısal bozukluğu olan bireylerde OUA'nın patogeneğinde önemli bir belirleyici faktör olabilir[2, 59].

Uyanma Eşiği (Arousal Threshold): Solunum uyarılma eşiğinin OUA patogeneindeki rolü ve tedavi üzerindeki etkileri yakın zamanda ayrıntılı olarak incelenmiştir. OUA'lı hastalarda ArTH -15 cmH₂O olarak bildirilmektedir -15 den daha az negatif değerler düşük ArTH olarak ve -15 den daha fazla negatif değerler ise yüksek ArTH olarak bulunmuştur. ArTH ölçümünün standart polisomnografi protokollerinde yer almaması ve invaziv teknikler gerektirmesi, bu parametrenin klinik kullanımı açısından önemli bir sınırlılıktır. Bu nedenle, ArTH'nin dolaylı göstergeleri üzerinden değerlendirme yapılması, daha pratik ve erişilebilir bir alternatif sunabilir. Edwards AE ve ark. Tarafından düşük ArTh i doğru bir şekilde tahmin etmek için PSG parametreleri kullanılarak bir skorlama, sistemi geliştirildi: bu çalışmada hastalara epiglottik basınç kateteri yerleştirilerek ölçülen ArTh değeri bu yöntemle %80,4 duyarlılık ve %88,0 özgüllükle düşük ArTH'li katılımcıların %84,1'inin doğru bir şekilde tahmin etti (pozitif öngörü değeri, %87; negatif öngörü değeri, %81). Ayrıca, düşük ArTH'yi tahmin etmek için tek başına bireysel parametrelerin kullanılmasıyla karşılaştırıldığında, üç parametrelilik (AHI, endüyük saturasyon değeri ve hipopne frekansı) puanlama en iyi duyarlılığı ve özgüllüğü sağladığı bildirilmiştir. "Birini dışarıda bırak" çapraz doğrulama analizinin kullanımı, bu klinik aracın mükemmel öngörü gücünü doğruladı (duyarlılık, %82,2; özgüllük, %84,0)[6].

Uyku sırasında meydana gelen arousal (uyku bölünmesi) ile aniden yeniden ortaya çıkan uyanıklık, inspiratuvar üst solunum yolu motonöronlarının hızla devreye girmesine yol açar. Solunumun tıkanıdığı durumlarda, üst solunum yolu dilatör kaslarının hızlı etkinleşmesi, hava yolunun çabucak yeniden açılmasını sağlar. Hava yolu tekrar açıldıktan sonra, "arousal'a bağlı ventilatuvar yanıt" olarak adlandırılan belirgin bir hava akımı artışı gözlenir. Bu yanıt, tıkaçıcı solunum olayları sırasında biriken fazla karbondioksidin uzaklaştırılmasını ve kandaki oksijen düzeyinin hızla eski haline dön-

mesini sağlar. Kısa süreli hava akımı kesintileri sırasında ise inspiratuvar motonöronlarda refleks inhibisyon oluşabilir. Böylece, solunum çabasındaki ani artışlar belli ölçüde sınırlanmış olur. Ayrıca, kısa süreli uyanmaların, obstrüktif solunum olaylarında artan solunum yükünü hızla hafifleterek faydalı bir işlev görebileceği de düşünülmektedir[5]. Ancak Younes ve meslektaşlarının çalışmalarına dayanarak, artık solunum olayının sonunda hava akışının yeniden sağlanması için kortikal uyarılmaların gerekli olmadığı ve birçok durumda uyarılmaların OUA'da meydana gelen döngüsel solunum modellerini sürdürmesi muhtemeldir[5, 60, 61]. Genel olarak, OUA'lı yetişkinlerde solunum olaylarının %75'i kadarı, bir uyarılma olmadan sonlanabilir veya uyarılma, hava yolu yeniden açıldıktan sonra meydana gelebilir. Bu gözlemler, uyarılmanın hava yolunun açılmasına ikincil olduğunu göstermektedir[5, 61].

Obstrüktif solunum olayları esnasında oksijen seviyeleri düşerken, karbondioksit seviyeleri yükselir. Bu durum, solunum çabasının (negatif intratorasik basınç) artmasına yol açar[5]. Uyanma eşiği aşıldığında ise, uyku esnasında kortikal bir uyanma meydana gelir[5]. Ancak, uyanma ile ilişkilendirilen bu anlık faydalı etkilerin yanında, ikincil kararsızlaştırıcı etkiler de gelişebilir. Bu olumsuz etkiler; uyku sürekliliğinin bozulması, daha derin ve stabil uykunun engellenmesi, karbondioksit seviyelerindeki aşırı düşüşler gibi durumları içerir. Genel anlamda, ikincil kararsızlaştırıcı etkiler devam etse de, anlık faydalı etkiler, obeziteye bağlı hipovekilasyon sendromu (OHS) olan hastalarda oldukça önemli bir rol oynar. Diğer taraftan, düşük bir uyanma eşiğine sahip obstrüktif uyku apnesi hastalarında, uyanmanın ikincil kararsızlaştırıcı etkileri, faydalı etkilerden daha fazla olabilir. Uyanma ile bağlantılı fizyolojik değişikliklerin şiddeti, uyku apnesi hastaları arasında büyük farklılıklar gösterebilir ve çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenle, uyanma sürecinin faydalı ve kararsızlaştırıcı etkilerinin dengesi de hastadan hastaya farklılık gösterebilir[5].

Son yıllarda yapılan çeşitli araştırmalar, OUAS'da düşük solunum uyanma eşiğinin önemli bir alt fenotip olabileceğini göstermektedir. Uyku sırasında solunum bozukluğu yaşadıklarında kolaylıkla uyanma eğilimi "düşük arousal eşiği" olarak tanımlanır. Kişiden kişiye değişmekle birlikte, çalışmalar OUAS hastalarının en az üçte birinde solunum uyanma eşiğinin azalmış olduğunu bildirmektedir[11]. Solunum olayları sırasında uyanma için uyaran muhtemelen negatif intratorasik basınçtır ve uyarılmayı önceleyen en düşük özofagial veya epiglottik basıncı olarak ölçülür. Son bulgular, uyarılma eşiğinin, önemli bir oranda düşük uyarılma eşiği (0 ile -15 cmH₂O arasında) ve

çok daha negatif değerlere sahip diğer hastalar arasında önemli ölçüde değiştiğini göstermektedir]. Benzer şekilde, mevcut yetişkin uyarılma eşiği literatürü öncelikli olarak şiddetli OUA'lı hastaları içerirken, solunum uyarılarına kortikal uyarılmayı ortaya çıkarmak için gereken negatif epiglottik veya özofagus basıncı derecesi -8 ila -147 cm H₂O arasında değişmektedir[5].Tekrarlayan şekilde -10 cm H₂O'da uyanan bir OUA hastasının, çok negatif basınçlarda uyanan bir başka hastayla karşılaştırıldığında, uyarılmanın patofizyolojik katkısı ve sonuçları oldukça farklı olacaktır. Çok kolay uyanma (düşük uyarılma eşiği) tekrarlayan solunum olaylarına katkıda bulunabilir. Bazı Bazı yatıştırıcı ilaçlar uyarılma eşiğini artırır ve düşük uyarılma eşiği olan OUA'lı hastalarda solunum stabilitesini artırabilir [8]. Öte yandan, oldukça yüksek bir uyarılma eşiği, daha şiddetli hipoksemi ve onun eşlik eden sonuçlarına katkıda bulunabilir. Sonuçta, bu heterojen bozukluğu daha iyi anlamak için, anahtar anatomik ve diğer anatomik olmayan fenotipik özelliklerle birlikte uyarılma eşiğinin hasta bazında değerlendirilmesi gerekir. OUA'nın patofizyolojik heterojenliği karmaşık olsa da, bu gözlenen heterojenlik. Bu nedenle uyarılma eşiğini manipüle etmeye yönelik stratejiler bazı hastalar için (düşük eşik değerine sahip olanlar) yararlı olabilirken, diğerleri için (yüksek eşik değerine sahip olanlar) potansiyel olarak zararlı olabilir[2].

Arousal mekanizması, OUAS patofizyolojisinde çift yönlü bir rol oynamaktadır. Bir yandan, solunum olayı sonunda uykudan uyanma, farenks açıklığını yeniden sağlamak için koruyucu bir mekanizma işlevi görür. Bu sayede hasta, arousal sırasında normal solunuma geri dönerek nöromüsküler ve solunum kompanzasyon mekanizmaları sayesinde hava yolu tıkanıklığını giderebilir.

Obstrüktif solunum sırasında, oksijen seviyeleri azalırken karbondioksit seviyeleri artar. Bu, solunum çabasının (negatif intratorasik basınç) artmasına neden olur. Eğer arousal eşiği (uyanma eşiği) aşılsa, uyku sırasında bir kortikal uyanma meydana gelir. Bu erken sonlanma, ilişkili hipoksemiye azaltabilir, ancak sonraki solunum olaylarının sıklığını arttırabilir. Birkaç mekanizma aracılığıyla bu etki meydana gelir[5].

Bireysel olayların süresinin kısılması, arousalların saatlik olay sayısını arttırmasına yol açar: Çoğu hastada, olay süresi 15 saniyeden kısadır ve bu olaylar minimal hipoksemi ile ilişkilidir (örneğin, nabız oksimetresiyle ölçülen arteriyel oksijen saturasyonunda %3-6 civarında bir azalma). Eğer bu hastalarda uyanma meydana gelmezse, olay süresi uzar, apne/hipopne indeksi (AHI) azalır, ancak oksijen satürasyonu (SpO₂) düşüşü biraz daha yüksek olabilir. Kardiyovasküler risk açısından daha önemli

olanın, olay sayısı mı yoksa hipoksemi aralığında SpO₂'deki azalma mı olduğu hala net değildir. Ancak, uyanmalarla birlikte daha kısa süreli olaylar, uyku parçalanmasının artmasına ve uyanma indeksinin yükselmesine neden olur. Uyku parçalanması, yalnızca obstrüktif uyku apnesi (OUA) olmadan da birçok olumsuz sonuca yol açabilir. Bu olumsuz etkiler arasında aşırı uyku hali, azalmış psikomotor performans, hormon seviyelerindeki değişiklikler, olumsuz ruh hali ve artan sinirlilik yer alır. Örneğin, dakikada 60 uyanma sıklığı (yaklaşık 70 AHI ile) toplam uyku yoksunluğu kadar, uyku latansı, dikkat ve performans üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir.

Sık sık uyanmalar, derin uykuya geçişi engeller: Derin uyku aşamasında, OUA gelişme eğilimi belirgin şekilde azalır.

Uyanmaların ventilasyon stabilitesi üzerinde etkisi vardır: Tekrarlayan obstrüktif olaylar, solunum yolunun açılmasına karşı gelişen aşırı ventilasyonun etkisiyle kararsız bir ventilatör kontrolünün göstergesidir. Uyanmalar, bu aşırı ventilasyondan daha büyük bir etkiye yol açabilir. Bununla birlikte, bazı sinirsel bellek fenomenleri (örneğin kısa süreli güçlenme ve uzun süreli kolaylaştırma) bu kararsızlaştırıcı etkiyi hafifletebilir. Bu bellek fenomenleri, uyarıcılar kaybolduktan sonra bile solunum yolu açıklığını korumak için dilatör kas aktivitesinde devamlı artışa yol açarak, sonraki bir solunum olayının gelişmesini engeller. Uyanmaların, bu bellek fenomenlerini teşvik edip etmediği henüz netleşmemiştir. Ancak, bazı teoriler ve deneysel kanıtlar, uyanmaların ventilatör aşırı tepkisini artırabileceğini göstermektedir[5].

OUA'nın patogeneziindeki ve tezahürlerindeki heterojenlik, hassas bir tıp yaklaşımına göre tedaviyi bireye göre uyarılama fırsatını sunabilir[2, 62, 63].

2.2.4. Risk Faktörleri

Obezite; Özellikle santral tipte yağlanma OUA'ya yatkınlık oluşturan en önemli risk faktörüdür. OUA ile obezite arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır[64].

Boyun çevresi; Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm (17 inç), kadınlarda ise 38 cm (15 inç) üzerinde olması, OUAS için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir[64].

Erkek cinsiyet; Erkek cinsiyet, OUAS için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir; erkeklerde hastalığın prevalansı kadınlara göre daha fazladır ve erkek/kadın oranı yaklaşık 1,5:1 civarındadır. Bu cinsiyet farkının kesin nedenleri tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Menopoz sonrası dönemde ise kadınlarda OUAS sıklığı artar;

bu artışın, vücut yağının üst vücutta birikmesinin etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, menopoz ile birlikte progesteron ve östrojen gibi hormonların koruyucu etkilerinin azalması da bu durumu tetikleyebilir[11].

Yaş; OUAS'ın görülme sıklığı 40-65 yaş aralığında artış göstermekte, ancak 65 yaş sonrasında azalma eğilimi göstermektedir. Bu durumun kesin nedeni bilinmemekle birlikte; yaşlanmayla birlikte değişen vücut yağ dağılımı, solunum kontrol mekanizmalarında meydana gelen değişiklikler, doku elastikiyetinin azalması, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlardaki yaşa bağlı gerilemelerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca ileri yaşlarda sık görülen komorbid hastalıkların, üst havayolu tıkanıklığına yatkınlığı artırabileceği öne sürülmektedir[65].

Akromegali; Akromegali hastalarında makroglossi (büyük dil) nedeniyle OUA gelişebildiği gibi, değişmiş solunum kontrolü sebebiyle santral uyku apnesi de görülebilir[64].

Diğer; Üst solunum yolu kaslarını (özellikle genioglossus kasını) etkileyebilen nöropati veya miyopati, kraniyofasiyal anatomi (özellikle Asya popülasyonunda), aile öyküsü, sigara kullanımı ve burun tıkanıklığı gibi diğer risk faktörleri.

Tablo 2. 2. OUAS Risk Faktörleri

1.Yaş
2.Cinsiyet
3.Obezite
4.Irk
5.Boyun çapı
6.Sigara, alkol, sedatif kullanımı
7.Genetik faktörler
8.İlişkili hastalıklar
9.Üst hava yolu anatomisini daraltan bozukluklar
10.Bazı endokrin bozukluklar

2.2.5. Tanı Yöntemleri

2.2.5.1. Klinik Özellikler

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) tanısı, genellikle üç farklı bağlamda alınan uyku öyküsü ile başlar: Birincisi, rutin sağlık değerlendirmesi sırasında; ikincisi, obstrüktif uyku apnesi belirtilerinin değerlendirilmesi kapsamında; üçüncüsü ise OUA açısından yüksek risk taşıyan hastaların kapsamlı değerlendirilmesi sırasında. OUA açısından yüksek risk grubunda obez bireyler, konjestif kalp yetmezliği olanlar, atriyal fibrilasyon hastaları, tedaviye dirençli hipertansiyonu bulunanlar, tip 2 diyabet hastaları, inme öyküsü olanlar, gece ritim bozuklukları yaşayanlar, pulmoner hipertansiyonu bulunanlar, ticari kamyon şoförleri gibi yüksek riskli sürücüler ve bariatrik cerrahi değerlendirmesi yapılan hastalar yer almaktadır[66].

Semptomlar; OUAS'ın üç ana semptomu horlama, gündüz uyku hali ve gece tanıklı apnedir[9].

OUA şüphesi olan bir hastada kapsamlı bir uyku öyküsü, horlama, tanık olunan apne atakları, nefes darlığı/boğulma hissi ile uyanma, başka faktörlerle açıklanamayan aşırı uykululuk gibi belirtilerin değerlendirilmesini içermelidir. Bu değerlendirme sırasında, gündüz uykululuk şiddetinin Epworth Uykululuk Skalası ile ölçülmesi, toplam uyku süresi, noktüri, sabah baş ağrıları, uyku bölünmesi/uykuyu sürdürmede güçlük ve konsantrasyon ile hafızada azalma gibi sorunlar dikkate alınmalıdır. Ayrıca, OUA sonucunda gelişebilecek hipertansiyon, inme, miyokard enfarktüsü, kor pulmonale ve trafik kazaları gibi ikincil durumlar da değerlendirilmelidir[66].

Tablo 2. 3. OUAS Semptomları

Majör Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama	Noktürnal aritmiler
Uykuda tanıklı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uyku hali	
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Baş ağrısı	Ağız kuruluğu

Yetersiz ve bölünmüş uyku	Gece terlemesi
İnsomnia	Noktürnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enürezis
Hafıza zayıflaması, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Karakter ve kişilik değişiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastroözofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	

Horlama: OUAS'lı hastalarda horlama, değişmez bir semptom olarak karşımıza çıkar. Uyku sırasında orofarenks bölgesinde inspirasyonun kısmi olarak engellenmesi sonucu oluşan kaba, gürültülü ve titreşimli bir sestir. OUAS'lı bireylerde genellikle yüksek sesli ve habituel horlama görülür ve sık tekrar eden apneler nedeniyle horlama düzensiz bir hal alır, bu da tipik bir özellik olarak değerlendirilir.

Tanımlı apne: OUAS'lı hastaların eşleri veya yakınları, gürültülü ve düzensiz horlamanın zaman zaman kesildiğini, bu sırada ağız ve burundan solunumun durduğunu ancak göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal şekilde devam ettiğini fark edebilirler. Bu durum genellikle şiddetli bir horlama ile sonlanır ve ardından derin bir inspiryum gelir. Göğüs ve karın hareketleri yeniden senkronize olur ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar devam eder. Apne atakları genellikle 10-60 saniye arasında sürerken, nadir durumlarda 2 dakikaya kadar uzayabilir.

Gündüz aşırı uyku hali: Uykuda yaşanan solunum bozukluklarının neden olduğu uyku bölünmeleri sonucu ortaya çıkar ve hastalarda ertesi gün yoğun bir uyku ihtiyacı hissine yol açar. Bu semptom, OUAS dışında birçok akut ve kronik hastalıkta da görülebileceği için düşük spesifiteye sahiptir. Ancak, özellikle ağır dereceli OUAS'lı hastalarda önemli bir belirleyici olarak kabul edilir. Gündüz aşırı uyku hali, hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve bu durumun ciddiyeti, apne epizodlarının sıklığı, süresi ve nok-

turnal oksijen desatürasyonunun derecesi ile yakından ilişkilidir. Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en çok kullanılan yöntem “Epworth Uykululuk Skalası”dır. 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir[67].

2.2.5.2. Fizik Muayene

Kesin OUAS tanısı koyduracak spesifik bir fizik muayene bulgusu bulunmakla birlikte, fizik muayene bulguları artmış risk açısından önemli ipuçları sağlayabilir. Değerlendirme süreci solunum, kardiyovasküler ve nörolojik sistemleri kapsamalıdır.

OUA varlığına işaret edebilecek özellikle santral tipte obezite değerlendirilmelidir, artmış boyun çevresi (erkeklerde > 17 inç, kadınlarda > 16 inç), vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m, üst solunum yolu daralması belirtileri ya da OUA'nın gelişimine veya sonuçlarına katkıda bulunabilecek diğer bozukluklara dikkat edilmelidir: Modifiye Mallampati skoru 3 veya 4, retrognati, lateral peritonsiller daralma, makroglossi, tonsiller hipertrofi, uzamış/büyümüş uvula, yüksek kemerli/dar sert damak, burun anomalileri (polipler, deviasyon, valv anomalileri, konka hipertrofisi) , çenenin geride ve küçük olması yer alır[66].

Ayrıca, eşlik eden hastalıkların (örneğin KOAH, hipotiroidi, akromegali) bulguları da araştırılmalıdır. Özellikle hızlı ilerleyen ve erken yaşta kor pulmonale gelişen OUAS hastalarında KOAH birlikteliği (overlap sendromu) açısından detaylı inceleme yapılmalıdır. OUAS hastalarının %30-50'sinde sistemik hipertansiyon bulunabilir ve aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği veya kronik kor pulmonale bulguları da gelişebilir[67].

Öykü ve fizik muayene sonrasında hastalar, OUA hastalığı riski açısından sınıflandırılabilir. Yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda tanı hızla doğrulanmalı ve şiddeti objektif testlerle belirlenmelidir, böylece tedavi bir an önce başlatılabilir. Diğer hastalar için ileri testlerin zamanlaması, OUA riski ve gündüz fonksiyon bozukluğu veya ilişkili morbidite varlığına göre belirlenir. Başlangıç uyku değerlendirmesinin bir parçası olarak ve objektif testlerden önce, hastalara olası tanıları, tanısal adımlar ve test süreci hakkında bilgilendirme yapılmalıdır[66].

2.2.6. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM), uykuda solunum bozukluklarının tanısında klinik değerlendirme ve polisomnografinin önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır. Altın standart olarak kabul edilen polisomnografi, uyku bozukluklarının teşhisinde kullanılan ancak pahalı, zaman alıcı ve özel ekipman ile uzmanlık gerektiren bir yöntemdir. Hem ülkemizde hem de dünyada uyku laboratuvarlarının yetersizliği nedeniyle, şüpheli olguların alternatif tanı yöntemleriyle dikkatlice değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır[67].

Arter kan gazı analizi, idrar analizi, üst hava yolu görüntüleme yöntemleri, solunum fonksiyon testleri ve elektrokardiyografi gibi yardımcı tanı araçları tanıyı destekleyici niteliktedir. Ancak, bu yöntemler yalnız başına tanı koymada yeterli olmayıp, ayırıcı tanı sürecinde önem taşır[68].

2.2.6.1. Radyolojik Tetkikler

Sefalometrik analizler: Sefalometri, üst solunum yolu (ÜSY) ve çevresindeki kemik ve yumuşak doku sınırlarının değerlendirildiği, baş ve boynun standardize edilmiş radyografik bir görüntüleme yöntemidir. Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS) etiyolojisinde önemli bir yere sahip olan birçok kraniofasiyal yapı ve ÜSY yumuşak doku anatomisine ait anormallikler sefalometri ile tespit edilebilir. Bu yöntemle, mesafe, alan ve açıl parametreler üzerinden ÜSY yumuşak dokuları, kemik yapıları ve anatomik boşlukların detaylı analizi yapılır.

Sefalometrik inceleme için genellikle direkt lateral kraniyografi talep edilir. Bazı araştırmalarda, sefalometrik incelemenin tedavi yönteminin seçimine yardımcı olabileceği ve tedavi başarısını tahmin etmede önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir[69].

Akciğer grafisi: Üst solunum yolu bozukluklarına, özellikle de obstrüktif uyku apnesine (OUAS) eşlik eden belirli akciğer hastalıklarının (örneğin, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, interstisyel akciğer hastalığı gibi) ve bu hastalıklara bağlı gelişebilecek komplikasyonların tespitinde önemli bir yardımcı tanı aracı olarak kullanılmaktadır[70].

Bilgisayarlı tomografi (BT): Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanları ve çevre dokularla ilişkileri hakkında üç boyutlu ayrıntılı bilgi sağlayan, kolay erişilebilir ve noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Ancak bu yöntem, maliyetli olması ve rad-

yasyon maruziyetine yol açması gibi dezavantajlara sahiptir. Ayrıca, yumuşak doku çözünürlüğü açısından manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile kıyaslandığında daha düşük bir performansa sahiptir[71].

Manyetik rezonans görüntüleme (MR): Manyetik rezonans görüntüleme (MR), üst solunum yolu ve adipoz doku da dahil olmak üzere tüm yumuşak dokuların, supin pozisyonda aksiyal, sagittal ve koronal kesitlerde alan ve hacimlerini detaylı bir şekilde gösteren noninvaziv bir yöntemdir [70].

Floroskopi: Uyanırken ve uyku sırasında uygulanabilen, dinamik bir görüntüleme yöntemi olan bu teknik, diğer yöntemlere göre önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle uyku sırasında apne oluştuğunda üst solunum yolu ve yumuşak dokulardaki değişiklikleri dinamik olarak görüntüleyebilme yeteneğine sahiptir. Ancak, hava yolu alanı ölçümünde yeterli çapraz kesit sağlanamaması ve hastanın radyasyona maruz kalması gibi nedenlerle, bu yöntem rutin klinik uygulamalarda yaygın olarak tercih edilmemektedir[72].

Akustik refleksiyon: Üst solunum yoluna gönderilen ses dalgalarının yansımına dayalı, radyasyon içermeyen, düşük maliyetli, kolay uygulanabilir ve non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Hem ağız hem de burun yoluyla uygulanabilir. Ağızdan yapılan akustik refleksiyon, röntgenografik bölgeyle yüksek düzeyde korelasyon gösterir. Burundan uygulandığında ise akustik rinometri olarak adlandırılır, ancak faringeal kesit alanını değerlendirmede yeterli bilgi sağlamaz. Uyku sırasında nadiren kullanılmakla birlikte, burun, farinks ve özefagusa yerleştirilen fleksibl bir tüp aracılığıyla üst solunum yolunun daralması uykuda değerlendirilebilir[73].

Nazofarengoskopi: Üst solunum yolunun dinamik değişimlerini değerlendirmek ve hava yolunun çöktüğü seviyeyi belirlemek amacıyla kullanılan bir tanı yöntemidir. Uygulama, hasta uyanırken gerçekleştirilir; bu durumda kas tonusu ve solunum özellikleri uykudakinden farklıdır. Burundan glottise kadar üst solunum yolundaki anatomik anormallikler, örneğin dil büyüklüğü, uvula ve tonsil hipertrofisi, yumuşak damak ve uvula ödemi gibi durumlar tespit edilebilir. Farinks daralmasının derecesini maksimum düzeyde değerlendirmek için Müller manevrası nazofarengoskopi ile birlikte uygulanır. Bu manevra, hastanın burun ve ağızı kapalıyken, kapalı bir glottise karşı nefes alarak farinkste negatif basınç oluşturması ile gerçekleştirilir[71, 72].

2.2.6.2. Kan Tetkikleri

Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali ve obezite, OSAS ile ilişkili olduğu düşünülen endokrin hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu hastalıkların tedavi edilmesi durumunda OUAS belirtilerinin iyileşebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle, OSAS şüphesi bulunan ve gün boyu sersemlik, halsizlik, apati, letarji, libido azalması, horlama gibi semptomları olan obez hastalarda, rutin olmasa da hipotiroidi taraması yapılması önerilmektedir[74, 75].

2.2.6.3. İdrar Tetkikleri

Özellikle ağır OUAS'lı hastalarda, renal fonksiyon bozukluklarına bağlı olarak proteinüri görülebilir. Bu durumun glomerüler endotelial disfonksiyon ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Albümin-kreatin oranının, OUAS'lı hastalarda hastalığın şiddetini ve kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmede faydalı bir belirteç olabileceği belirtilmiştir. İdrar albümin kreatin oranı (AcI) ölçümü, güvenli, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir testtir[76, 77].

2.2.6.4. Arter Kan Gazları

OUAS'lı hastalarda genellikle gündüz saatlerinde kan gazı değerleri normal aralıklarda bulunur[70, 78]. Bununla birlikte, KOAH ya da obezite gibi alveoler hipoventilyasyona neden olan hastalıkların birlikte bulunması nedeni ile gündüz uyanırken de hiperkapni –hipoksemi görülebilir [78, 79].

2.2.6.5. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

Uyku apnesi sendromunda eşlik eden akciğer hastalıkları varlığında solunum testlerinde patolojik bulgular görülebilir. Ancak, sigara içmeyen ve herhangi bir akciğer hastalığı bulunmayan uyku apnesi hastalarında, uyanıklık sırasında yapılan solunum testleri genellikle normal sonuçlar verir [80].

2.2.6.6. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), ciddi kardiyak patolojilere yol açabilen en önemli uyku bozukluklarından biridir. OUAS'ın varlığı ve şiddeti ile artmış kardiyovasküler olaylar ve kardiyak aritmiler arasındaki ilişki, yapılan birçok araştırma ile açıkça ortaya konmuştur[81, 82].

En sık görülen kardiyovasküler hastalıklar arasında hipertansiyon, koroner arter hastalığı, metabolik sendrom, kardiyak aritmiler, sol kalp yetersizliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği, inme ve ani ölüm yer almaktadır. OUAS'ın görülme sıklığı ise hipertansif hastalarda %50, kronik kalp yetersizliği olan bireylerde %25, akut koroner sendrom geçirenlerde %30 ve inme hastalarında %60 olarak bildirilmiştir[83].

OUAS'ta intermitan hipoksi, hiperkapni, sempatik sinir sistemi aktivasyonundaki artış ve arteriyel basınçtaki ani dalgalanmalar, atriyal fibrilasyon gelişimi için risk faktörleri oluşturur. Bu mekanizmalar, özellikle kardiyak hastalığı olan bireylerde atriyal fibrilasyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırabilir[84].

OUAS'lı hastalarda elektrokardiyografi (EKG) bulguları arasında aritmi ve ST segment değişiklikleri daha sık gözlemlenebilir. Bu hastalarda ST segment değişikliklerinin yanı sıra çeşitli ritim bozukluklarının da daha yaygın olduğu bildirilmiştir[85].

Ekokardiyografide (EKO) sağ kalp yetmezliği bulguları veya ölçülebilir ise pulmoner hipertansiyon tespit edilen bir hastada, mevcut klinik tablo bu bulguları açıklamakta yetersiz kalıyorsa, olası bir OUAS birlikteliği açısından değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.6.7. Gündüz Aşırı Uykululuk Halinin Değerlendirilmesi

Epworth Uykululuk Skalası: Subjektif bir değerlendirme yöntemi olan Epworth Uykululuk Skalası, en yaygın kullanılan ölçüm araçlarından biridir. Hastaların, aşırı yorgun olmadıkları durumlar da dahil olmak üzere günlük yaşamlarında hissettikleri uykululuk düzeyini belirlemek amacıyla uygulanır. Bu skala, her biri 0 ile 3 arasında puanlanabilen toplam 8 sorudan oluşur. Elde edilen toplam skor 10 ve üzeri olduğunda, uykululuk düzeyinin arttığı ve klinik olarak anlamlı olabileceği kabul edilir[86].

Tablo 2. 4. Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ)

Otururken ve kitap okurken	0	1	2	3
Tv seyredirken	0	1	2	3
Tiyatro veya toplantı gibi ortamda otururken	0	1	2	3
Ara vermeksizin 1 saatlik araba yolculuğu yaparken	0	1	2	3

Öğleden sonra dinlenmek üzere uzanırsa	0	1	2	3
Oturarak biriyle konuşurken	0	1	2	3
Öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0	1	2	3
Arabada ilerlemeyen trafikte durduğunda	0	1	2	3
0:hiç uyuklamam, 1:bazen uyuklarım, 2:genellikle uyuklarım, 3:sıklıkla uyuklarım				

Multipl Uyku Latansı Testi (MSLT): Gündüz aşırı uyku halini objektif olarak değerlendiren ve derecesini belirlemeye yardımcı olan en güvenilir tanı yöntemlerinden biri Multipl Uyku Latansı Testi (MSLT)'dir. Bu test, OUAS ile benzer semptomlara yol açabilen narkolepsi gibi diğer uyku bozukluklarının ayırt edilmesini de sağlar.

MSLT, uykuya dalma süresini ölçerek bireyin gündüz uykululuk düzeyini belirlemeye yönelik bir testtir. Kişiye, standart EEG kaydı alınırken karanlık, sessiz ve rahat bir ortamda uykuya dalmaya çalışması talimatı verilir. Test sürecinde, uykuya dalış süresi uyku latansı olarak tanımlanır.

Test, bir gün içinde 4-5 kez tekrarlanarak gerçekleştirilir. Uyku latans süresi şu şekilde değerlendirilir:

- **5 dakika veya daha az:** Şiddetli uykululuk
- **5-10 dakika:** Orta düzeyde uykululuk
- **10-20 dakika:** Normal sınırlar

Bu test, gündüz aşırı uyku halinin ciddiyetini belirlemek ve ayırıcı tanıda önemli bir araç olarak kullanılmaktadır[86-89].

Uyanıklığı Sürdürme Testi (Maintenance of Wakefulness Test)

2.2.6.8. Video Uyku Nazendoskopisi

2.2.6.9. Özefageal Manometri

Özefageal manometri, solunum sırasında intratorasik basınç değişikliklerine paralel olarak özofagus lümen içi basıncındaki değişimleri gece boyunca ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Üst solunum yolu rezistans sendromunun kesin tanısında altın standart olarak kabul edilir. Azalan özofageal basınç, artmış üst solunum yolu direncinin neden olduğu solunumsal arousalın en erken göstergelerinden biridir. Ancak, invaziv bir yöntem olması ve uyku kalitesini olumsuz etkileyebilmesi nedeniyle uyku laboratuvarlarında rutin olarak tercih edilmemektedir. Genel olarak, -10 cm H₂O'dan daha negatif basınç değerleri patolojik olarak değerlendirilir. Apne veya hipopne saptanmayan bireylerde, negatif plevral basınç dalgalanmalarının saatte 10'un üzerinde olması ve elektroensefalografi (EEG) kayıtlarında sık arousal izlenmesi, üst solunum yolu rezistans sendromunun tanısını destekleyen önemli bulgular arasındadır[90, 91].

2.2.7. Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısında, belirgin semptomlar ve klinik bulguların yanı sıra, uyku apnesinin uykuda çok sayıda ölçüm yapılarak doğrulanması temel alınır. Polisomnografi, kapsamlı bir uyku değerlendirmesi sağlayarak, obstrüktif uyku apnesi (OUAS) açısından yüksek klinik şüphe taşıyan yetişkin hastalarda tanı koymada standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu doğrultuda "altın standart" yöntem, laboratuvarda gözetim altında yapılan PSG dir. Ancak PSG maliyetli bir uygulama olduğundan, yüksek riskli hastalarda OUAS tanısı için daha ekonomik bir seçenek olarak gece boyunca taşınabilir izlem (portable monitoring, PM) kullanılabilmektedir ve bu cihazlar laboratuvar dışında da uygulanabilmektedir[13].

2.2.7.1. PSG Endikasyonları

Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM), sistematik derlemeler ve uzman çalışma gruplarının önerileri doğrultusunda, polisomnografinin (PSG) kullanım endikasyonlarına ilişkin uygulama parametrelerini yayınlamıştır. Buna göre, PSG'nin önerildiği ve önerilmediği durumlar aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

PSG'nin Önerildiği Durumlar:

- Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) şüphelerinde tanının doğrulanması ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi.
- Santral Uyku Apne Sendromu (CSAS) ve Cheyne-Stokes solunumu gibi santral solunum bozukluklarının değerlendirilmesi.

- Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi bağlamında tedavi titrasyonu yapılması.
- Narkolepsi ve idiyopatik hipersomni gibi santral sinir sistemi hipersomnilerinin değerlendirilmesi (PSG'yi takiben çoklu uyku latans testi - MSLT yapılması önerilir).
- REM uykusu davranış bozukluğu (REM Sleep Behavior Disorder) gibi parasomnilerin ayırıcı tanısında kullanılması.
- Uyku sırasında ortaya çıkan Periyodik Ekstremitte Hareketleri Bozukluğu (PLMD) gibi durumların değerlendirilmesi.
- Üst hava yolu cerrahisi planlanan hastalarda cerrahi öncesi değerlendirme amacıyla.

PSG'nin Rutin Olarak Önerilmediği Durumlar:

- Tipik, komplike olmayan ve zararsız seyirli parasomniler.
- Klinik öykü ve uyku günlüğü ile tanısı konabilen sirkadiyen ritim bozuklukları.
- İnsomnia durumlarında (yalnızca başka bir uyku bozukluğundan şüphelenilmiyorsa PSG gerekli değil).
- Depresyonla ilişkili uyku bozukluklarında, başka bir uyku bozukluğu şüphelenilmiyorsa PSG endike değildir.

Tablo 2. 5. Klinik Duruma Göre Polisomnografi (PSG) ve MSLT Endikasyonları

Durum	PSG Önerisi
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şüpheli	Önerilir
Santral Uyku Apne Sendromu Şüpheli	Önerilir
Narkolepsi ve Hipersomni Şüpheli	PSG + MSLT Önerilir
REM Davranış Bozukluğu Şüpheli	Önerilir
Periyodik Ekstremitte Hareketleri Şüpheli	Önerilir
Tipik Parasomni	Önerilmez

Durum	PSG Önerisi
Sirkadiyen Ritim Bozuklukları	Genellikle önerilmez
Depresyonla İlişkili İnsomnia	Önerilmez

2.2.7.2. Standart Polisomnografi

Sensörler:

- Elektroensefalografi (EEG),
- Elektrokülografi (EOG),
- Elektromiyografi (EMG),
- Elektrokardiyografi (EKG),
- Puls oksimetre ile oksijen saturasyonu,
- Termistör ve akım ölçer burun kanülü ile burun/ağız hava akımı
- Horlama kaydı
- Göğüs ve ekstremiteler hareketlerini ölçen EMG elektrotları

Elektroensefalogram (EEG), bir epilepsi bozukluğundan şüphelenilmediği sürece genellikle altı "esas" elektrot ve iki "referans" elektrot olarak kullanılır, epilepsi aktivitesinin görünümünü belgelemek için daha fazla elektrot kullanılması gerekir. Esas elektrotları genellikle beynin ön, orta (üst) ve oksipital (arka) bölümlerinin yakınındaki kafa derisine, korteksin nöronlarından kaynaklanan elektrik sinyallerini iletecek bir macun aracılığıyla bağlanır. Bu elektrotlar, kas tonusunu ölçen çene EMG si ve EOG ile beraber uykunun farklı aşamalarını (N1, N2 ve N3 – yani NREM uykusu- ve hızlı göz hareketi uykusu yani REM uykusu ve uyanıklık aşamalarını birbirinden ayırt edilmesini sağlayacaktır. EEG elektrotları Uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilir.

Elektrokülogram (EOG), biri sağ gözün dış kantusunun 1 cm yukarısına ve diğeri sol gözün dış kantusunun 1 cm altına yerleştirilen iki elektrot kullanır. Bu elektrotlar, kornea ve retina arasındaki elektropotansiyel fark sayesinde gözlerin aktivitesini alır (kornea, retinaya göre pozitif yüklüdür). Bu, hızlı göz hareketlerinin karakteristik olduğu REM uykusunu belirlemeye yardımcı olur.

Elektromiyogram (EMG) tipik olarak vücuttaki kas tonusunu ölçmek için çene, biri çene çizgisinin üstünde ve diğerleri altında olacak şekilde üç elektrot yerleştirilir. Bu, EOG gibi, REM uykusunun yanı sıra uyanıklıktan uykuya geçişin gerçekleştiğini belirlemeye yardımcı olur. Uyanıklıktan uykuya geçiş esnasında kas tonusunda belirgin bir azalma meydana gelir. REM uykusunda iskelet kası tonusunda daha fazla azalma meydana gelir. Kişinin, rüyalardan çıkmasını imkansız hale getirmek için kısmen atoni olur, ancak REM davranış bozukluğu olan kişilerde bu atoni gerçekleşmez. Ayrıca uyku sırasında bacak hareketlerini izlemek için her bacağın tibialis anterior kası üzerine iki EMG elektrotu daha yerleştirilir. Bu, periyodik ekstremitte hareket bozukluğunun (PLMD) tanısı için ve solunum olaylarına eşlik eden bacak hareketlerinin tespiti için gereklidir.

Tipik bir elektrokardiyogram (EKG) kaydı için on elektrot kullanılsa da, bir polisomnogram için sadece iki veya üç elektrot kullanılır. Göğsün her iki yanındaki klavikula kemiğinin altına veya biri klavikula kemiğinin altına ve diğeri vücudun her iki tarafında belin altı inç üstüne yerleştirilebilirler. Bu elektrotlar, kalbin kasılırken ve genişlerken elektriksel aktivitesini ölçer ve "P" dalgası, "QRS" kompleksi ve "T" dalgası gibi özellikleri kaydeder. Bunlar, altta yatan bir kalp patolojisinin göstergesi olabilecek herhangi bir anormallik için analiz edilebilir.

Nazal ve oral hava akışı, burun deliklerinin içine veya yakınına takılan basınç transdüserleri ve bir termistör kullanılarak ölçülebilir; Bu, klinisyenin/araştırmacının solunum hızını ölçmesine ve solunumdaki kesintileri belirlemesine olanak tanır.

Solunum çabası da toraks ve abdomene yerleştirilen kemerler kullanılarak burun/oral hava akımı ile uyum içinde ölçülür.

Nabız oksimetresi, genellikle uyku apnesi ve diğer solunum problemlerinde ortaya çıkan kan oksijen seviyelerindeki değişiklikleri belirler. Nabız oksimetresi bir parmak ucuna veya kulak memesine takılır.

Horlama, boynun üzerinden bir ses probu ile kaydedilebilir, Ayrıca, horlama hava akışını gösterir ve hipopne sırasında hipopnenin obstrüktif bir apne olup olmadığını belirlemek için kullanılabilir.

Polisomnografi, kapsamlı bir uyku değerlendirmesi sağlayarak, obstrüktif uyku apnesi (OUAS) açısından yüksek klinik şüphe taşıyan yetişkin hastalarda tanı koymada

standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından belirlenen tanı önerileri şu şekildedir:

- Orta ve ileri derecede OUAS riski bulunan, belirti ve semptomları ile uyumlu ancak ek komplikasyonları olmayan yetişkin hastalarda, teknik olarak yeterli bir polisomnografi (PSG) veya evde uyku apnesi testi (HSAT) ile tanı konulması önerilmektedir. Teknik olarak yeterli bir evde uyku testi cihazı (HSAT) en az şu sensörleri içermelidir:

- Burun basıncı ölçümü,
- Göğüs ve karın solunum indüktansı pletismografisi,
- Oksimetri; veya
- Oksimetri ile aktigrafi içeren periferik arteriyel tonometri (PAT).

Teknik olarak yeterli bir tanı testi, hastanın alışılmış uyku süresini kapsayan kayıt sırasında en az 4 saat süreyle oksimetri ve hava akımı verisinin teknik olarak yeterli düzeyde kaydedilmesini içermelidir.

- Önemli kardiyovasküler hastalık, nöromusküler hastalıklara bağlı solunum kas güçsüzlüğü, uyanıklık hipoventilasyonu veya uyku ile ilişkili hipoventilasyon şüphesi bulunan, kronik opioid kullanımı olan, inme öyküsü bulunan veya şiddetli uykusuzluk yaşayan hastalarda tanı amacıyla evde uyku apnesi testi yerine laboratuvarda polisomnografi (PSG) kullanılması önerilmektedir.

- İlk polisomnografi veya ilk evde uyku testi negatif sonuçlandığında, ancak hasta için yüksek klinik şüphe devam ediyorsa, OUAS tanısı için ikinci bir laboratuvarda yapılan polisomnografi değerlendirilmelidir.

Bu öneriler, OUAS tanısının doğruluğunu artırmak ve hastaların uygun şekilde yönetilmesini sağlamak amacıyla geliştirilmiştir[92].

2.2.8 Solunum Kaydı ve İlgili Tanımlar

Apne: En az 10 saniye süreyle termal sensör tepe sinyalinde bazal seviyeye kıyasla %90 veya daha fazla azalma olmasıyla tanımlanır. Üç temel tipi bulunur: obstrüktif, santral ve mikst apne.

- Obstrüktif apne, uyku sırasında solunum çabası devam ederken hava akımının durması ile karakterizedir.

- Santral apne hem solunum çabasının hem de hava akımının durduğu bir durumdur.
- Mikst apne ise santral tipte başlayıp, obstrüktif tipte devam eden apnedir. Yani apne başlangıcında toraks ve abdomen hareketleri ile belirlenen solunum çabası yokken, apne sonunda solunum çabasının başlaması ile tanımlanır[93].

Hipopne: Erişkin bir hastada hipopne olarak değerlendirme yapılabilmesi için, uyku sırasında nazal kanül ile elde edilen solunum sinyalinde başlangıç değerine göre en az %30 azalma olması, bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi ve olayın bazal oksijen saturasyonunda %3'lük bir düşüşe yol açması ya da arousal ile sonlanması gerekmektedir[67]. Tarihsel olarak hipopne tanımında farklılıklar olmuştur. Daha önceki tanımlamalarda %4 oksijen desaturasyonu ile ilişkilendirilen, ancak kortikal uyanmaların dikkate alınmadığı bir tanımı da kabul etmektedir. Kullanılan hipopne tanımına bağlı olarak, aynı bireyde apne-hipopne indeksi (AHİ) önemli ölçüde farklılık gösterebilir. [92].

Solunum Çabası İlişkili Arousal [Respiratory Effort-Related Arousal (RERA)]: En az 10 saniye süren solunum çabasındaki artış veya nazal akım sinyalindeki düzleşmenin, apne veya hipopne kriterlerini karşılamaması ancak arousal ile sonlanması durumudur.

RDI(Respiratory Disturbance Index - Solunum Bozukluğu İndeksi): Uyku sırasında solunumla ilgili tüm bozuklukları değerlendiren bir ölçümdür. Apne-hipopne indeksi (AHİ) ile benzer bir kavrama sahiptir, ancak daha geniş bir kapsamı vardır[92].

Arousal: Uyku sırasında daha yüzeysel bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır. N1, N2, N3 veya REM evresinde arousal skorlanabilmesi için, EEG'de alfa, teta ve/veya 16 Hz'den yüksek frekanslara en az 3 saniye süren bir geçişin olması ve bu durumun öncesinde en az 10 saniyelik stabil bir uyku evresinin bulunması gerekmektedir. REM evresinde arousal skorlanabilmesi için, bu EEG değişikliğine ek olarak çene EMG'sinde en az 1 saniye süren bir kas tonusunun artışının da görülmesi gereklidir[67].

Apne-hipopne indeksi (AHİ): Uykuda meydana gelen apne ve hipopne sayılarının, toplam uyku süresine bölünmesiyle elde edilen değerdir.

OUAS'ın şiddeti, uyku sırasında saat başına düşen apne-hipopne sayısı ve apne-hipopne indeksi (AHİ) ile klinik olarak sınıflandırılır[11].

- AHİ <5: Uyku apnesi yok

- AHİ 5–15: Hafif OUAS
- AHİ 15–30: Orta derecede OUAS
- AHİ >30: Ağır (şiddetli) OUAS

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması'nın üçüncü baskısı (ICSD-3), OUAS'ı polisomnografi (PSG) ile belirlenen ve obstrüktif solunum bozukluğu indeksi (RDI) ≥ 5 olay/saat olan, aynı zamanda tipik OUAS semptomları (örneğin, dinlendirici olmayan uyku, gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk veya uykusuzluk, boğulma veya nefes darlığı hissiyle uyanma, yüksek sesli horlama veya tanıklı apneler) ile ilişkili bir durum olarak tanımlar. Ayrıca, semptomlar olmasa bile RDI'nin ≥ 15 olay/saat olması OUAS tanısı için yeterli kabul edilmektedir.

Tanı, iki şekilde konulabilir:

- Belirti ve semptomlar olmasa dahi apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 15 ise,
- AHI, 5 ve üzeri için, ilişkili semptomların varlığının tespit edilmesi[92].

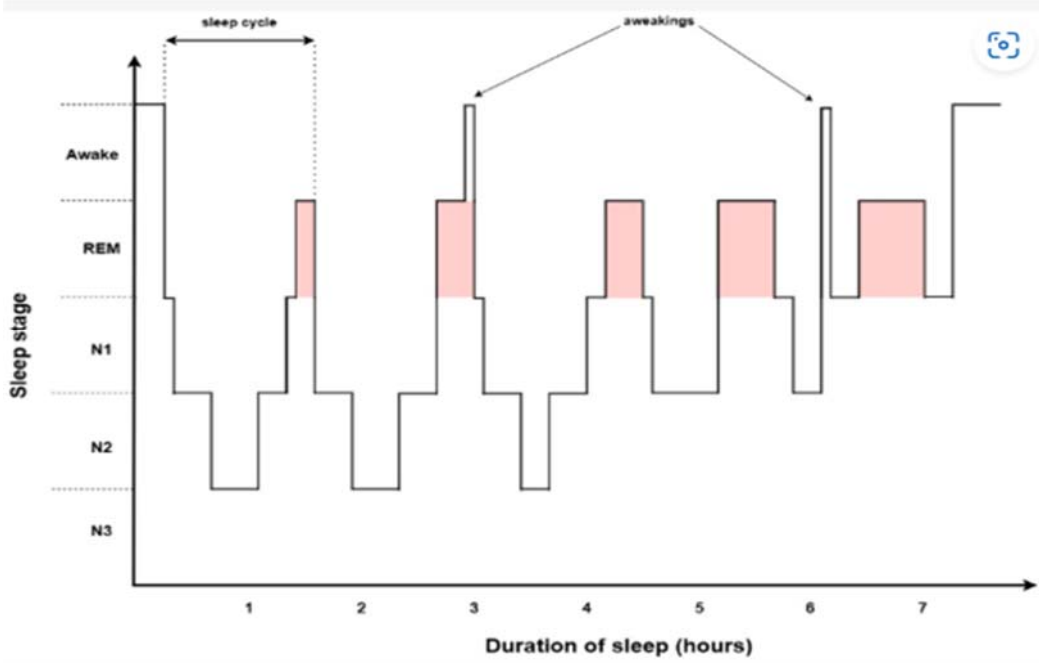
2.2.9. Uyku Kaydı ve Tanımlar

Uyku, döngüsel bir düzende ortaya çıkan ve uyanma döneminden sonra toparlanmada tamamlayıcı roller oynayan NREM ve REM olmak üzere iki farklı beyin aktivite durumundan oluşur (Şekil 2.3.).

Temporal uyku dinamiklerini tanımlayan PSG parametrelerinde (elektroensefalografi (EEG), elektrookülografi (EOG) ve elektromiyografi (EMG)) yansıtılan beyin aktivitesi, göz hareketleri ve kas aktivitesinde farklılık gösterirler. Ortalama bir ilk uyku döngüsü, sonraki 90-120 dakikalık döngülerin aksine 70-100 dakika sürer.

Uyku; uyanıklık (W), NonREM evre 1 (N1), NonREM evre 2 (N2), NonREM evre 3 (N3) ve REM (R) evrelerinden oluşmaktadır. Normal bir uyku döngüsünde, sırasıyla %2-5'i N1, %45-55'i N2, %20-25'i N3 ve %20-25'i REM evresinden oluşmaktadır[67].

Uyku skorlaması, uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik dilimler (epoklar) halinde yapılmaktadır. Her bir epok, ayrı ayrı evrelendirilir. Bir epok içerisinde birden fazla uyku evresi bulunuyorsa, epok süresinin %50'sinden fazlasını kapsayan evre dikkate alınarak skorlandırılmalıdır[67].



Şekil 2. 3. Standart Hipnogram

Uyku döngüsünü oluşturan evreleri göstermektedir. Uyku döngüsü iki ana aşamadan oluşur: REM uykusu (hızlı göz hareketi uykusu), uykunun yaklaşık %25'ini oluşturur (kırmızı alanlar). NREM uykusu (hızlı göz hareketi olmayan uyku), N1, N2 ve N3 evrelerini kapsar ve toplam uykunun yaklaşık %75'ini oluşturur. Tipik bir uyku döngüsü 90-120 dakika sürer ve gece boyunca 4 ila 6 döngü meydana gelir. İlk döngü en kısa olanıdır (yaklaşık 70-100 dakika). Gece ilerledikçe REM süresi uzarken, NREM süresi her döngüde kısalır.

2.2.10. Rem Bağımlı OUAS (REM-OUAS)

NREM ve REM evreleri gece uykusu sırasında döngüsel olarak değişir. REM uykusu, toplam uyku süresinin ortalama %20-25'ini oluşturur. Özellikle fazik REM uykusu genel kas atonisi ve REM'lerin epizodik dizileri ile karakterize bir uyku durumudur[94]. REM uykusunda, faringeal kas aktivitesi de azalır ve üst solunum yolu motor nöronlarına uyarıcı noradrenerjik ve serotonerjik girdilerin çekilmesi faringeal kas aktivitesini daha da azaltır ve üst solunum yolu kollapsı eğilimini önemli ölçüde artırır. Uyku sırasında zayıf kas yanıt verebilirliği ile üst solunum yolunun anatomik açıdan dezavantajlı olması, obstrüktif uyku apnesinin (OUA) temel nedenleri arasında yer almaktadır. Buna karşılık, bunun tersi de geçerlidir. Yani, uyku sırasında güçlü kas yanıt verebilirliğine sahip bireylerde, anatomik dezavantajlar ($P_{crit} > -5 \text{ cmH}_2\text{O}$) telafi edilebilir ve üst solunum yolu açık tutulabilir, bu bireyler non-REM uykusu sırasında büyük ölçüde obstrüktif uyku apnesinden (OUA) korunmuş olsa da, kas aktivitesinin belirgin şekilde azaldığı REM uykusu sırasında solunumsal olaylar meydana gelebilir. Bu nedenle, OUA'lı bazı hastalarda REM uykusuna karakteristik olarak, sıklıkla uzayan ve şiddetli oksijen desatürasyonu ile takip edilen obstrüktif olayların

insidansında artış eşlik eder[95]. REM uykusu sırasında genioglossus kasının refleks kontrolü de bozulmaktadır. Bu evre uykuda solunumun en unstabil olduğu dönemdir, uyku sırasında mevcut olan ve en çok REM uykusu sırasında belirginleşen hipoksemi ve hiperkapniye karşı ventilasyon yanıtları azalmıştır ve burada uyanıklık durumu yanıtlarının üçte birinden daha azına kadar azalma gözlenebilir[96]. OUA'da, REM uykusunda ventilasyon uyarısındaki bu azalma, solunum olaylarının neden daha uzun sürdüğünü açıklayabilir bu durum REM uykusunda oksijen saturasyonunda da büyük düşüslere yol açar[97, 98].

Ayrıca REM uykusu sırasında kalp atış hızı, kan basıncı (BP) ve sempatik tonusda dalgalanmalar görülür[99].

Şu anda, REM Bağımlı OUAS'ın genel olarak kabul görmüş bir tanımı yoktur ve birkaç tanım önerilmiştir[100]. Bazı yazarlar REM baskın (REMp) ve REM izole (REMi) OUA arasında ayırım yapmaktadır. Diğer araştırmacılar ise her iki koşulun farklı etkisini değerlendirmek için NREM ile REM-OUAS 'ya odaklanmaktadır.

REM-OUAS tanımı için literatürde kullanılan üç tanımlama vardır:[96, 98, 101, 102]

Kesin tanım: Kriterleri arasında $AHI \geq 5$, $REM\ AHI / NREM\ AHI \geq 2$, $NREM\ AHI < 15$ ve $REM\ süresi \geq 15$ dakika bulunur.

Ara tanım: Kriterleri arasında $AHI \geq 5$, $REM\ AHI/NREM\ AHI \geq 2$ ve $NREM\ AHI < 15$ bulunur.

Yumuşak tanım: Kriterleri arasında $AHI \geq 5$ ve $REM\ AHI/NREM\ AHI \geq 2$ bulunur.

REM ile ilişkili obstrüktif uyku apnesi sendromu (REM-OUAS), genellikle genç bireylerde, kadınlarda ve hafif veya orta şiddette OUAS tanısı almış kişilerde daha sık görülmektedir[95].

2.2.11. Pozisyonel OUAS (POSA)

POSA'nın ilk tanımı 1984 yılında Cartwright tarafından, sırtüstü ve sırtüstü olmayan pozisyonlar arasındaki Apne-Hipopne İndeksi'nde (AHI) %50 veya daha fazla fark olarak verilmiştir[103]. Marklund ve arkadaşları, pozisyonel apne (POSA) tanımını; sırtüstü pozisyonda apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 10 olay/saat ve yan (lateral) pozisyonda $AHI < 10$ olay/saat olan bireyler için kullanmıştır[104]. Bignold ve diğerlerinin raporlarına sadece sırtüstü ve sırtüstü olmayan AHI arasındaki farkı (genel $AHI \geq 15$ olay/saat, sırtüstü AHI sırtüstü olmayan AHI'den iki kat daha fazla ve sırtüstü olmayan $AHI < 15$ olay/saat) değil, aynı

zamanda her pozisyonda geçirilen süreyi de dikkate alan ilk kişilerdi. Gece boyunca hastaların sırtüstü ve sırtüstü olmayan pozisyonlarda en az 20 dakika uyumaları gerekiyordu[105]. Başka bir deyişle, gece çalışması tüm uyku pozisyonlarını temsil etmek zorundaydı. AASM (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi) hastaların güvenilir bir poligrafik rapor alabilmeleri için uyku sürelerinin yaklaşık 20 dakikasını veya %10'unu 2 farklı pozisyonda (örneğin sırtüstü ve sırtüstü olmayan) geçirmelerini önermektedir.

Son yıllarda yapılan yayınlarda pozisyonel OUAS lılar için 2 ayrı tanım kullanılmaktadır: [106]

o **Sırtüstü İzole OUAS (siOUA)= Pozisyon Bağımlı OUAS**

Total Apne-Hipopne İndeksi (AHI) saatte 5 olayın üzerinde olup, sırtüstü pozisyondaki

AHI, sırtüstü olmayan pozisyondaki AHI'nin en az iki katıdır ve sırtüstü olmayan pozisyonda ölçülen AHI saatte 5 olayın altındadır.

o **Sırtüstü Baskın Obstrüktif Uyku Apnesi (spOUA)=Pozisyon Baskın OUAS**

Total AHI saatte 5 olaydan fazladır ve sırtüstü AHI, sırtüstü olmayan AHI'nin iki katından fazladır.

Sırtüstü pozisyonda OUA'nın sıklık ve şiddetinde artışın altında yatan mekanizmaların, elverişsiz hava yolu geometrisi, kollabe edilebilirlikte artış, akciğer hacminde azalma ve hava yolu genişletici kasların bunu yeterli şekilde telafi edememesi kombinasyonu olması muhtemeldir.

Pozisyon bağımlı OUAS lı hastalar için uykuda sırtüstü yatışın önlenmesi ile tamamen düzelebileceği bildirilmiştir[105].

2.2.12. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları

OUA, uyku sırasında üst solunum yolunun tekrarlayan şekilde tıkanması sonucu kan oksijen seviyeleri, kalp atış hızı, kan basıncı ve intratorasik basınç gibi birçok fizyolojik parametrede ani değişikliklere yol açarken, uyku kalitesini de olumsuz etkiler. Bu durum, uzun vadede hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskinin artması, erken ölüm, bilişsel fonksiyonlarda azalma, ruh hali bozuklukları ve yaşam kalitesinde düşüş gibi sonuçlara neden olabilir[107].

Hipopne ve apne epizotları sırasında yetersiz alveolar ventilasyon, arteriyel kandaki oksijen saturasyonunun (SaO₂) düşmesine ve kademeli olarak artan karbondioksit (PaCO₂) düzeylerine neden olur. Aralıklı hipoksi, oksidatif stresin artmasına ve serbest oksijen radikallerinin birikmesine neden olur. Ayrıca, artan ET-1 ve LOX-1 düzeyleri endotel disfonksiyonunu işaret edebilir. Gece boyunca tekrarlayan hipoksi ve sistemik inflamasyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık riskini yükselten önemli etkenlerdir[108].

İntratorasik Basınç Dalgalanmaları: Apne ve hipopne atakları sırasında, kapalı hava yoluna karşı tekrarlayan zorlu inspirasyon hareketleri (uyku sırasında sıkça meydana gelen Müller manevraları), toraks boşluğunda negatif basıncın artmasına yol açar. Bu durum göğüs kafesinin bir vakum gibi çalışmasına neden olur ve artan negatif basınç, venöz dönüşü hızlandırarak kalbe olan kan akışını artırır. Sonuç olarak, sağ ventrikülün hacmi ve basıncı yükselir[109]. Sağ ventrikülde meydana gelen volüm ve basınç artışı, ventriküller arasındaki septumun sola doğru kaymasına yol açarak sol ventrikülün dolmasını kısıtlar[110]. Sağ kalp odacıklarındaki basınç artışı, sol kalp odacıklarının dolmasının azalmasına ve sol ventrikül relaksasyonunun bozulmasına yol açarak sol kalp fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Ayrıca, artan negatif intratorasik basınç, atriyum, ventrikül ve aortta transmural basınç gradiyentinin artmasına neden olur. Bunun sonucunda, hava yolu obstrüksiyonu sol ventrikül fonksiyonlarını bozarak hem ön yükün hem de ard yükün artışına katkıda bulunur. Tekrarlayan negatif intratorasik basınç dalgalanmaları, kronik dönemde ventriküler hipertrofi, koroner dolaşımın azalmasına bağlı miyokard iskemisi, ileti bozuklukları ve aritmiler, torasik aort dilatasyonu ve disseksiyon eğilimi, diyastolik ve sistolik disfonksiyon gibi ciddi kardiyovasküler sorunlara neden olabilir[111].

İntermittan Hipoksi: Tekrarlayan apne ve hipopne epizotları sırasında ortaya çıkan hipoksi atakları, karotis cismindeki kemoreseptörleri uyararak solunum çabasında artışa yol açar. Bu artan solunum çabası ve apne epizotlarının arousal ile sonlanması, otonom sinir sisteminin aktivasyonunu tetikler. Bu süreç, özellikle kardiyovasküler sistem başta olmak üzere tüm vücut sistemlerini olumsuz etkileyerek metabolik disfonksiyon gelişimine neden olur. Hipoksi-reoksijenasyon döngüsünün sürekli tekrarlanması, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve oksidatif stresin artmasına neden olarak subklinik düzeyde sistemik inflamasyonun gelişimini destekler. Hipoksinin vasküler yataкта adezyon moleküllerinin (örneğin, platelet endothelial cell adhesion molecule-1 ve

intercellular adhesion molecule-1) ekspresyonunu artırdığı, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu tetikleyen nükleer faktör (NF)- κ B transkripsiyonunun ise yükseldiği gözlemlenir[112, 113].

Kronik hiperkapni: Apne ve hipopneler sonrası gelişen hipoksi ve hiperkapni nedeniyle ortaya çıkar ve asidozla sonuçlanır. OUAS'lı hastaların çoğunun obez olması, obeziteye bağlı hipoventilasyonu derinleştirir ve hiperkapni daha da şiddetlenir. Bu durum asidozu belirgin hale getirir. Sonuç olarak, kanın oksijen içeriğinin azalması ve asidozun etkisiyle doku kanlanması bozulur. Bu durum sistemik disfonksiyonlara yol açar. Beyin, kalp ve böbrek gibi yüksek oksijen gereksinimi olan organlar, bu süreçten daha ciddi şekilde etkilenir ve hasar riski artar.

Uyku Bölünmeleri: Uyku sırasında oluşan apne ve hipopne epizodları hipoksiye neden olarak kemoreseptörleri aktive eder. Faringeal dilatatör kas tonusunun ve hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için aktive olan kemoreseptörler arousalı tetiklerler.

2.2.13. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tedavi Yaklaşımları

En sık tercih edilen tedavi yöntemlerinden biri, uzun dönem mortalite riskini azalttığı gösterilen sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulamasıdır. Bununla birlikte, son yıllarda öne çıkan patofizyolojik faktöre göre kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımları daha fazla önem kazanmıştır. Her hasta için CPAP uygun olmayabilir; bazı hastalarda mandibular ilerletme apeareleri (MAD), maksillofasial cerrahi, morbid obezite durumunda bariatrik cerrahi, hipoglossal sinir stimülasyonu ya da hedefe yönelik farmakolojik tedaviler, CPAP'e kıyasla daha uygun seçenekler olabilir[13].

Düşük uyanma eşiğine sahip obez olmayan OUA hastalarında CPAP tedavisine uyum genellikle daha düşük olduğu gösterilmiştir [107]. CPAP'e doğrudan alternatif oluşturan herhangi bir yaklaşımın (mandibular ilerletme apeareleri, üst hava yolu cerrahisi, yeni hipoglossal sinir stimülasyonu gibi) hâlen tek başına standart tercih konumunda değildir[107]. Bu hasta grubunda, arousal eşiğini yükseltmeye yönelik non-anatomik müdahaleler (örneğin myorelaksan olmayan sedatifler), tek başına veya mevcut tedavilerle (CPAP veya ağız içi apeareler vb.) birlikte uygulandığında, tedavi başarısını artırma potansiyeline sahiptir[107].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri, Zamanı, Çalışma Düzeni

Veriler Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uyku Laboratuvarı bölümünde 2022-2023 yılları arasında tüm gece standart polisomnografi (PSG) yapılarak OUAS tanısı konulmuş 333 hastanın retrospektif olarak değerlendirilerek elde edildi. OUA şüphesi ile uyku laboratuvarına yönlendirilmiş 1080 hasta bir uyku hekimi tarafından değerlendirilmiş ve tanısız uyku testi yapılmıştır.

Çalışma tek merkezli, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlandı. Çalışma protokolleri fakülte araştırma etik kurulu tarafından onaylandı (Etik kurul onay no:2024/5396.)

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

Çalışmaya, polisomnografi (PSG) ile OUAS tanısı ve fenotipi kesin olarak belirlenemeyen hastalar dahil edilmemiştir. Bu kapsamda; uyku etkinliği %80'in altında olan, sırtüstü pozisyonda toplam yatış süresi 30 dakikadan kısa olan, REM uykusu süresi yetersiz (15 dakikadan kısa) olan bireyler ile teknik yetersizlik saptanan PSG kayıtları (saturasyon, burun akım sensörü, EMG, EEG, EOG gibi sensör arızaları) çalışma dışı bırakılmıştır.

Ayrıca, aşağıdaki özelliklere sahip bireyler de çalışmaya alınmamıştır:

- 18 yaş altı ve 80 yaş üstü hastalar,
- Gebe hastalar,
- Uyku çalışması sonrası santral uyku apnesi veya Cheyne-Stokes solunumu tanısı alan hastalar,
- Diğer uyku bozukluklarına (insomni, parasomni, hipersomni) sahip olanlar,
- Unstabil kardiyak hastalığı bulunanlar (son 6 ay içinde miyokard enfarktüsü geçirenler, unstabil anjina veya şiddetli sol kalp yetmezliği olanlar),
- Nöromüsküler hastalığı olan bireyler,
- Solunum yetmezliği olan hastalar.

3.3 Ekipman ve Ölçümler

Bu çalışmada, retrospektif olarak incelenen OUAS tanılı hastalara ait demografik, klinik ve polisomnografi (PSG) verileri değerlendirildi. Tıbbi geçmiş, ilaçlar ve sigara kullanımıyla ilgili bilgiler, tüm katılımcılara gecelik uyku çalışmalarından önce verilen anketlerden elde edildi. Boy ve kilo ölçüldü. Boyun çapı ölçüldü. Fizik muayene, P-A akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testleri uyanıklık saturasyon ölçümü yapıldı. Epworth Uyku-luluk ölçeği (EUÖ) gündüz uykululuğunu değerlendirmek için kullanıldı. Hastaların yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi (BKİ) gibi temel demografik özelliklerinin yanı sıra, ayrıca her hastanın eşlik eden hastalıkları değerlendirilmiş ve komorbid hastalık sayısı kayıt altına alınmıştır.

Polisomnografi raporlarından elde edilen veriler:

Apne-Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku saati başına düşen toplam apne ve hipopne sayısı

Apne sayısı: Uyku saati başına düşen apne sayısı

Hipopne sayısı: Uyku saati başına düşen hipopne sayısı

Minimum SpO₂ değeri: Uyku esnasında tespit edilen en düşük oksijen saturasyon değeri

Ortalama SpO₂: Tüm uyku süresince ortalama oksijen saturasyonu değeri

Uyku latansı: Uyku başlayana kadar geçen süre

REM latansı: İlk REM gerçekleşene kadar geçen süre

Toplam uyku süresi (TUS): Uykuda geçen süre

% REM süresi: REM uyku süresinin toplam uyku süresine oranı

AHİ_{REM}: REM Uyku döneminde gerçekleşen apne ve hipopne sayılarının toplamının REM uyku süresine oranı

AHİ_{NREM}: NREM Uyku döneminde gerçekleşen apne ve hipopne sayılarının toplamının NREM uyku süresine oranı

Uyku etkinliği: Toplam uyku süresinin yatakta geçen süreye oranı[93]

Hastaların eşlik eden hastalıkları incelenmiş ve komorbid hastalık varlığı, OUAS ile ilişkili kabul edilen hipertansiyon, diyabet mellitus, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi durumlardan en az birinin veya daha fazlasının bireyde bulunması şeklinde tanımlanmıştır.

3.3.1. Polisomnografi

Tüm hastalar Alice 6LDX, (Respironics, Phillips) polisomnografi (PSG) cihazı kullanılarak tüm gece standart polisomnografi yapılarak konmuştur. PSG’de 4 kanal elektroensefalografi (C3/A2-C4/A1-O1/A2-O2/A1), 2 kanal elektrookülografi (sağ ve sol), submental elektromiyografi (EMG), ağız ve buruna yerleştirilen akım ölçer nazal kanül ve termistör, parmağa yerleştirilen pulse oksimetri, toraks ve abdomene yerleştirilen gerilime duyarlı kemerler, bacak ön yüzüne tibialis anterior kası üzerine yerleştirilen bacak EMG kaydı ile, ek olarak horlama sensörü ve pozisyon sensörleri yerleştirilmektedir. Uyku evrelemesi ve solunum olayı skorlaması Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi yönergelerine göre[93], bir sertifikalı doktor tarafından manuel olarak gerçekleştirildi. Hava akımının 10 sn boyunca bazal değere göre %90 dan fazla azalması apne, ağızda ve burunda hava akımının bazal değere göre \geq %30 azalması, beraberinde \geq %3 desatürasyon veya arousal olması, olayın \geq 10 sn.sürmesi hipopne olarak tanımlanmıştır.

Bu çalışmada obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), apne-hipopne indeksi (AHİ) \geq 5 olan bireyler olarak tanımlanmıştır. OUAS şiddet düzeyi, Amerikan Uyku Derneği ve uluslararası literatürde yaygın olarak kabul edilen kriterlere göre sınıflandırılmıştır[93]:

- AHİ 5–15 olanlar hafif,
- AHİ 16–30 arası olanlar orta,
- AHİ >30 olanlar ise ağır OUAS olarak kabul edilmiştir.

REM bağımlı OUAS, aşağıdaki kriterleri eş zamanlı olarak karşılayan hastalar olarak tanımlanmıştır:[101]

- Toplam AHİ \geq 5,
- REM-AHİ'nin, NREM-AHİ'ye oranının \geq 2 olması,
- NREM AHİ <15,
- REM uykusu süresinin \geq 15 dakika olması

Pozisyonel OUAS tanımı için sırtüstü baskın obstrüktif uyku apnesi (spOSA) kriteri esas alınmıştır. Buna göre:

- Toplam AHİ >5 olan bireylerde,
- Sırtüstü pozisyonundaki AHİ'nin, sırtüstü olmayan pozisyonundaki AHİ'nin en az iki katı olması olarak kabul edilmiştir[103, 114].

Beden kitle indeksi (BKİ) açısından hastalar, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) belirlediği eşik değeri temel alınarak değerlendirildi. Buna göre, BKİ ≥ 30 kg/m² olan bireyler obez olarak sınıflandırılmıştır [7].

3.4. Arousal Eşiği Ölçümü

Edward BA ve arkadaşlarının çalışmalarında önerdikleri şekilde hesaplandı[6]. Burada önerilen formül: Düşük uyanma eşiği = AHI < 30 olay/saat + nadir SpO₂ > 82,5% + Fhyopneas > 58,3% Bu formüle göre her hasta için yapılan değerlendirme sonucunda, düşük ArTH tespit etmek için en uygun eşik değerinin 2 veya daha yüksek olduğu gösterilmiştir[6].

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama \pm standart sapma, median (1-3. Persantil (IQR)), güven aralığı (CI) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grupta sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı.

Parametrelerin kategorik verileri tahmin etmedeki tanısız karar verme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile test edildi. Değişkenlerin tanı riskini tahmin etmesi için univariate ve multivariate Binary Lojistik Regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı yapılan bu çalışmaya uyku testi yapılan ve çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan 333 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastaların 157'si obez ve 176'sı non-obez olarak belirlenmiştir.

Toplam ArTH skoru 2 ve üzerinde olan hastalar düşük uyanma eşiği (düşük ArTH)'ne sahip olarak gruplandı ve toplam hastaların 119'unun düşük uyanma eşiği (düşük ArTH)'ne sahip olduğu belirlenmiştir. ArTH grupları arasında demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.1'te gösterilmiştir. Yaş dağılımı düşük ArTH grubunda düşük belirlenmiştir ($p<0.001$). Cinsiyet ve sigara kullanımının ArTH gruplarında dağılımında istatistiki fark belirlenmemiştir ($p>0.05$). BMI, boyun çevresi ve kullanılan sigara miktarının normal ArTH grubunda düşük ArTH grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.010$). Ek komorbidite oranı düşük ArTH grubunda anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4. 1. ArTH Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

	Normal ArTH(n=214)	Düşük ArTH (n=119)	p
Yaş (yıl)	48.67±9.29	43.52±11.08	<0.001*
Cinsiyet			
Erkek	184 (86)	102 (85.7)	0.947**
Kadın	30 (14)	17 (14.3)	
BMI (kg/m2)	31.6 (28.7-36.1)	28.6 (26.1-30.8)	<0.001***
Boyun Ç. (cm)	43 (40-44)	40 (38-42)	<0.001***
Komorbidite	112 (52.3)	34 (28.6)	<0.001**
Sigara Kullanımı			
İçiyor	70 (32.7)	38 (31.9)	
Hiç İçmemiş	99 (46.3)	63 (52.9)	0.346**
Bırakmış	45 (21)	18 (15.1)	

Sigara (paket/yıl)	10 (0-30)	0 (0-17)	0.010***
---------------------------	-----------	----------	-----------------

Mean±SD; n(%); Median (IQR)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

**: Pearson Ki-kare Testi

Normal ArTH olan hasta grubunda düşük ArTH olan gruba göre AHI yan, AHI sırtüstü, AHI REM, AHI Total, apne, hipopne parametreleri yüksek; minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu düzeyleri düşük tespit edilmiştir ($p<0.001$). Normal ArTH olan hasta grubunda düşük ArTH olan gruba göre pozisyonel OUAS oranı anlamlı düzeyde düşük, REM bağımlı OUAS oranı ise yüksek belirlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4. 2. ArTH Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi

	Normal ArTH (n=214)	Düşük ArTH (n=119)	p
REM(%)	9.2 (3.9-14.2)	8.6 (3.8-14.4)	0.447*
AHI yan (olay/saat)	21.4 (8.9-41.2)	3.4 (1 -10)	<0.001*
AHI sırt üstü (olay/saat)	52 (26.6-73.4)	12.7 (3.1-31)	<0.001*
AHI REM (olay/saat)	41.4 (15.5-59.2)	4 (0-19)	<0.001*
AHI Total (olay/saat)	40.1 (22.7-58)	7.6 (2.2-17.8)	<0.001*
Total Apne	22.8 (10.4-45)	19 (0.6-8.5)	<0.001*
Total Hipopne	10(5.6-17.6)	3.9 (1.9-76)	<0.001*
Minimum SpO2	75 (68.5-80)	87 (85-89)	<0.001*
Ortalama SpO2	90 (88-92)	93(92-94)	<0.001*
Epworth Uykululuk Ölçeği	10(6-12)	8(5-10)	<0.001*
Pozisyonel OUAS	114 (53.3)	86 (72.3)	<0.001**
REM Bağımlı OUAS	141 (65.9)	30 (25.2)	<0.001**

Uyku Etkinliği (%)	82.30 (74-88)	77.90 (70.80-87.80)	0.052*
---------------------------	---------------	---------------------	--------

Median (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Demografik ve diğer parametrelerin düşük ArTH'yi öngörmesi için tek ve çok yönlü logistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.3'te sunulmuştur. Tek yönlü logistic regresyon analizi sonuçlarına göre yaş (OR:0.950), BMI (OR:0.882), boyun çevresi (OR:0.870), komorbidite varlığı (OR:0.364), sigara kullanım miktarı (OR:0.973), AHI yan (OR:0.88), AHI sırt üstü (OR:0.950), AHI REM (OR: 0.946), apne (OR:0.866), ortalama oksijen satürasyonu (OR: 1.874), pozisyonel OUAS varlığı (OR:2.286), REM bağımlı OUAS varlığı (OR:0.175) parametreleri ayrı ayrı düşük ArTH'yi öngörmeye etkili parametrelerdir. Tek yönlü logistic regresyon analizi anlamlı bulunan değişkenler ile yapılan backward çok yönlü logistic regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde boyun çevresi (OR: 0.940) ve AHI REM (OR: 0.972), apne (OR: 0.905), ortalama oksijen satürasyonu (OR:1.625) parametreleri birlikte düşük ArTH'yi öngörmeye istatistik olarak etkili parametrelerdir.

Tablo 4. 3. Düşük ArTH Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate (Backward)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Yaş	0.950 (0.928-0.973)	<0.001		
Cinsiyet (erkek)	1.022 (0.538-1.943)	0.947		
BMI (kg/m²)	0.882 (0.839-0.927)	<0.001	0.940(0.895-0.988)	0.015
Boyun Ç. (cm)	0.870 (0.815-0.929)	<0.001		
Komorbidite	0.364 (0.225-0.589)	<0.001		
Sigara (içiyor)				

Hiç İçmemiş	1.172 (0.707-1.944)	0.538		
Bırakmış	0.737 (0.375-1.446)	0.375		
Sigara(paket/yıl)	0.973 (0.958-0.989)	0.001		
REMUyküsüresi	0.985 (0.959-1.012)	0.269		
AHI yan (olay/saat)	0.898 (0.871-0.925)	<0.001		
AHI sırt üstü (olay/saat)	0.950 (0.938-0.962)	<0.001		
AHI REM (olay/saat)	0.946 (0.933-0.959)	<0.001	0.972 (0.955-0.990)	0.002
Total Apne	0.866 (0.834-0.900)	<0.001	0.905 (0.868-0.943)	<0.001
OrtalamaSpO2	1.874 (1.604-2.189)	<0.001	1.625 (1.342-1.968)	<0.001
Pozisyonel OUAS	2.286 (1.410-3.705)	0.001		
REM Bağımlı OUAS	0.175 (0.106-0.288)	<0.001		

Cox&Snell R Square: 0.482; Nagelkerke R Square: 0.661; Accuracy: %84.1

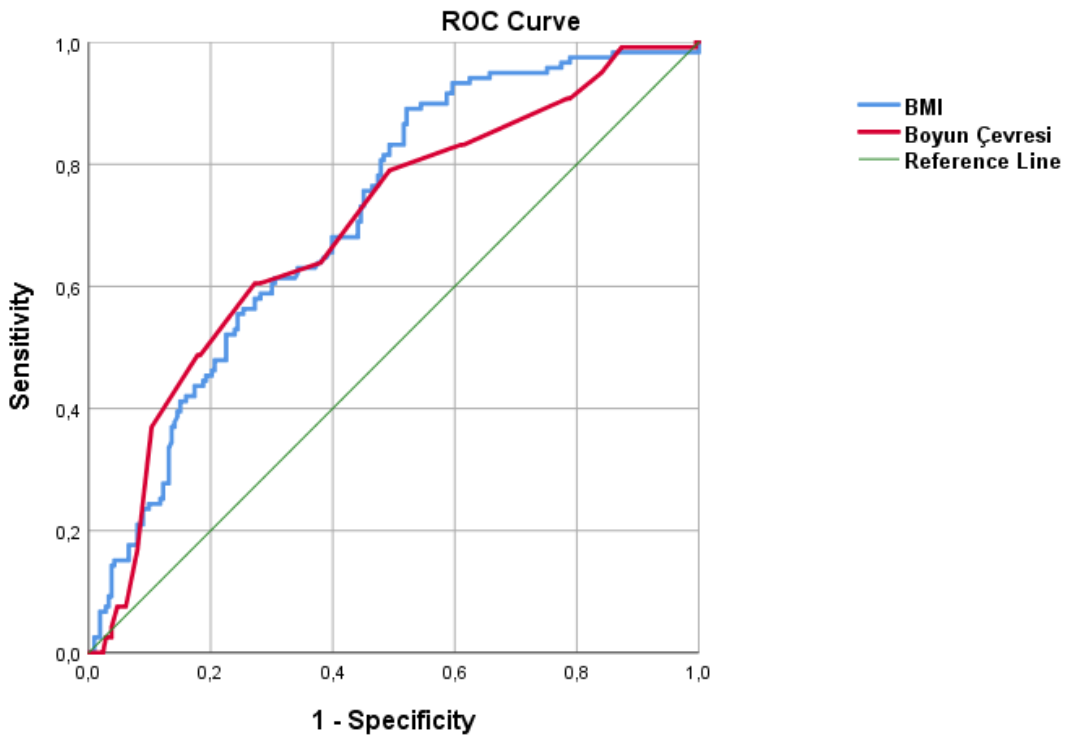
Antropometrik ölçümlerden BMI ve boyun çevresinin düşük ArTH olan hastaları tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı (Tablo 4.4. , Şekil 4.1.). BMI için 29.352 ve daha küçük değerlerin düşük ArTH'yi %71.4 sensitivite ve %63.03 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0.714 (p<0.001; %95 CI: 0.659-0.770) olarak bulunmuştur. Boyun çevresi için 40.252 cm ve daha küçük değerlerin düşük ArTH'yi %60.5 sensitivite ve %72.9 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0.697 (p<0.001; %95 CI: 0.638-0.756) olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 4. BMI ve Boyun Çevresinin Düşük ArTH İçin ROC Analiz Tablosu

	BMI	Boyun Çevresi
Cut-off value	≤2.352	≤40.250

AUC (95% CI)	0.714 (0.659-0.770)	0.697 (0.638-0.756)
Sensitivity (95% CI)	63.03 (53.69-71.69)	60.50 (51.13-69.34)
Specificity (95% CI)	64.95 (58.15-71.33)	72.90 (66.42-78.73)
PPV (%95 CI)	50(44.31-55.69)	55.38 (48.82-61.76)
NPV (%95 CI)	75.96 (71.01-80.29)	76.85 (72.37-80.79)
Accuracy (%95 CI)	64.26 (58.86-69.41)	68.47 (63.18-73.43)

CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer



Şekil 4. 1. Antropometrik Ölçümlerin Düşük ArTH Tanısı İçin ROC Eğrisi

Çalışmaya katılan hastaların 157'si obez ve 176'sı non-obez olarak belirlenmiştir. Obez ve non-obez hasta grupları arasında demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.5'de sunulmuştur. Tüm hastaların yaş dağılımı 46.83 ± 10.25 olarak tespit edilmiştir. Yaş dağılımı

obez grupta non-obezlere göre istatistiki olarak yüksek belirlenmiştir ($p<0.001$). Tüm hastaların %85.9'u ($n=286$) erkek olarak tespit edilmiştir. Obez grupta non-obez gruba göre kadın cinsiyet daha yüksek oranda görülmüştür ($p=0.001$). Boyun çevresi obez grupta non-obezlere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Hastaların %43.8'inde ek komorbidite mevcutken obez grupta bu oran istatistiki olarak yüksek belirlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 4. 5. Obez ve Non-obez Hasta Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

	Tüm Hastalar (n=333)	Obez Grup (n=157)	Non-obez Grup (n=176)	p
Yaş (yıl)	46.83±10.25	49.83±8.57	44.15±10.89	<0.001*
Cinsiyet				
Erkek	286 (85.9)	124 (79)	162 (92)	0.001**
Kadın	47 (14.1)	33 (21)	14 (8)	
Boyun Ç.(cm)	42 (39-44)	42 (41-45)	40 (38-42)	<0.001***
Komorbidite				
Yok	187 (56.2)	58 (36.9)	129 (73.3)	<0.001**
Var	146 (43.8)	99 (63.1)	47 (26.7)	
Sigara Kullanımı				
İçiyor	108 (32.4)	44 (28)	64 (36.4)	
Hiç İçmemiş	162 (48.6)	84 (53.5)	78 (44.3)	0.197**
Bırakmış	63 (18.9)	29 (18.5)	34 (19.3)	
Sigara(paket/yıl)	5 (0-22)	0 (0-22)	10 (0-22)	0.363***

Mean±SD; n(%); Median (IQR)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

Obez ve non-obez grupları arasında OUAS testlerinin dağılımı Tablo 4.6.'de değerlendirilmiştir. Obez hasta grubunda non-obezlere göre REM, minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu düzeyleri non-obez hasta grubuna göre anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir ($p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$). Obez hasta grubunda non-obezlere göre AHI yan, AHI sırtüstü, AHI REM, AHI Total, apne, hipopne, ArTH toplam parametre düzeyleri non-obez hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir ($p<0.001$; $p=0.002$;

p=0.003; p<0.001; p=0.001; p<0.001; p<0.001). Obez hasta grubunda non-obez hasta grubuna göre düşük uyanma eşiği (düşük ArTH) ve pozisyonel OUAS oranı anlamlı düzeyde düşük, REM bağımlı OUAS oranı ise yüksek belirlenmiştir (p<0.001; p=0.001; p=0.001).

Tablo 4. 6. Obez ve Non-Obez Hasta Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi

	Tüm Hastalar (n=333)	Obez Grup (n=157)	Non-obez Grup (n=176)	p
REM Uyku süresi(%)	9 (3.9-14.2)	6.5 (3.7-13.4)	10.9 (4.8-15.3)	0.001*
AHI yan (olay/saat)	12 (3.2-28.4)	20(8.1-37.7)	8.2 (1.7-18.3)	<0.001*
AHI sırt üstü (olay/saat)	39 (14.1-63.9)	46.7 (21.6-71.5)	29.9 (11.1-59.7)	0.002*
AHI REM (olay/saat)	26.7 (3.8-49.7)	316 (8.7-56.2)	18 (2.9-45.4)	0.003*
AHI Total (olay/saat)	23(10-47.2)	274 (15.9-5.9)	19.2 (6.8-41.5)	<0.001*
Total Apne	13 (2.9-30.2)	17.3 (5.2-41.3)	9.3 (1.9-26.1)	0.001*
Total Hipopne	7.1 (3.8-12.9)	9.3 (5.2-17.2)	5.9 (2.8-10.3)	<0.001*
Minimum SpO2	80 (73-86)	77 (69-84)	83 (76-87)	<0.001*
Ortalama SpO2	92 (89-93)	90 (88-92)	92 (90-94)	<0.001*
Epworth UÖ	9(6-11)	10 (6-12)	8(5-11)	0.007*
Düşük ArTH	119 (35.7)	38 (24.2)	81 (46)	<0.001* *
Pozisyonel OUAS	200 (60,1)	80 (51,0)	120 (68.2)	0,001**
REM -OUAS	171 (51.4)	96 (61.1)	75 (42.6)	0,001**

Median (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Tüm hastaların 200'ünde pozisyonel OUAS olduğu belirlenmiştir. Pozisyonel OUAS olan ve olmayan hasta grupları arasında demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Pozisyonel OUAS olan hasta grubunda olmayan hastalara göre erkek cinsiyet oranı anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0.008). BMI sonuçları pozisyonel OUAS olan hasta grubunda olmayan hastalara göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0.012). Ek komorbidite oranı sonuçları pozisyonel OUAS olan hasta grubunda düşük belirlenmiştir (p=0.004).

Tablo 4. 7. Pozisyonel OUAS Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

	Pozisyonel OUAS yok (n=133)	Pozisyonel OUAS var (n=200)	p
Yaş (yıl)	47.69±9.72	46.26±10.57	0.211*
Cinsiyet			
Erkek	106 (79.7)	180 (90)	0.008**
Kadın	27 (20.3)	20 (10)	
BMI (kg/m²)	32 (27.3-36.3)	29.3 (27.6-32.8)	0.012***
Boyun Ç. (cm)	42 (39-44)	41 (39-43)	0.132***
Komorbidite	71 (53.4)	75 (37.5)	0.004**
Sigara Kullanımı			
İçiyor	44 (33,1)	64 (32,0)	
Hiç İçmemiş	65 (48,9)	97 (48,5)	0,942**
Bırakmış	24 (18,0)	39 (19,5)	
Sigara (paket/yıl)	2 (0-25)	5 (0-20)	0,563***

Mean±SD; n(%); Median (IQR)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

Pozisyonel OUAS olan hasta grubunda REM uyku süresi(%), minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek; AHI yan, AHI REM, AHI Total, apne parametreleri anlamlı düzeyde düşük tespit edilmiştir (p=0.030; p<0.001; p<0.001; p<0.001; p=0.001; p<0.001; p<0.001). Pozisyonel OUAS olan hasta grubunda düşük ArTH oranı Non-Pozisyonel OUAS hasta grubuna göre yüksek tespit edilmiştir (p=0.001)(Tablo 4.8.).

Tablo 4. 8. Pozisyonel OUAS Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi

	Pozisyonel OUAS Yok (n=133)	Pozisyonel OUAS Var(n=200)	p
REM Uyku süresi(%)	6.1 (3.5-13.9)	9.4 (5-14.5)	0.030*
AHI yan(olay/saat)	29.7 (14-57)	7.8 (1.6-14.6)	<0.001*
AHI sırt üstü (olay/saat)	32.5 (11.2-66.5)	39.3 (17.6-62.1)	0.641*
AHI REM (olay/saat)	41.4 (4.6-57.7)	18 (3.0-14.1)	0.001*
AHI Total (olay/saat)	41.5 (12.4-62.7)	19.5 (9.9-30)	<0.001*
Total Apne sayısı	19.5 (3.4-47.1)	10 (2.4-22.3)	<0.001*
Total Hipopne sayısı	8.9 (3.3-17.5)	6.9 (4-10.9)	0.072*
Minimum SpO ₂	77 (66.5-84,.)	82 (75.0-86.0)	<0.001*
Ortalama SpO ₂	91 (87-93)	92(90-93)	<0.001*
Epworth UÖ.	10 (6-11)	9 (5-11.75)	0.494*
Düşük ArTH	33 (24.8)	86 (43)	0.001**

Median (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Demografik ve diğer parametrelerin pozisyonel OUAS varlığını öngörmesi için tek ve çok yönlü logistik regresyon analizi sonuçları Tablo 4.9'da verilmiştir. Tek yönlü logistik regresyon analizi sonuçlarına göre erkek cinsiyetin kadına göre (OR: 2.292), BMI (OR:0.855), komorbidite varlığı (OR:0.524), AHI REM (OR: 0.985), AHI total (OR: 0.973), apne (OR:0.973), hipopne (OR: 0.964), minimum oksijen satürasyonu (OR: 1.046), ortalama oksijen satürasyonu (OR: 1.154), REM bağımlı OUAS varlığı (OR: 1.808) parametreleri ayrı ayrı pozisyonel OUAS hastalarını öngörmeye etkili parametrelerdir. Tek yönlü logistik regresyon analizi anlamlı bulunan değişkenler ile yapılan backward çok yönlü logistik regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde erkek cinsiyetin kadına göre (OR: 0.279), apne

(OR: 0.979), hipopne (OR: 0.969), ortalama oksijen satürasyonu (OR:1.087) parametreleri birlikte pozisyonel OUAS tanısını öngörmeye istatistik olarak etkili parametrelerdir.

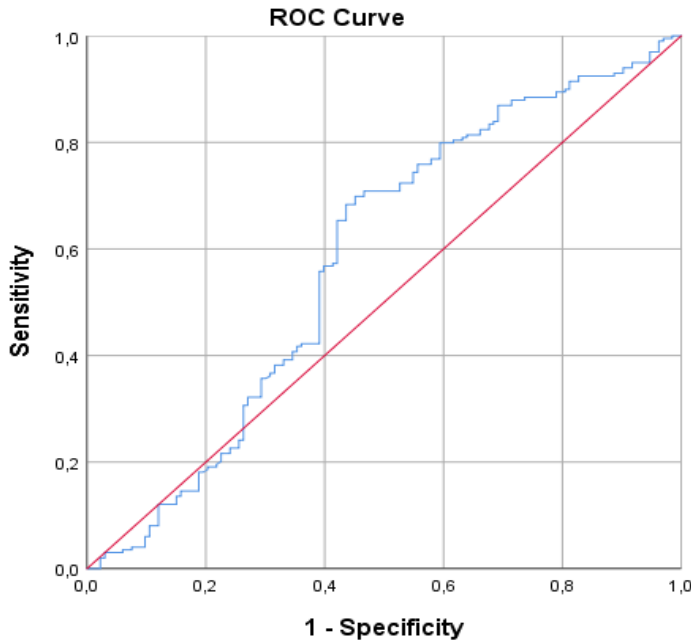
Tablo 4. 9. Pozisyonel OUAS Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate (Backward)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Yaş	0.986 (0.965-1.008)	0.211		
Cinsiyet (E)	2.292 (1.226-4.287)	0.009	0.279 (0.139-0.558)	<0.001
BMI (kg/m²)	0.955 (0.923-0.988)	0.009		
Boyun Ç. (cm)	1.003 (0.975-1.031)	0.856		
Komorbidite	0.524 (0.336-0.818)	0.004		
Sigara (içiyor)				
Hiç içmemiş	1.026 (0.625-1.685)	0.919		
Bırakmış	1.117 (0.591-2.,13)	0.733		
Sigara (paket/yıl)	0.993 (0.982-1.005)	0.280		
REMuyku süresi	1.018 (0.991-1.045)	0.192		
AHI REM (olay/saat)	0.985 (0.976-0.993)	<0.001		
AHI Total (olay/saat)	0.973 (0.963-0.982)	<0.001		
Total Apne	0.973 (0.962-0.983)	<0.001	0.979 (0.966-0.991)	0.001
Total Hipopne	0.964 (0.940-0.988)	0.004	0,969 (0.943-0.995)	0.019
Minimum SpO₂	1.046 (1.024-1.069)	<0.001		

Ortalama SpO₂	1.154 (1.084-1.229)	<0.001	1.087 (1.013-1.166)	0.020
---------------------------------	---------------------	------------------	---------------------	--------------

Cox&Snell R Square: 0,153; Nagelkerke R Square: 0207; Accuracy: %70,1

Antropometrik ölçümlerden BMI değerinin pozisyonel OUAS hastalarını tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı (Şekil 4.2.). Boyun çevresi için ROC analizi ile uygun bir kesim noktası tespit edilmemiştir. BMI için 30,855 ve daha küçük değerlerin pozisyonel OUAS tanımlı hastaları %65,3 sensitivite ve %57,9 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0,582 (p=0,012; %95 CI: 0,516-0,647) olarak bulunmuştur.



Şekil 4. 2. BMI Pozisyonel OUAS Tanısı İçin ROC Eğrisi

Tüm hastaların 171'inde REM Bağımlı OUAS olduğu belirlenmiştir. REM Bağımlı OUAS olan ve olmayan hasta grupları arasında demografik özelliklerin dağılımı Tablo 4.10.'da verilmiştir. REM Bağımlı OUAS olan hasta grubunda olmayan hastalara göre yaş, BMI ve boyun çevresi sonuçlarının anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0.047; p=0.001; p<0.001). Ek komorbidite oranı REM Bağımlı OUAS olan hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek belirlenmiştir (p=0.027).

Tablo 4. 10. REM Bağımlı OUAS Gruplarında Demografik Özelliklerinin İncelenmesi

	REM Bağımlı OUAS Yok (n=162)	REM Bağımlı OUAS Var(n=171)	p
Yaş (yıl)	45.69±10.05	47.91±10.35	0.047*
Cinsiyet			
Erkek	135 (83.3)	151 (88.3)	0.193**
Kadın	27 (16.7)	20 (11.7)	
BMI (kg/m²)	29 (26.9-32.6)	31.2 (28-35.2)	0.001***
Boyun Ç.(cm)	41 (38-43)	42 (40-44)	<0.001***
Komorbidite	61 (37.7)	85 (49.7)	0.027**
Sigara Kullanımı			
İçiyor	51 (31.5)	57 (33.3)	
Hiç İçmemiş	85 (52.5)	77 (45)	0.300**
Bırakmış	26 (16)	37 (21.6)	
Sigara(paket/yıl)	0 (0-20)	10 (0-25)	0.060***

Mean±SD; n(%); Median (IQR)

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

***: Mann Whitney U Testi

REM Bağımlı OUAS olan ve olmayan hasta grubunda uyku test sonuçları Tablo 4.11.'de verilmiştir. REM Bağımlı OUAS olan hasta grubunda REM, minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu düzeyleri anlamlı düzeyde daha düşük belirlenmiştir (p=0.010; p<0.001; p<0.001). REM Bağımlı OUAS olan hasta grubunda AHI yan, AHI sırt üstü, AHI REM, AHI Total, apne, hipopne parametreleri anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir (p<0.001). Epworth skoru da daha yüksekti ancak istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0.104*). REM Bağımlı OUAS olan hasta grubunda düşük ArTH oranı Non-REM OUAS hasta grubuna göre düşük tespit edilmiştir (p<0.001).

Tablo 4. 11. REM Bağımlı OUAS Gruplarında OUAS Testlerinin İncelenmesi

	REM Bağımlı OUAS Yok(n=162)	REM Bağımlı OUAS Var (n=171)	p
REM Uyku süresi(%)	10 (3.8-17.1)	8.2 (3.9-12.1)	0.010*
AHI yan (olay/saat)	4.3 (1.6-12.2)	21.5 (11-44)	<0.001*
AHI sırt üstü (olay/saat)	21.1 (4,8-43.7)	55.9 (25-73)	<0.001*
AHI REM (olay/saat)	3,5 (0-13.5)	48 (34.5-65.0)	<0.001*
AHI Total (olay/saat)	11.7 (3.9-25.2)	42.9 (20.9-61.8)	<0.001*
Total Apne(olay/saat)	4.7 (0.9-13.6)	24,3 (10,8-47,4)	<0.001*
Total Hipopne(olay/saat)	5 (2.3-9.9)	9.7 (5.9-17.5)	<0.001*
MinimumSpO ₂	85 (79-88)	76 (69-82)	<0.001*
Ortalama SpO ₂	92 (90-94)	90 (88-92)	<0.001*
Epworth	8.50 (5-11)	10 (6-11)	0.104*
Düşük ArTH%	89 (54.9)	30 (17.5)	<0.001**

Median (IQR); n(%)

*: Mann Whitney U Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Demografik ve diğer parametrelerin REM Bağımlı OUAS varlığını öngörmesi için tek ve çok yönlü logistic regresyon analizi sonuçları Tablo 4.12.'de verilmiştir. Tek yönlü logistic regresyon analizi sonuçlarına göre yaş (OR: 1.022), boyun çevresi (OR: 1.095), komorbidite varlığı (OR:1.636), sigara kullanım miktarı (OR: 1.015), AHI yan (OR: 1.056), AHI sırt üstü (OR: 1.033), AHI total (OR: 1.062), apne (OR:1.066), hipopne (OR: 1.090), minimum oksijen satürasyonu (OR: 0.910), ortalama oksijen satürasyonu (OR: 0.806), düşük ArTH (OR: 0.175) parametreleri ayrı ayrı REM Bağımlı OUAS hastalarını öngörmeye etkili parametrelerdir. Tek yönlü logistic regresyon analizi anlamlı bulunan değişkenler ile yapılan backward çok yönlü logistic regresyon analizi sonuçları değerlendirildiğinde apne

(OR: 1.050), hipopne (OR: 1.063), minimum oksijen satürasyonu (OR:0.958) parametreleri birlikte REM Bağımlı OUAS tanısını öngörmeye istatistiksel olarak etkili parametrelerdir.

Tablo 4. 12. REM Bağımlı OUAS Tanısı İçin Logistic Regresyon Analizi

	Univariate		Multivariate (Backward)	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Yaş	1.022 (1.001-1.049)	0.049		
Cinsiyet (erkek)	0.662 (0.355-1.235)	0.195		
BMI (kg/m²)	1.037 (1.002-1.073)	0.040		
Boyun Ç.(cm)	1.095 (1.032-1.161)	0.003		
Komorbidite	1.636 (1.057-2.533)	0.027		
Sigara (içiyor)				
Hiç İçmemiş	0.811 (0.498-1.320)	0.398		
Bırakmış	1.273 (0.680-2.386)	0.451		
Sigara (paket/yıl)	1.015 (1.002-1.028)	0.027		
AHI yan (olay/saat)	1.056 (1.039-1.073)	<0.001		
AHI sırt üstü (olay/saat)	1.033 (1.024-1.042)	<0.001		
AHI Total (olay/saat)	1.062 (1.047-1.078)	<0.001		
Total Apne	1.066 (1.048-1.084)	<0.001	1.050 (1.031-1.069)	<0.001
Total Hipopne	1.090 (1.054-1.127)	<0.001	1.063 (1.025-1.102)	0.001
Minimum SpO₂	0.910 (0.885-0.937)	<0.001	0.958 (0.925-0.992)	0.017
Ortalama SpO₂	0.806 (0.745-0.872)	<0.001		
Düşük ArTH	0.175 (0.106-0.288)	<0.001		

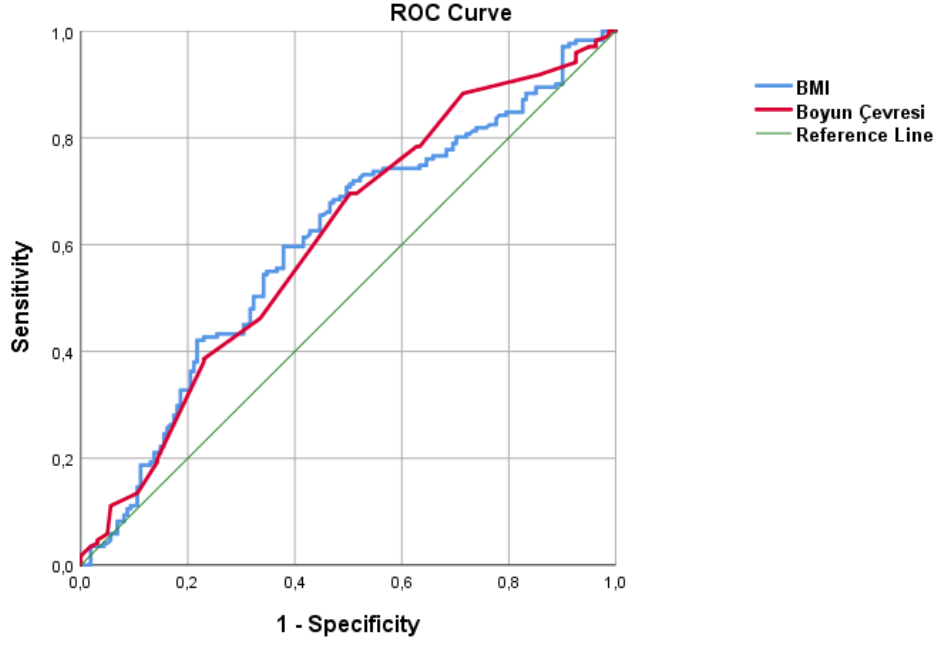
Cox&Snell R Square: 0,304; Nagelkerke R Square: 0,406; Accuracy: %73,8

Antropometrik ölçümlerden BMI ve boyun REM Bağımlı OUAS olan hastaları tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı (Tablo 4.13, Şekil 4.3). BMI için 29.411 ve daha büyük değerlerin REM Bağımlı OUAS hastalarını %60.2 sensitivite ve %58.6 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0.605 (p=0.001; %95 CI: 0.544-0.666) olarak bulunmuştur. Boyun çevresi için 41.5 cm ve daha büyük değerlerin REM Bağımlı OUAS hastalarını %60.8 sensitivite ve %56.1 spesifite ile öngörebileceği belirlendi. Eğri altında kalan alan 0.610 (p=0.001; %95 CI: 0.550-0.671) olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 13. BMI ve Boyun Çevresinin REM Bağımlı OUAS İçin ROC Analiz Tablosu

	BMI	Boyun Çevresi
Cut-off value	≥29.411	≥41.500
AUC (%95 CI)	0.605 (0.544-0.666)	0.610 (0.550-0.671)
Sensitivity (%95 CI)	60.23 (50.65-66.31)	60.82 (53.07-68.18)
Specificity (%95 CI)	58.64 (50.65-66.31)	56.17 (48.17-63.95)
PPV (%95 CI)	60.59 (55.23-65.70)	59.43 (54.24-64.42)
NPV (%95 CI)	58.28 (52.72-63.64)	57.59 (51.88-63.12)
Accuracy (%95 CI)	59.46 (53.97-64.78)	58.56 (53.06-63.90)

CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer



Şekil 4. 3. BMI ve Boyun Çevresinin REM Bağımlı OUAS Tanısı İçin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

OUAS'lı hastalarda uyku sırasında solunum bozukluğu yaşadıklarında kolaylıkla uyanma eğilimi yani “düşük arousal eşiği”ni araştırdığımız çalışmamızda, toplam 333 OUAS'lı (AHI:10-47,2) hastanın 119'unun (%35,7) düşük uyanma eşiği (düşük ArTH)'ne sahip olduğu belirlenmiştir. Uyanma eşiği, klinikte doğrudan ölçülememesi nedeniyle uzun süre göz ardı edilmiş bir fenotip olarak kalmıştır. Ancak Edwards ve arkadaşlarının geliştirdiği ve bizim bu çalışmada kullanmış olduğumuz formülasyon sayesinde, düşük ArTH'li hastalar polisomnografi verilerinden dolaylı olarak tanımlanabilmektedir[6]. Son çalışmalar, OUA hastalarının %30 ila %50'sinin negatif intratorasik basınçtaki (düşük solunum uyarılma eşiği) çok küçük değişikliklerle (> 15 cmH₂O) uyandığını göstermektedir. [2] Kişiden kişiye değişmekle birlikte, çalışmalar OUAS hastalarının en az üçte birinde solunum uyanma eşiğinin düşük olduğu bildirmektedir[11].

Bu tür öngörücü özellikler, OUAS'lı hastaların çeşitli özelliklerini invaziv olmayan bir şekilde karakterize edebilmemize bir adım daha yaklaşmamızı sağlar, böylece altta yatan mekanizmalara göre yeni tedaviler yönlendirilebilir. Çalışmamızda düşük ArTH grubundaki hastalarımızın özellikleri şöyleydi: Düşük ArTH grubunda yaş dağılımı daha genç belirlenmiştir. BMI, boyun çevresi anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. Ek komorbidite oranı düşük ArTH grubunda anlamlı düzeyde düşük belirlenmiştir. Düşük ArTH olan grupta normal ArTH olan gruba göre pozisyonel OUAS oranı anlamlı düzeyde yüksek, REM bağımlı OUAS oranı düşük ve Epworth skoru ise düşük belirlenmiştir. Cinsiyet ve sigara kullanımının ArTH gruplarında dağılımında istatistiki fark belirlenmemiştir. Ayrıca, bazı antropometrik parametrelerin (vücut kitle indeksi <29,35 kg/m² ve boyun çevresi <40,25 cm) düşük ArTH'yi öngörmeye kullanılabilir olduğu tespit edildi. Dolayısıyla, bu çalışmada özellikle anatomik darlığı olmayan, genç, BMI'si düşük ve pozisyonel OUAS'lı hastalarda düşük ArTH varlığından şüphelenilmesi gerektiği bulundu.

Son yıllarda, üst havayolu anatomisi dışındaki fizyolojik özelliklerin de hastalığın şiddetini ve tedavi yanıtını etkilediği anlaşılmıştır[2]. Bu özelliklerden biri olan uyanma eşiği (arousal threshold, ArTH), özellikle düşük değerlere sahip olduğunda, tekrarlayan uyanmalara, solunum sisteminde stabilizasyon bozukluklarına ve uyku bütünlüğünün bozulmasına yol açmaktadır[7]. Obstrüktif solunum sırasında, oksijen seviyeleri azalırken karbondioksit seviyeleri artar. Bu, solunum çabasının (negatif intratorasik basınç) artmasına ne-

den olur. Eğer arousal eşiği (uyanma eşiği) aşılrısa, uyku sırasında bir kortikal uyanma meydana gelir. Bu erken sonlanma, ilişkili hipoksemiye azaltabilir, ancak sonraki solunum olaylarının sıklığını arttırabilir. Birkaç mekanizma aracılığıyla bu etki meydana gelir.

Wang Q ve arkadaşlarının (2021) alıřması, dűřük ArTH'nin sadece OUAS'ın patogenezinde deđil, aynı zamanda periyodik ekstremite hareketleri gibi diđer uyku bozukluklarıyla da iliřkili olabileceđini gűstermiřtir[7]. Bu durum, dűřük ArTH'nin daha yaygın bir santral duyarlılık problemiyle iliřkili olabileceđini ve uyku kalitesini çok boyutlu olarak etkileyebileceđini dűřündürmektedir.

Dűřük ArTH'nin űst hava yolu kaslarının devreye girme (recruit) kabiliyetini azalttıđı ve ek obstrűktif solunum olaylarına zemin hazırlayabileceđini gűsteren çalıřmalar vardır[11]. Dolayısıyla dűřük arousal eřiđinin daha ađır OUAS ile iliřkili olabileceđi bildirilmektedir[8]. Yakın zamanda Edward BA ve arkadaşları tarafından yapılan OUAS'lılar ile normal kiřilerin karřılařtırıldıđı bir arařtırma, bizim çalıřmamızda kullandıđımız forműl kullanılarak hesaplanan dűřük ArTH oranının, OUA řiddetinin artmasıyla birlikte arttıđını gűstermiřtir[6]. Bizim alıřmamızda, dűřük arousal eřiđine (Arth) sahip grupta, total, REM ve sırtűstű AHI deđerlerine gűre obstrűktif uyku apne sendromu (OUAS) daha ađır seyretmemiřtir. Arousal eřiđi dűřük olan hastalarda, solunum olaylarının sayısı fazla olsa da, oksijen satűrasyonu ciddi řekilde dűřmeden uyanma gerçekleřtiđi için oksijen satűrasyonlarının daha iyi olması beklenmektedir. Nitekim alıřmamızda da, dűřük Arth'lı hastalarda hem ortalama O₂ satűrasyonu hem de gece boyunca kaydedilen en dűřük O₂ satűrasyonu deđerleri daha iyi bulunmuřtur.

Krieger ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yine arousal eşiğinin vűcut kitle indeksinin artmasıyla arttığı ve yaşlanmayla azaldığı bildirilmiştir[115], ancak başka bir çalışmada[116] bűyle bir ilişki bulunmamıştır.

Çalıřmamızda, dűřük ArTH oranı non-obez grupta (%46) obez gruptan (%24,2) daha yűksekti. Bizim çalıřmamızla benzer bir řekilde, Emma L. Gray ve arkadaşlarının (2017) yaptıkları çalıřmada[107] non-obez OUAS hastalarında dűřük ArTH oranı %86 gibi yűksek bir dűzeydeyken, obez grupta bu oran %60 olarak bildirilmiřtir. Bu bulgu, non-obez hastalarda anatomik faktűrlerden ziyade non-anatomik fizyolojik mekanizmaların hastalık oluřumunda űn planda olduđunu dűřündürmektedir.

Çalıřmamızda deđerlendirilen 333 hastadan 157'si obez, 176'sı non-obez grupta yer almakta idi (%52). Obezite, OUA için űnemli bir risk faktűrűdűr[65]. Ancak OUA'lı

obez olmayan hastalar da sıklıkla mevcuttur. Mevcut tahminler, obez olmayan bireylerin yetişkin OUA popülasyonunun en az %20'sini oluşturduğunu göstermektedir[117]. Bazı çalışmalarda OUA'lı obez olmayan hastalarda, OUA'ya atfedilebilir hipertansiyon riski, dört kat daha yüksek[118] ve erken ateroskleroz olasılığının 2,7 kat fazla olduğu gösterilmiştir[119]. Ancak çalışmamızda, obez OUAS'lı hastalarda komorbidite sıklığının non-obez hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Obez OUAS'lı hastalarda, total AHI ile belirlenen hastalık şiddeti ve gündüz aşırı uyku halinin bir göstergesi olan Epworth Uykululuk Ölçeği (ESS) skorları daha yüksek, gece boyunca ölçülen oksijen satürasyon değerleri ise non-obez hastalara göre daha kötü bulunmuştur. Muhtemelen bu faktörler, obez hastalarda komorbidite sıklığının artmasına katkıda bulunmuştur. Ayrıca, obezitenin komorbiditeler üzerinde doğrudan bir etkisi de söz konusu olabilir. OUA'lı obez olmayan hastaların sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) gibi mevcut tedavilerle tedavisinin daha zor olabileceğini gösteren çalışmalar vardır[120]. Bu nedenle, non-obez OUAS'lı hastalar için etkili alternatif tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve geliştirilmesi amacıyla, bu hasta grubunun klinik özelliklerinin ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda, non-obez OUAS'lı hastaların obez OUAS'lı hastalara göre daha genç olduğu, çoğunluğunun erkeklerden oluştuğu, hastalık şiddetinin daha hafif seyrettiği ve gece boyunca oksijen satürasyon değerlerinin daha iyi olduğu saptanmıştır. Ayrıca, komorbidite sıklığının düşük olması, düşük arousal eşiği (ArTH) oranlarının yüksekliği ile de ilişkili olabilir. Düşük ArTH, solunumsal olayların erken sonlanmasına neden olarak, olaylar sırasında oksijen satürasyonunda aşırı düşüşü engelleyebilmektedir.

Çalışmamızda, literatürde yaygın olarak bildirilenin aksine, düşük arousal threshold (ArTH) fenotipine sahip hastalarda Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) skorlarının anlamlı şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, düşük ArTH'nin uykunun sık sık bölünmesine neden olarak gündüz aşırı uykululuk yaratacağı yönündeki klasik beklentiyle çelişiyor görünmektedir. Ancak bu durumun birkaç olası fizyolojik ve davranışsal açıklaması bulunmaktadır.

Öncelikle, düşük ArTH'ye sahip hastalar, apne-hipopne olaylarına daha hızlı bir uyanma yanıtı vererek olayların süresini kısaltmakta, dolayısıyla derin ve uzun süren hipoksemi gelişimini önleyebilmektedirler. Bu durum, sık mikrouyanmalar yaşansa da, ciddi oksijen desatürasyonu oluşmadığı için gündüz aşırı uykululuğun belirginleşmemesine yol açabilir [5, 61]. Bir diğer olasılık ise, düşük ArTH fenotipine sahip bireylerin genellikle genç, non-obez ve komorbid hastalık yükü az olan bireyler olmalarıdır. Bu durum, uykuya bağlı

fizyolojik dayanıklılıklarının daha yüksek olmasına ve dolayısıyla uykunun bozulmasından daha az etkilenmelerine neden olabilir [107].

Öte yandan, Epworth Uykululuk Ölçeği öz bildirime dayalı subjektif bir değerlendirme aracı olduğundan, bireysel farkındalık düzeyine bağlı olarak semptomlar olduğundan daha az bildirilebilmektedir. Wang ve arkadaşları, düşük ArTH fenotipine sahip bireylerin gündüz semptom farkındalığının düşük olabileceğini ve bu nedenle uykululuğu normalleştirerek düşük Epworth skorları bildirebileceklerini öne sürmüştür[7].

Sonuç olarak, düşük ArTH'nin her zaman yüksek uykululuk ile eşleşmediği ve bu fizyolojik fenotipin klinik yansımasının hasta özelliklerine göre değişkenlik gösterebileceği anlaşılmaktadır. Bu durum, ArTH fenotipinin değerlendirilmesinde hem objektif hem de subjektif parametrelerin birlikte ele alınması gerektiğini göstermektedir.

Obstrüktif solunum olaylarının en çarpıcı özelliği, sırtüstü uyku pozisyonunda en şiddetli ve sık olmalarıdır: Gerçekten de, obstrüktif uyku apnesi (OUA) hastalarının yarısından fazlası pozisyon baskın OUAS olarak sınıflandırılabilir[106]. Çalışmamızda hastaların %60'ında pozisyon baskın OUAS saptanmıştır. Mevcut kanıtlar, sırtüstü pozisyonda ilişkili OUAS'ın, olumsuz hava yolu geometrisine, azalmış akciğer hacmine ve hava yolu daraldığında dilatör kasların yeterli kompensasyon sağlayamamasına atfedilebileceğini göstermektedir. Ancak, fizyolojik çalışmaların çok azı hastaları yan ve sırtüstü pozisyonlarda ayrı ayrı incelemiştir. Bu nedenle, uyku pozisyonunun solunum stabilitesi üzerindeki etkilerini açıklayan bilgiler sınırlıdır. Ayrıca, sırtüstü pozisyonda arousal eşiği ve ventilasyon kontrol dengesizliğinin rolü de henüz net olarak tanımlanmamıştır. Çalışmamızda, pozisyonel OUAS olan hasta grubunda erkek cinsiyet oranı daha yüksek bulunmuş, vücut kitle indeksi (VKİ) anlamlı düzeyde daha düşük saptanmış ve ek komorbidite oranları da pozisyonel OUAS grubunda daha düşük belirlenmiştir. Bu bulgular, pozisyonel OUAS'ın erkeklerde ve daha düşük VKİ değerine sahip bireylerde daha sık görüldüğünü bildiren literatür ile uyumludur[114]. Literatürde pozisyonel OUAS'luların daha genç bireyler olduğu da bildirilmektedir bizim çalışmamızda fark anlamlı değildi.

Son dönem çalışmalar, arousal eşiğinin evre 2 uykudan yavaş dalga uykusuna geçiş sırasında yaklaşık %45 oranında arttığını göstermiştir[121]. Bunun genioglossus kas aktivitesinin ve solunum stabilitesinin artmasını kolaylaştırması muhtemeldir[121-123]. Buna karşılık, hafif evre 1 uykusundaki arousal eşiği, REM uykusundakine benzer düzeydedir ve evre

2 uykusuna kıyasla yaklaşık %37 daha düşük bulunmuştur[8]. Bunun hafif uyku sırasında uyku bozukluğu solunum eğiliminin artmasına katkıda bulunması muhtemeldir[123].

Çalışmamızda, düşük ArTH grubunda REM bağımlı OUAS'lı hastaların oranı daha düşük bulunmuştur. Aktif kas atonisinin varlığı ve yüksek arousal eşiği, REM uykusunun belirgin özellikleri olarak tanımlanmaktadır[124]. REM döneminde, uyarılma eşiği düşük olsa bile hastaların solunumsal uyarılara yanıt verme yeteneklerinin azaldığı bilinmektedir. Özofagus basınç ölçümleri kullanılarak yapılan çalışmada, Gleeson ve arkadaşları, normal bireylerde uykudan uyanmayı tetikleyen uyarının (hipoksi, hiperkapni veya toraks içi negatif basınç artışı gibi) nefes alma dürtüsünün kaynağından bağımsız olduğunu göstermiştir. Bireyler arasında belirgin farklılıklar bulunmasına rağmen, birey içindeki uyarılma eşiği oldukça stabil kalmaktadır. 116 ardışık OUA hastasında yapılan değerlendirmede ise, solunum çabası indekslerinin REM uykusunda, NREM uykusuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum, pik negatif intratorasik basınç değerleriyle de gösterilmiştir (REM uykusunda $-39,6 \pm 1,9$ mbar; NREM uykusunda $-50,9 \pm 2,5$ mbar). Daha düşük solunum çabası, apnelerin uyarılma eşiğine ulaşmadan daha uzun süre devam etmesine olanak tanıyabilir ve bu da REM uykusundaki solunum olaylarının daha uzun sürmesini açıklayabilir[115, 125].

Pozisyonel OUAS grubunda ise, düşük uyanma eşiği pozisyonel olmayan gruba kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda normal arousal eşikli (ArTH) grupta uyku etkinliği oranı %82,30 iken, düşük ArTH grubunda bu oran %77,90 olarak saptanmıştır ve bu fark sınırdan anlamlı bulunmuştur. Uyku etkinliği, toplam uyku süresinin yatakta kalma süresine oranını ifade eder ve uyku kalitesinin dolaylı bir göstergesi olarak kabul edilir[126]. Literatürde düşük uyku etkinliği, daha sık uyanmalar ve bölünmüş uyku ile ilişkilidir. Bu bağlamda, düşük arousal eşikli bireylerde, artmış ventilatuvar instabilite ve daha düşük uyanma eşiği nedeniyle daha kolay uyanmalar meydana gelebileceğinden, bu bireylerin uyku bütünlüğünün daha fazla bozulması beklenebilir. Bu durum, çalışmamızda düşük ArTH grubunda uyku etkinliğinin numerik olarak daha düşük olmasını açıklayabilir. Benzer şekilde, Wang ve ark.[7], düşük uyanma eşiğine sahip OUAS hastalarında artmış mikro-uyanıklıklarla birlikte daha kötü uyku bütünlüğü gözlemlemişlerdir.

Tedavi açısından bakıldığında, düşük ArTH'ye sahip hastalarda CPAP tedavisine uyumun daha düşük olduğu bilinmektedir [2]. Bu bulgu, CPAP cihazına olan ihtiyacın

hastaların uyku yapısı ve patofizyolojisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda CPAP, yeterli süre kullanılmamakta ya da tolere edilememektedir. Bu nedenle, düşük ArTH'li hastalar için alternatif tedavi stratejileri geliştirilmesi önemlidir. Özellikle, eszopiklon gibi sedatif ajanlarla ArTH'nin farmakolojik olarak artırılmasının, düşük ArTH'ye sahip hastalarda AHI'yi anlamlı şekilde azaltabildiği gösterilmiştir [6]. Ancak anatomik kollapsı ağır olan hastalarda bu tedaviler zararlı olabilir. Bu durum, fenotip-temelli tedavi anlayışının ne kadar gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda düşük arousal threshold (ArTH) fenotipinin; obezite durumu, REM uykusu bağımlılığı ve pozisyonel özellikler gibi klinik değişkenlerle anlamlı ilişkiler gösterdiği bulunmuştur. Bulgularımıza göre, düşük ArTH'li OUAS'lılar daha sıklıkla non-obezdiler, pozisyonel OUAS oranı belirgin şekilde daha yüksekti. Bu hasta grubundaki OUAS'lılarda aynı zamanda daha genç yaş, daha düşük BMI ve boyun çevresi, daha iyi oksijenasyon düzeyleri ve daha düşük AHI değerleri gözlenmiştir.

Tüm bu bulgular, ArTH'nin OUAS fenotiplenmesinde temel bir biyobelirteç olabileceğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş tedavi planlarının şekillenmesinde anahtar rol üstlenebileceğini göstermektedir. Ancak bu fenotipin rutin klinik uygulamalara entegrasyonu için, daha geniş örneklemler, prospektif ve müdahale temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu bağlamda, gelecekte yapılacak araştırmalarda aşağıdaki başlıklar öncelikli olarak ele alınmalıdır:

- ArTH düzeylerinin farmakolojik veya davranışsal müdahalelerle modifiye edilip edilemeyeceğinin araştırılması,
- ArTH'ye dayalı fenotiplerin CPAP dışı tedavilere (mandibular aparey, pozisyonel terapi, dil kası eğitimi vb.) yanıt düzeylerinin karşılaştırılması,
- ArTH ile diğer non-anatomik fenotiplerin (ventilatör kontrol dengesizliği, kas cevapsızlığı) etkileşiminin incelenmesi.

Sonuç olarak, bu çalışma, OUAS hastalarında ArTH düzeylerinin sadece bir biyobelirteç değil, aynı zamanda hastalığın klinik yönetiminde tanı, tedavi ve prognoz açısından önemli bir yol gösterici olabileceğini ortaya koymaktadır. Düşük ArTH'li hastaların erken tanımlanması, fenotip temelli bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının daha etkin biçimde uygulanmasını sağlayacak; böylece hastaların yaşam kalitesini artıracak ve tedaviye uyum oranlarını iyileştirecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Jordan, A.S., D.G. McSharry, and A. Malhotra, Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 2014. 383(9918): p. 736-47.
2. Eckert, D.J., et al., Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013. 188(8): p. 996-1004.
3. Wellman, A., et al., A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*, 2011. 110(6): p. 1627-1637.
4. Antonaglia, C., et al., Low arousal threshold: a common pathophysiological trait in patients with obstructive sleep apnea syndrome and asthma. *Sleep Breath*, 2023. 27(3): p. 933-941.
5. Eckert, D.J. and M.K. Younes, Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol (1985)*, 2014. 116(3): p. 302-13.
6. Edwards, B.A., et al., Clinical predictors of the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. 190(11): p. 1293-300.
7. Wang, Q., et al., Low Arousal Threshold: A Potential Bridge Between OSA and Periodic Limb Movements of Sleep. *Nat Sci Sleep*, 2021. 13: p. 229-238.
8. Eckert, D.J., et al., Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci (Lond)*, 2011. 120(12): p. 505-14.
9. American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed. 2014, IL (Illinois): American Academy of Sleep Medicine.
10. Genc, S., et al., What is the clinical significance of mixed apnea in patients with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Acta Medica Mediterranea*, 2014. 30: p. 523-528.
11. Lv, R., et al., Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2023. 8(1): p. 218.
12. Park, J.G., K. Ramar, and E.J. Olson, Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*, 2011. 86(6): p. 549-54; quiz 554-5.
13. Antonaglia, C. and G. Passuti, Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. *Sleep Breath*, 2022. 26(2): p. 513-518.
14. Obesity and overweight. 2021; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
15. Strollo, P.J., Jr. and R.M. Rogers, Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 1996. 334(2): p. 99-104.
16. Patial, K., et al., Understanding the Association Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Case-Control Study. *Cureus*, 2023. 15(9): p. e45843.
17. Neelapu, B.C., et al., Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev*, 2017. 31: p. 79-90.

18. Degache, F., et al., Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*, 2013. 36(4): p. 501-7.
19. Schorr, F., et al., Different Craniofacial Characteristics Predict Upper Airway Collapsibility in Japanese-Brazilian and White Men. *Chest*, 2016. 149(3): p. 737-46.
20. Chi, L., et al., Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*, 2011. 38(2): p. 348-58.
21. Genta, P.R., et al., Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. *Sleep*, 2014. 37(10): p. 1673-8.
22. Brown, E.C., et al., Tongue stiffness is lower in patients with obstructive sleep apnea during wakefulness compared with matched control subjects. *Sleep*, 2015. 38(4): p. 537-44.
23. Eckert, D.J., et al., The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. *Chest*, 2009. 135(4): p. 957-964.
24. Carberry, J.C., et al., Upper Airway Collapsibility (Pcrit) and Pharyngeal Dilator Muscle Activity are Sleep Stage Dependent. *Sleep*, 2016. 39(3): p. 511-21.
25. Schwartz, A.R., et al., The hypotonic upper airway in obstructive sleep apnea: role of structures and neuromuscular activity. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(4 Pt 1): p. 1051-7.
26. Smith, P.L., et al., Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 1988. 64(2): p. 789-95.
27. Stadler, D.L., et al., Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 2009. 32(12): p. 1579-87.
28. Ong, J.S., et al., Variability of human upper airway collapsibility during sleep and the influence of body posture and sleep stage. *J Sleep Res*, 2011. 20(4): p. 533-7.
29. Walsh, J.H., et al., Influence of head extension, flexion, and rotation on collapsibility of the passive upper airway. *Sleep*, 2008. 31(10): p. 1440-7.
30. Kirkness, J.P., et al., Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985), 2003. 95(5): p. 1761-6.
31. White, L.H. and T.D. Bradley, Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*, 2013. 591(5): p. 1179-93.
32. Kirkness, J.P., et al., Contribution of male sex, age, and obesity to mechanical instability of the upper airway during sleep. *J Appl Physiol* (1985), 2008. 104(6): p. 1618-24.
33. Genta, P.R., et al., Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* (1985), 2011. 111(5): p. 1315-22.
34. Sforza, E., et al., Pharyngeal critical pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 159(1): p. 149-57.
35. Saboisky, J.P., et al., Tonic and phasic respiratory drives to human genioglossus motoneurons during breathing. *Journal of Neurophysiology*, 2006. 95(4): p. 2213-2221.

36. Bailey, E.F., P.L. Janssen, and R.F. Fregosi, PO₂-dependent changes in intrinsic and extrinsic tongue muscle activities in the rat. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2005. 171(12): p. 1403-1407.
37. Bailey, E.F., Y.-H. Huang, and R.F. Fregosi, Anatomic consequences of intrinsic tongue muscle activation. *Journal of applied physiology*, 2006. 101(5): p. 1377-1385.
38. Eckert, D.J., et al., A secondary reflex suppression phase is present in genioglossus but not tensor palatini in response to negative upper airway pressure. *Journal of Applied Physiology*, 2010. 108(6): p. 1619-1624.
39. Eckert, D.J., et al., Genioglossus reflex inhibition to upper-airway negative-pressure stimuli during wakefulness and sleep in healthy males. *The Journal of physiology*, 2007. 581(3): p. 1193-1205.
40. Shea, S.A., J.K. Edwards, and D.P. White, Effect of wake-sleep transitions and rapid eye movement sleep on pharyngeal muscle response to negative pressure in humans. *The Journal of physiology*, 1999. 520(3): p. 897-908.
41. Nicholas, C.L., et al., Discharge patterns of human tensor palatini motor units during sleep onset. *Sleep*, 2012. 35(5): p. 699-707.
42. Wilkinson, V., et al., Discharge patterns of human genioglossus motor units during sleep onset. *Sleep*, 2008. 31(4): p. 525-533.
43. Basner, R.C., et al., Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normals during slow-wave sleep. *Respiration physiology*, 1991. 83(2): p. 189-200.
44. Danny, J.E., Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. *Sleep Medicine Reviews*, 2018. 37: p. 45-59.
45. Saboisky, J.P., et al., Functional role of neural injury in obstructive sleep apnea. *Frontiers in neurology*, 2012. 3: p. 95.
46. Genta, P.R., et al., Influence of pharyngeal muscle activity on inspiratory negative effort dependence in the human upper airway. *Respiratory physiology & neurobiology*, 2014. 201: p. 55-59.
47. Brown, E.C., et al., Respiratory movement of upper airway tissue in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2013. 36(7): p. 1069-1076.
48. Patil, S.P., et al., Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *Journal of applied physiology*, 2007. 102(2): p. 547-556.
49. Wellman, A., et al., A simplified method for determining phenotypic traits in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology*, 2013. 114(7): p. 911-922.
50. Zaidi, F.N., et al., Tongue anatomy and physiology, the scientific basis for a novel targeted neurostimulation system designed for the treatment of obstructive sleep apnea. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, 2013. 16(4): p. 376-386.
51. Kairaitis, K., Is the pharynx a muscular hydrostat? *Medical hypotheses*, 2010. 74(3): p. 590-595.
52. Mwenge, G.B., et al., Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea: a 1-year pilot study. *European Respiratory Journal*, 2013. 41(2): p. 360-367.

53. Strollo Jr, P.J., et al., Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 2014. 370(2): p. 139-149.
54. Eckert, D.J., A. Malhotra, and A.S. Jordan, Mechanisms of apnea. *Progress in cardiovascular diseases*, 2009. 51(4): p. 313-323.
55. Younes, M., Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders. *Journal of applied physiology*, 2008. 105(5): p. 1389-1405.
56. Eckert, D.J. and A. Wellman, Physiological phenotypes. *Obstructive Sleep Apnoea (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2015. 67: p. 9-31.
57. Younes, M., et al., Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. 163(5): p. 1181-1190.
58. Terrill, P.I., et al., Quantifying the ventilatory control contribution to sleep apnoea using polysomnography. *European Respiratory Journal*, 2015. 45(2): p. 408-418.
59. Wellman, A., et al., Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2004. 170(11): p. 1225-1232.
60. Younes, M., et al., Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*, 2007. 103(6): p. 1929-1941.
61. Younes, M., Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2004. 169(5): p. 623-633.
62. Dempsey, J.A., et al., Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol (1985)*, 2014. 116(1): p. 3-12.
63. Pack, A.I., Application of Personalized, Predictive, Preventative, and Participatory (P4) Medicine to Obstructive Sleep Apnea. A Roadmap for Improving Care? *Ann Am Thorac Soc*, 2016. 13(9): p. 1456-67.
64. Abbasi, A., et al., A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci*, 2021. 14(2): p. 142-154.
65. Young, T., J. Skatrud, and P.E. Peppard, Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama*, 2004. 291(16): p. 2013-6.
66. Epstein, L.J., et al., Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 2009. 5(3): p. 263-76.
67. LAKADAMYALI, H., Göğüs Hastalıkları. *Uykuda Solunum Bozuklukları*, ed. O. KÖKTÜRK. Vol. 11. 11-19.
68. Türk Toraks Derneği, UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI, ed. O. Köktürk. Vol. 2. 2015. 190-208.
69. Schwab, R., S. Kuna, and J. Remmers, Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. 2005. 983-1000.
70. Köktürk, O., Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 2000. 48(1): p. 125-132.
71. Schwab, R.J., Upper airway imaging. *Clin Chest Med*, 1998. 19(1): p. 33-54.

72. Schwab, R.J. and A.N. Goldberg, Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am*, 1998. 31(6): p. 931-68.
73. Togeiro, S.M., et al., Evaluation of the upper airway in obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res*, 2010. 131: p. 230-5.
74. Attal, P. and P. Chanson, Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(2): p. 483-95.
75. Misiolek, M., et al., Sleep apnea syndrome and snoring in patients with hypothyroidism with relation to overweight. *J Physiol Pharmacol*, 2007. 58 Suppl 1: p. 77-85.
76. Faulx, M.D., et al., Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep*, 2007. 30(7): p. 923-9.
77. Tsioufis, C., et al., Association of obstructive sleep apnea with urinary albumin excretion in essential hypertension: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*, 2008. 52(2): p. 285-93.
78. Tomori, Z., et al., [Regulation of respiration and its sleep-related disorders]. *Sb Lek*, 2002. 103(1): p. 65-71.
79. Weitzenblum, E., et al., Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 1988. 138(2): p. 345-9.
80. Hoffstein, V. and Z. Oliver, Pulmonary function and sleep apnea. *Sleep Breath*, 2003. 7(4): p. 159-65.
81. Association, A.S.D., *The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual*. 2nd ed. 1997, Lawrence, Kansas: Allen Press.
82. Shahar, E., et al., Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. 163(1): p. 19-25.
83. Lattimore, J.D., D.S. Celermajer, and I. Wilcox, Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(9): p. 1429-37.
84. Somers, V.K., et al., Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, 1995. 96(4): p. 1897-904.
85. Alonso-Fernández, A., et al., Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest*, 2005. 127(1): p. 15-22.
86. Chervin, R.D., The multiple sleep latency test and Epworth sleepiness scale in the assessment of daytime sleepiness. *J Sleep Res*, 2000. 9(4): p. 399-401.
87. Schwab RJ, G.A., Pack AI, *Sleep Apnea Syndromes*, in Fishman's *Pulmonary Diseases and Disorders*, F. AP, Editor. 1999, McGraw-Hill: New York, NY. p. 1617-1637.
88. Carskadon, M.A., et al., Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 1986. 9(4): p. 519-24.
89. Johns, M.W., Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*, 2000. 9(1): p. 5-11.
90. Higgs, B.D., et al., Measurement of pleural pressure with esophageal balloon in anesthetized humans. *Anesthesiology*, 1983. 59(4): p. 340-3.

91. Skatvedt, O., Continuous pressure measurements during sleep to localize obstructions in the upper airways in heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1995. 252(1): p. 11-4.
92. Kapur, V.K., et al., Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 2017. 13(3): p. 479-504.
93. Berry RB, B.R., Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV, The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.2. 2013, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
94. Silber, M.H., et al., The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*, 2007. 3(2): p. 121-31.
95. Haba-Rubio, J., et al., Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*, 2005. 128(5): p. 3350-7.
96. Douglas, N.J., et al., Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis*, 1982. 125(3): p. 286-9.
97. Findley, L.J., S.C. Wilhoit, and P.M. Suratt, Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 1985. 87(4): p. 432-6.
98. Peppard, P.E., N.R. Ward, and M.J. Morrell, The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. 180(8): p. 788-93.
99. Javaheri, S., et al., Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*, 2017. 69(7): p. 841-858.
100. Pirzada, A.R. and A.S. BaHammam, Rapid eye movement predominant obstructive sleep apnoea: prognostic relevance and clinical approach. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2021. 27(6): p. 514-522.
101. Bahammam, R.A., et al., The Associations of Gender, Menopause, Age, and Asthma with REM-Predominant Obstructive Sleep Apnea: A Prospective Observational Study. *Nat Sci Sleep*, 2020. 12: p. 721-735.
102. Koo, P., et al., End-expiratory lung volume decreases during REM sleep despite continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*, 2020. 24(1): p. 119-125.
103. Cartwright, R.D., F. Diaz, and S. Lloyd, The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. *Sleep*, 1991. 14(4): p. 351-3.
104. Marklund, M., M. Persson, and K.A. Franklin, Treatment success with a mandibular advancement device is related to supine-dependent sleep apnea. *Chest*, 1998. 114(6): p. 1630-5.
105. Bignold, J.J., et al., Accurate position monitoring and improved supine-dependent obstructive sleep apnea with a new position recording and supine avoidance device. *J Clin Sleep Med*, 2011. 7(4): p. 376-83.
106. Joosten, S.A., et al., Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev*, 2014. 18(1): p. 7-17.

107. Gray, E.L., D.K. McKenzie, and D.J. Eckert, Obstructive sleep apnea without obesity is common and difficult to treat: evidence for a distinct pathophysiological phenotype. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017. 13(1): p. 81-88.
108. Iannella, G., et al., Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *Int J Environ Res Public Health*, 2022. 19(4).
109. Shiomi, T., et al., Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 1991. 100(4): p. 894-902.
110. Shamsuzzaman, A.S., B.J. Gersh, and V.K. Somers, Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*, 2003. 290(14): p. 1906-14.
111. Parker, J.D., et al., Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. 160(6): p. 1888-96.
112. Yamauchi, M., et al., Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 2006. 10(4): p. 189-93.
113. Dematteis, M., et al., Intermittent hypoxia induces early functional cardiovascular remodeling in mice. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. 177(2): p. 227-35.
114. Oksenberg, A., et al., Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest*, 1997. 112(3): p. 629-39.
115. Krieger, J., et al., Respiratory effort during obstructive sleep apnea: role of age and sleep state. *Chest*, 1997. 112(4): p. 875-84.
116. Eikermann, M., et al., The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*, 2007. 131(6): p. 1702-9.
117. Mortimore, I.L., et al., Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(1): p. 280-3.
118. Bixler, E.O., et al., Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 2000. 160(15): p. 2289-95.
119. Luyster, F.S., et al., Relation of obstructive sleep apnea to coronary artery calcium in non-obese versus obese men and women aged 45-75 years. *Am J Cardiol*, 2014. 114(11): p. 1690-4.
120. Kim, H., et al., Treatment outcomes and compliance according to obesity in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013. 270(11): p. 2885-90.
121. Ratnavadivel, R., et al., Upper airway function and arousability to ventilatory challenge in slow wave versus stage 2 sleep in obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 2010. 65(2): p. 107-12.
122. Jordan, A.S., et al., Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2009. 32(3): p. 361-8.
123. Ratnavadivel, R., et al., Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. *J Clin Sleep Med*, 2009. 5(6): p. 519-24.
124. Berger, A.J., What causes muscle atonia in REM? *Sleep*, 2008. 31(11): p. 1477-8.

125. Gleeson, K., C.W. Zwillich, and D.P. White, The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990. 142(2): p. 295-300.
126. Reed, D.L. and W.P. Sacco, Measuring Sleep Efficiency: What Should the Denominator Be? *J Clin Sleep Med*, 2016. 12(2): p. 263-6.