



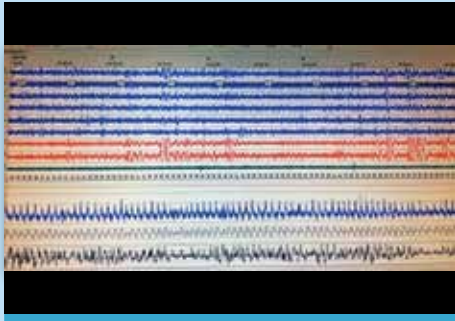
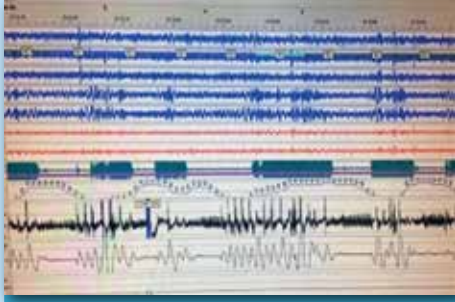
JOURNAL OF TURKISH SLEEP MEDICINE

Official Publication of the Turkish Sleep
Medicine Society

JTSM

ISSN 2148-1504

Cilt / Volume: 3 | Sayı / Issue: 2 | Haziran / June 2016



Derleme / Review

Obstrüktif Uyku Apnesi ve Kanser

Ceyda Erel Kırıçoğlu Demir; İstanbul, Türkiye

Özgün Makaleler / Original Articles

İnterstisyel Akciğer Hastalığı Hastalarının Uykuda Solunum Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi

Pervin Hancı ve ark.; İzmir, Türkiye

Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı ile İlişkisi

Sema Demir; Ankara, Türkiye

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Göz Üzerine Etkileri

Özge Oral Tapan ve ark.; İzmir, Bolu, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Report

Tedaviyle Ortaya Çıkan Santral Uyku Apnesi: İkinci Titrazyonda Düzelmir mi?

Sebahat Genç ve ark.; Hatay, İzmir, Türkiye



JOURNAL OF TURKISH SLEEP MEDICINE

JTSM

Editörler Kurulu / Editorial Board

**Türk Uyku Tıbbı Derneği'nin resmi yayını/
Official publication of the Turkish Sleep Medicine Society**

Editör / Editor

Oya İtil, İzmir, Türkiye

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Murat Aksu, İstanbul, Türkiye

Fuat Özgen, Ankara, Türkiye

Hikmet Fırat, Ankara, Türkiye

Uluslararası Danışman Kurulu / International Advisory Board

Yüksel Peker, Gothenburg, İsveç

Ulusal Danışman Kurulu / National Advisory Board

Dr. Murat Aksu, İstanbul, Türkiye
Dr. Recep Alp, Tekirdağ, Türkiye
Dr. Sadık Ardıç, Ankara, Türkiye
Dr. Hamdullah Aydın, Ankara, Türkiye
Dr. Ahmet Uğur Demir, Ankara, Türkiye
Dr. Hayrünnisa Denктаş, İstanbul, Türkiye
Dr. Hikmet Fırat, Ankara, Türkiye
Dr. Erbil Gözükırmızı, İstanbul, Türkiye
Dr. Kıvanç Günhan, Manisa, Türkiye

Dr. Oya İtil, İzmir, Türkiye
Dr. Adile Öniz, İzmir, Türkiye
Dr. Derya Karadeniz, İstanbul, Türkiye
Dr. Hakan Kaynak, İstanbul, Türkiye
Dr. Fuat Özgen, Ankara, Türkiye
Dr. Sinan Yetkin, Ankara, Türkiye
Dr. Hikmet Yılmaz, Manisa, Türkiye
Dr. Zeynep Zeren Uçar, İzmir, Türkiye

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi, derginin yayına hazır hale getirilmesi ve baskısı Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English and publishing process are realized by Galenos.



Yayıncı/Publisher
Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director
Nesrin Çolak

Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator
Burak Sever

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Ebru Boz
Sati Doruk

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Eren Arsel
Turgay Akpınar

Proje Asistanları/Project Assistants
Hatice Balta
Eda Koluksa
Zeynep Altındağ

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Büşrah Toparslan

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul-Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 **Faks/Fax:** +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4.Levent-İstanbul-Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Ekim 2016/October 2016

ISSN: 2148-1504

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

International scientific journal published quarterly.



Amaç ve Kapsam / Aims and Scope

Journal of Turkish Sleep Medicine (Türk Uyku Tıbbı Dergisi) Türk Uyku Tıbbı Derneği'nin süreli resmi yayını olarak 2014 yılı Mart ayında yayına başlamıştır. Dergi uyku tıbbı ile ilgili olgu sunusu, araştırma yazısı, derleme türü yazıları, Türkçe ve İngilizce olarak kabul etmektedir. Yazarlardan hem Türkçe hem İngilizce özet istenmektedir. Hakem değerlendirmelidir. Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül sayıları ile Aralık kongre sayısı) basılmaktadır. Web erişimli bir dergidir, yazıları web üzerinden kabul etmektedir. Yazı gönderme ile ilgili bilgi için lütfen "Yazarlara Bilgi" kısmına başvurun.

Türk Uyku Tıbbı Dergisi Emerging Sources Citation Index (ESCI), EBSCO Database, CINAHL Complete Database, ProQuest Health & Medical Complete, Turk Medline ve Türkiye Atıf Dizini'nde indekslenmektedir.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Bu eser Creative Commons Alıntı-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Journal of Turkish Sleep Medicine (Türk Uyku Tıbbı Dergisi) started in 2014 March as the official periodic publication of Turkish Sleep Medicine Society. The Journal accepts case report, research article and review article about sleep medicine in Turkish and English. The authors are required to provide abstracts in both English and Turkish. Peer reviewed. Four issues are published in a year (issues in March, June, September and special congress issue in December). Open access through web and receives submission to the website. Please refer to "Instruction for Authors" section for information about submission.

Journal of Turkish Sleep Medicine is indexed in Emerging Sources Citation Index (ESCI), EBSCO Database, CINAHL Complete Database, ProQuest Health & Medical Complete, Turk Medline and Türkiye Citation Index.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



Yazarlara Bilgi

Yazar Kılavuzu

Journal of Turkish Sleep Medicine Dergisi'ne gösterdiğiniz ilgiden dolayı teşekkür ederiz. Lütfen makalenizi hazırlarken size yardımcı olacak aşağıda yer alan yönergeleri dikkate almak için zaman ayırın ve herhangi bir sorunuzun olması durumunda bizimle iletişime geçmekten çekinmeyin. Gözden geçirme ve yayınlanma işlemlerini hızlandırmak amacıyla yönergelere uymayan makaleler gözden geçirme işleminden önce teknik düzeltmeleri yapması için iletişim kurulacak yazara geri gönderilir.

İçerik

1. Dergi Hakkında
2. Editör İncelemesi ve Yayına Kabul
3. Makale Kategorileri
4. Makale Gönderimi
5. Makalenin Yapısı
6. Makalenin Biçimi
7. Düzeltmeler
8. Etik Hususlar
9. Klinik Araştırmaların Kaydedilmesi
10. Telif Hakkı
11. Ayrışmalar
12. Renkli Şekil Ücretleri
13. Makalenin Takibi
14. Erken Çevrimiçi Makaleler
15. İnternet Ağındaki Yayınlanan Dergi
16. Yazı İşleri

1. Dergi Hakkında

Journal of Turkish Sleep Medicine (Türk Uyku Tıbbı Dergisi), Türk Uyku Tıbbı Derneğinin süreli yayın organıdır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce olan; uyku ile ilgili temel klinik ve sosyolojik konularda ve uyku ve biyolojik ritimleri işleyen özgün araştırma makalelerini, olgu sunularını, derlemeleri yayınlar. Hem TUD üyesi olanlar hem de olmayanlar yazılarını dergiye gönderebilirler.

Baş Editör: Türk Uyku Tıbbı Derneği, Kocamustafapaşa Cd. Merih İş Merkezi, No:45
D: 55 Kocamustafapaşa - Fatih / İstanbul

Sıklık: Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül sayıları ve Aralık kongre sayısı)

ISSN: 2148-1504 (basılı), Dergi Adı Kısaltması: JTSM

Dergisi Yayıncı: Galenos Yayınevi

2. Editör İncelemesi ve Yayına Kabul

Yayına Kabul: Tüm yazılar için yayına kabul kriterleri arasında araştırmanın kalitesi ve özgünlüğü ve derginin okuyucuları açısından önemli olması yer alır. Tüm makaleler gözden geçirilir. Editör herhangi bir materyali yayınlamayı reddetme hakkına sahiptir. Makalenin kabul olması veya reddedilmesi ile ilgili son karar Yayın Kurulu'na aittir.

Makale İnceleme Süreci: Dergiye gönderilen bir makale konusuna göre yardımcı editörlerden birine gönderilir. Sorumlu yardımcı yazar makaleyi incelemesi için ikiden fazla hakemi görevlendirir ve hakemlerin yorumlarına göre makalenin yayınlanmasına, revize edilmesine veya reddedilmesine dört-altı hafta içinde karar verir.

Makalenin Yayınlanmasından Önce: Tüm makaleler açık, öz ve anlaşılır bir biçimde yazılmalıdır böylece makalenin yazıldığı alanda uzman olmayan profesyonel okuyucular tarafından da anlaşılabilir olmalıdır. İçeriği bakımından yayınlanabilir olduğuna karar verilen yazılar için editörler makaledeki anlam belirsizliklerini ve tekrarları gidermek ve yazar ile okuyucu arasındaki iletişimi geliştirmek amacıyla makalede değişiklik yapabilir. Eğer kapsamlı değişiklikler yapılması gerekiyorsa makaleler düzeltme için yazarlara geri gönderilir.

3. Makale Kategorileri

(1) Özgün Makale Temel veya klinik konularda üzerine güncel araştırmaların ayrıntılı sunulması.

Kelime sınırı: Özet hariç olmak üzere Referanslar, tablo ve şekiller dahil 6000 kelime. **Özet:** En fazla 250 kelime, yapılandırılmış (giriş/amaç, gereç yöntem, bulgular, sonuç altbaşlıkları).

Tanım: Metnin düzenlenmesi ile ilgili olarak lütfen 5. MAKALENİN YAPISI bölümüne bakınız.

(2) Kısa Yazı Kısa Yazılar araştırmaların veya klinik uygulamaları önemli ve hızlı bir şekilde etkileyen yeni buluşları içerir. Kısa Yazılar olgu sunumlarını içermez.

Kelime Sınırı: Özet hariç olmak üzere Referanslar, tablo ve şekiller dahil 1800 kelime. **Özet:** 100 kelime, yapılandırılmamış (alt başlıklar kullanılmadan).

Referanslar: En fazla 10 adet.

Şekiller/ Tablolar: En fazla 2 adet.

Tanım: Metnin düzenlenmesi ile ilgili olarak lütfen 5. MAKALENİN YAPISI bölümüne bakınız. Kısa yazılar için destekleyici bilgilere izin verilmemektedir.

(3) Olgu Sunumu Ender görülen ilginç klinik vakalar ve yenilikler yayınlanmak için dikkate alınır. Editör uygun görmesi durumunda yazarlardan olgu sunumunu tekrar Editöre Mektup formatında yazmasını isteyebilir.

Kelime sınırı: Özet hariç olmak üzere Referanslar, tablolar ve resimler, şekiller dahil 1200 kelime.

Özet: 100 kelime, yapılandırılmamış (alt başlıklar kullanılmadan).

Referanslar: En fazla 10 adet.

Resimler, şekiller/ tablolar: En fazla 2 adet.

Tanım: Metnin düzenlenmesi ile ilgili olarak lütfen 5. MAKALENİN YAPISI bölümüne bakınız.

(4) Editöre Mektup Herhangi bir tartışma konusunda yazılmış mektuplar Editör'e gönderilebilir: klinik gözlemler, son çıkan sayılarda yayınlanan yazılara yapılan yorumlar. Editöre Mektuplar da editör incelemesine tabidir. Mektuplarda isteğe bağlı bir başlık kullanılabilir.

Yazarların mektuplara verdikleri yanıtlarda mektubun başlığı belirtilmelidir: Örn. [Makalenin başlığı]'na yanıt olarak. Bu, okuyucuların tartışmanın hatlarını takip edebilmelerini sağlayacaktır.

Kelime sınırı: 500 kelime. **Özet:** Özet içermez. **Referanslar:** En fazla 5 adet. **şekiller/ tablolar:** En fazla 1 adet.

(5) Derleme Makalesi Anket, güncel araştırmaların değerlendirmeleri ve eleştirel yorumlamaları, derginin kapsadığı alanlardaki veri ve kavramları içeren derleme makaleleri kabul edilmeden önce gözden geçirmeye tabidir.

Kelime sınırı: Özet hariç olmak üzere Referanslar, Resim, Şekil ve tablo dahil 8000 kelime. **Özet:** En fazla 250 kelime, yapılandırılmamış (alt başlıklar kullanılmadan).

Tablolar, resimler ve şekiller: Resimler, şekiller veya tablolar başka bir kaynaktan alınarak kullanılıyorsa telif hakkı sahibinden (genellikle yayınevi) materyali çoğaltmak için izin verildiğini belirten bir mektubun Üst Yazı ile birlikte gönderilmesi gerekmektedir.

Tanım: Derlemeler belirli konularda kapsamlı analizleri içerir.

(6) Editör Notu Bir makale veya bilgi güncellemesi hakkında görüş notu editör tarafından davet edilir.

Kelime sınırı: 1500 kelime. **Özet:** Özet içermez. **Referanslar:** En fazla 5 adet.

4. Makale Gönderimi

Makaleler aşağıdaki adresten online olarak gönderilmelidir: <http://www.submission.tud.org.tr> İnternet sitesini kullanırken veya makale ile ilgili herhangi bir sorun olması durumunda teknik yardım için lütfen Pleksus Bilişim Teknolojileri Makale Merkezi ile iletişime geçiniz: www.pleksus.com.tr

Tüm yazışmalar e-posta yoluyla yapılacağından dolayı yazarlar e-posta adreslerini belirtmelidir.

(1) Dergiye gönderilen tüm makaleler bu kurallara uymalıdır. Aksi takdirde makale yazara geri gönderilir ve yayınlanması gecikir.

• Bir paragraf içinde satırların sonunda "Enter" kullanılmamalıdır.

• Heceme seçeneği kapalı tutulmalıdır; sadece anlam için gerekli olan durumlarda "tire" kullanılmalıdır.

• Türkçe veya İngilizce olmayan karakterleri temsil etmek için kullanılan özel karakterler açıkça belirtilmelidir.

• 1 (bir) yerine l (le), 0 (sıfır) yerine O (büyük harf o) veya β (Yunancada beta) yerine B (Almanca Eszett harfi) kullanılmamalıdır.

• Tablolarda veri göstergelerini ayırmak için boşluk yerine "tab" tuşu kullanılmalıdır. Tablo düzenleme fonksiyonu kullanılıyorsa her bir veri göstergesinin tek bir hücrede olduğundan emin olunmalıdır (Örn. Hücreler içinde satırbaşı komutu kullanılmamalıdır).

(2) Üstyazı Yazarlar Üstyazı'yı başlık sayfasından ayrı olarak hazırlamalıdır ve makalenin içeriğinin bilimsel toplantı veya sempozyumda kısa özet şeklinde sunulmasını haricinde daha önce başka bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğu



Yazarlara Bilgi

bu yazıda beyan edilmektedir. Üst yazı'da ayrıca tüm yazarların makalenin içeriği hakkında fikir birliği içinde olduklarının belirtilmesi gerekmektedir. Tüm yazarların makale gönderiminden önce Makale Merkezi'ne kaydedilmesi gerekmektedir.

Yazarlar ayrıca araştırma projesinin bir Etik Komite tarafından onaylandığını belirtmelidir (bkz. 8). İnsan deneylerinde yazarlar 1964 yılı Helsinki Bildirgesi (2013 yılı Edinburg'da revize edilmiş hali ile) hükümlerine uymalıdır ve çalışmanın katılımcılarının bilgilendirilmiş olur verdiklerine dair bir ifade eklemelidir. Hasta kimliğinin gizli kalması sağlanmalıdır. Klinik araştırmalarda yazarlar çalışma kaydının adını ve kayıt numarasını üst yazıda bildirmelidir. Kaydedilmemiş bir klinik deneyde neden kayıt yapılmadığı açıklanmalıdır.

5. Makalenin Yapısı

Makalelerin uzunlukları Makale Kategorileri bölümündeki şartlara uymalıdır. Aşağıdaki yönelere uymayan makaleler makale incelenmeye başlamadan önce teknik düzeltmeleri yapması için iletişim kurulacak yazara geri dönecektir (makale gönderilmemiş sayılacaktır). Makaleler şu sırayla sunulmalıdır: (1) başlık sayfası; (2) özet ve anahtar kelimeler; (3) metin; (4) teşekkür ve beyanlar; (5) Referanslar; (6) Resim, Şekil başlıkları; (7) Tablolar ve (8) Şekiller. Metine dipnot verilmemelidir ve bu tür notlar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

(1) **Başlık Sayfası Başlık sayfası şunları içermelidir:** (i) makale kategorisi; (ii) makalenin başlığı; (iii) makalenin kısa başlığı; (iv) yazarların tam adları ve kurumları; (v) çalışmanın yapıldığı kurumun adresi; (vi) iletişim kurulacak yazara ait tam posta ve e-posta adresleri, faks ve telefon numaraları ve (vii) kelime sayısı.

Başlık 120 karakterden az olmalıdır. Başlıkta REM, DNA gibi yaygın kullanılan kısaltmalar dışında kısaltma kullanılmamalıdır. Boşluklar dahil 40 karakteri aşmayacak bir kısa başlık da belirtilmelidir.

(2) **Özet ve Anahtar Kelimeler,** Özet Makale Kategorileri bölümündeki koşullara uymalıdır. Özetle yaygın kullanılan kısaltmalardan başka kısaltma veya referans yer almamalıdır. Anahtar kelimeler özet bölümünün altında yer almalı ve 3-7 adet olmalıdır.

(3) **Metin Yazarlar** makalenin bölümlerini şu şekilde oluşturmalarıdır: sırasıyla Giriş, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç. Lütfen bu koşulların makale tipine göre değişiklik gösterdiğini unutmayın. MAKALE KATEGORİLERİ'NE bakınız.

(4) **Teşekkür ve Beyan** Yazarlar çıkar çatışması yaratabilecek herhangi bir finansal destek veya ilişkiyi beyan etmelidir. Finansal bağış veya diğer fon yardımlarının kaynağını bildirmelidir.

Yazarlar finansal beyanda bulunmak ve olası çıkar ilişkilerini açıklamak için aşağıdaki listeyi rehber olarak kullanabilir: (i) istihdam/liderlik konumu/danışmanlık rolü; (ii) hisse sahibi; (iii) patent telifleri/lisans ücretleri; (iv) honorarium (Örn. ders ücretleri); (v) promosyon malmeleri ücretleri (Örn. makale ücretleri); (vi) araştırma fonu; veya (vii) diğer (Örn. araştırma ile ilgili olmayan gezi, seyahat veya hediyeler).

(5) **Kaynaklar** Referans belirtilirken Vancouver sistemi kullanılmalıdır <http://barrington.cranfield.ac.uk/help/vancouver-system-for-citing-references/>. Metin içinde referanslara üst simge normal rakamlar kullanılarak geçiş sırasına göre atıfta bulunulmalıdır. Eğer sadece tablo veya şekil başlıklarında atıfta bulunuluyorsa tablo veya şeklin metinde ilk geçtiği yere göre numaralandırılmalıdır. Referans listesinde referanslar metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılmalı ve listelenmelidir. Referans listesinde tüm yazar adları yer almalıdır. Yayınlanmamış veri ve kişisel iletişimlerde yer almamalıdır ancak bunlara sadece metin içinde atıfta bulunulmalıdır (Örn. Smith A, 2000, yayınlanmamış veri).

1) Korkmaz S, Cakir D, Bayram F, Karaca Z, Ismailogullari S, Aksu M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Acromegaly Before and After Treatment. JTSM 2014;1:22-7.

3) Gilchrist RK. Further commentary: Continent stroma. In: King LR, Stone AR, Webster GD (eds). Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Year Book Medical, Chicago, 1987;204-5.

3) Gilchrist RK. Further commentary: Continent stroma. In: King LR, Stone AR, Webster GD (eds). Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Year Book Medical, Chicago, 1987;204-205.

DOI kullanan Standard dergi makaleleri; cilt, sayı veya sayfa sayısı almadan önce online olarak yayınlanan makaleler (DOI hakkında daha fazla bilgi için: <http://www.doi.org/faq.html>); Korkmaz S, Cakir D, Bayram F, Karaca Z, Ismailogullari S, Aksu M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Acromegaly Before and After Treatment. JTSM İnternet ağı üzerinde yayınlandığı tarih 30 Mart 2014; doi: 10.1111/j.1479-8425.2008.00379.x

(6) **Resim ve Şekil Başlıkları** Resim ve Şekil başlıkları Resim ve Şekilden ayrı olarak belirtilmelidir.

(7) **Tablolar** Her bir tablo ayrı bir dosya olarak hazırlanmalıdır ve dosya adı tablo numarasını içermelidir.

Tablolar ayrı bir sayfada alt yazıları, açıklamaları ve başlıkları ile birlikte belirtilmelidir. Tablolar düzenlenebilir metin olarak verilmelidir, basılı olarak veya PDF halinde sunulmamalıdır. Tablolar metin içinde normal rakamlar ile numaralandırılmalıdır.

Dikey çizgiler kullanılmamalıdır. Tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Semboller sırasıyla şu şekilde kullanılmalıdır: †, ‡, §, ¶; ve *, **, *** sembolleri p değerleri için kullanılmalıdır. SS ve SEM gibi istatistiksel kısaltmalar açıklama olmadan kullanılabilir.

(8) **Resim ve Şekiller** El çizimleri ve fotoğraflar dahil tüm çizimler resim veya şekil olarak sınıflandırılır. Resim veya şekillerin metinde sırayla atıfta bulunulmalıdır. Her bir resim-şekil ayrı bir dosya olarak hazırlanmalıdır ve resim-şekil numarası dosya adında yer almalıdır. Makale inceleme işlemi sırasında aktarmayı kolaylaştırmak için .jpg veya .bmp olarak kaydedilmiş düşük çözünürlükteki resimlerin-şekillerin gönderilmesi uygundur. Makalenin kabulünden sonra basım için yazarlardan resimlerin-şekillerin daha yüksek çözünürlü halleri talep edilebilir.

Boyut: resim-şekil boyutları tek sütuna sığmalı (82 mm), orta boyutta olmalı (118 mm) veya tam metin boyutuna sığmalıdır (173 mm).

Çözünürlük: resimler-şekiller yüksek çözünürlüklü .eps veya .tif dosyaları olarak hazırlanmalıdır.

Resim-şekillerin ilgili koşullar şu şekildedir: yarım ton resimler 300 dpi (dots per inch); renkli resim-şekiller 300 dpi ve CMYK olarak kaydedilmiş şekilde; yazı içeren resim-şekiller 400 dpi; çizim halindeki şekiller 1000 dpi.

Renkli Resim-şekiller: resim-şekiller dosyaları RGB (kırmızı, yeşil, mavi) modu yerine CMYK (cam göbeği, mor pembe, sarı, siyah) modunda ayarlanmalıdır, böylece renklerin ekranda görülen halleri ile baskıda görünen halleri birbirine yakın olur.

Çizim şekilleri: Çizim şekiller profesyonel olarak veya bir bilgisayar grafik paketi ile çizilmiş keskin siyah veya beyaz grafikler veya diyagramlar şeklinde olmalıdır.

Resim veya şekillerdeki metin boyutları: Yazı karakteri eklenmeli ve derginin yazı boyutundan veya 8 puntodan daha büyük olmalıdır. (Resim-şekillerin indirgenmesinin ardından yazı hala okunabiliyor olmalıdır – geniş veya kalın çizgilerden kaçınılmalıdır).

Çizgi genişliği: 0.5 ve 1 nokta arasında olmalıdır.

Çizimlerin hazırlanması ile ilgili daha fazla yardım şu linktedir: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/author.asp>

(9) **Denklemler** Denklemler normal rakamlarla sıralı olarak numaralandırılmalıdır; bunlar parantez içinde sağ tarafta verilmelidir. Tüm değişkenler italik olarak belirtilmelidir.

Örnekler:

$$dx/dt = c(x - x_3/3 + y + z) \quad (1)$$

$$DY/DT = -(X + BY - A)/C \quad (2)$$

(10) **Ek Bilgi** Bulgular ile yakından ilgili olan destekleyici bilgiler yer alabilir.

6. Makale Biçimi

(1) **İmla Kimyasal** adları gibi yabancı isim ve terimler orijinal dilinde yazılmalıdır. Özel adlar ve Almanca adlar baş harfleri büyük yazılmalıdır.

(2) **Birimler** Tüm ölçümler SI birimleri veya SI'dan türetilen birimler ile verilmelidir. SI birimleri hakkında daha fazla bilgi için Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) internet sayfasını ziyaret edin: <http://www.bipm.fr>

(3) **Kısaltmalar** Kısaltmalar az miktarda kullanılmalıdır. Öncelikle ifadenin açık hali ardından parantez içinde kısaltması belirtilmelidir. DNA gibi yaygın kullanılan kısaltmalar açıklaması olmadan kullanılabilir.

(4) **Marka İsimleri** İlaçlar ve kimyasallar marka isimleriyle verilmemelidir. Çalışmada tescilli ilaçlar veya kimyasallar kullanıldı ise jenerek isimleriyle belirtilerek parantez içinde marka adı ve tedarikçi firmanın adı ve yeri belirtilmelidir.

7. Düzeltmeler

Sayfa dizgi düzeltmelerini içeren PDF (Portable Document Format) dosyasının indirilebileceği linke ait adresin bildirim, gerekli formlar ve daha fazla açıklamalar iletişim kurulacak yazara e-posta yoluyla gönderilecektir. PDF düzeltmesinin amacı makalenin düzeninin, tabloların ve şekillerin son bir kontrolünü sağlamaktır. PDF düzeltmesi aşamasında hataların çok gerekli düzeltmeleri dışındaki değişikliklere izin verilmemektedir.

8. Etik Konular

Yazarlar araştırma projesinin çalışmanın yapıldığı kurumda ait etik komite tarafından onaylandığını belirtmelidir. Yazılı onam gerekli değildir ancak Editör bu tür bir belgeyi talep



Yazarlara Bilgi

etme hakkını saklı tutar. Hayvan denekleri içeren herhangi bir deney kurumsal bir etik komite tarafından onaylanmalı ve bu da metin içinde bildirilmelidir.

9. Klinik Araştırmaların Kaydedilmesi

Tüm klinik araştırmalar kayıt edilmelidir. Yazarlar kayıt detaylarını makalede belirtmelidir. Bir klinik araştırma, medikal girişimler ve bunların sağlık açısından sonuçları arasındaki sebep sonuç ilişkilerini araştırmak için prospektif olarak insan denekleri girişime veya karşılaştırmalı gruplara dahil eden herhangi bir araştırma projesi olarak tanımlanır.

10. Telif Hakkı

Tüm yazarlar Yazarlık, Yayın Hakkı Devri hususları kabul etmeli ve bu formu imzalamalıdır veya onların adına iletişim kurulacak yazarın imzalamasını kabul etmelidir. Bu formu imzalayarak yazarların telif hakkına tabi veya daha önceden yayınlanmış herhangi bir materyali kullanmak için izin aldıkları kabul edilir. Form yazı yollanırken site üzerinden indirilebilir

11. Ayrı Basımlar

İnternet üzerinde elektronik olarak yayınlanmış makalenin bir PDF ayrışması ücretsiz olarak iletişim kurulacak yazara sağlanacak ve yayıncının hüküm ve koşullarına uygun biçimde dağıtılabilecektir. Basılı ayrışmalar yazar düzeltmesi aşamasından talep edilir ise ücretli olacaktır.

12. Makale Kabulü

(1) **Kabulden Önce** Yazarlar değerlendirme sürecinde makalelerinin ne aşamada olduğunu <http://www.submission.tutd.org.tr> bağlantısından takip edebilirler.

(2) **Kabulden Sonra** Yazarlar Galenos Yayınevi'nden makalelerinin işleyiş süreci hakkında bilgi edinebilirler. Bu yazarlara makalelerinin kabul olduktan sonra basılı ve internette yayınlanmasına kadar olan sürecini takip etmelerini sağlar. Yazarlara işlemlerin kilit noktalarında otomatik olarak e-postalar gönderilir böylece işleyiş kontrol etmek için editörle iletişime geçmelerine gerek kalmaz. İnternet ağı üzerinde işleyiş takibi hakkında daha ayrıntılı bilgi, sıkça sorulan sorular ve makale hazırlama ile ilgili ipuçları dahil bol miktarda kaynak, makale gönderimi ve daha fazlası için şu bağlantıyı ziyaret ediniz: <http://www.tutd.org.tr>

13. Erken Çevrim İçi Makale

Bir "Erken Çevrim İçi Makale" makale, tam metin bir makalenin basılı sayıda yayınlanmadan

önce internet ağına elektronik olarak yayınlanmış halidir. Bu nedenle makale hazır olur olmaz görünebilir durumdadır. Erken Çevrim İçi Makaleye bir DOI (Digital Object Identifier) numarası verilir böylece bir sayıda yer almadan önce bu makaleye atıfta bulunulabilir ve makale takip edilebilir. Basılı olarak yayınlanmadan önce DOI geçerli olarak kalır ve makaleye atıfta bulunmak ve erişmek için kullanılmaya devam edilebilir. DOI hakkında daha fazla bilgi şu linkte bulunabilir: <http://www.doi.org/faq.html>

14. İnternet Ağına Yayınlanan Dergi

Daha fazla bilgi için derginin ana sayfasını ziyaret edin: <http://www.tutd.org.tr>

15. Yazı İşleri

Türk Uyku Tıbbi Derneği

Adres: Kocamustafapaşa Cd. Merih İş

Merkezi No:45 D:55

Fatih, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 529 94 19

Faks: +90 212 529 94 59

E-posta: dergi@tutd.org.tr

İletişim

Selda Korkmaz

E-posta: korkmazs78@gmail.com

Gülçin Benbir Şenel

E-posta: drgulcinbenbir@yahoo.com

Galenos Yayınevi

Adres: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk.

No: 21 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr



Instructions to Authors

Author Guide

Thank you for your interest in the Journal of Turkish Sleep Medicine. Please take your time to consult the following instructions to help you prepare your manuscript, and feel free to contact us with any questions. To ensure fast peer review and publication, manuscripts that do not follow the instructions are returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review.

Contents

1. About the Journal
2. Editorial Review and Acceptance
3. Manuscript Categories
4. Submission of Manuscript
5. Structure of Manuscript
6. Style of Manuscript
7. Proofs
8. Ethical Considerations
9. Clinical Trials Registry
10. Copyright
11. Offprints
12. Color Fees
13. Tracking Manuscript
14. Early View
15. The Journal Online
16. Editorial Office

1. About The Journal

Scope Journal of Turkish Sleep Medicine is the official English language journal of the Turkish Sleep Medicine Society (TSMS), and publishes original research articles, articles, case reports and review articles on basic clinical and sociological issues, dealing with Journal of sleep medicine. Both members and non-members of the TSMS are welcome to submit papers to the journal.

Editor: Ahmet Uğur Demir, Turkish Sleep Medicine Society, Kocamustafapaşa Cd. Merih İş Merkezi, No:45 D:55 Kocamustafapaşa - Fatih / İstanbul

Frequency: Four issues a year (issues in March, June, September and congress special issue in December)

ISSN: 2148-1504 (print), Journal abbreviation: JTSM

Sleep Medicine Publisher: Galenos Publisher

2. Editorial Review And Acceptance

Acceptance: The acceptance criteria for all papers are the quality and originality of the research and its significance to our readership. All manuscripts are peer reviewed. The Editor reserves the right to refuse any material for publication. Final acceptance or rejection rests with the Editorial Board.

Review process: A submitted paper is assigned to one of the associate editors according to the topics of paper. The responsible associate editor appoints more than two reviewers for evaluating the paper and decides whether the paper should be accepted for publication, revised or rejected, according to the reviewers' comments within four to six weeks.

Before publication: All manuscripts should be written in a clear, concise, direct style so that they are intelligible to the professional reader who is not a specialist in the particular field. Where contributions are judged as acceptable for publication on the basis of content, the Editor reserves the right to modify manuscripts to eliminate ambiguity and repetition and improve communication between author and reader. If extensive alterations are required, the manuscript will be returned to the author for revision.

3. Manuscript Categories

(1) Original Article Full-length presentation of current research related to either basic or clinical knowledge.

Word limit: 6000 words excluding abstract but including references, tables and figures. Abstract: 250 words maximum, structured (introduction/aim, material methods, results, discussion).

Description: For arranging the text, please refer to 5. STRUCTURE OF MANUSCRIPTS.

(2) Short Paper Short papers cover new findings that could substantially and immediately affect research or clinical practice. Short papers do not include case reports.

Word limit: 1800 words excluding abstract but including references, tables and figures. Abstract: 100 words, unstructured (no use of subheadings).

References: Maximum 10.

Figures/ tables: Maximum 2.

Description: For arranging the text, please refer to 5. STRUCTURE OF MANUSCRIPTS. Supporting information is not allowed for short papers.

(3) Case Report Clinical cases of exceptional interest and novelty are considered for publication. If appropriate, the Editor may ask authors to rewrite case reports as letters to the Editor.

Word limit: 1200 words excluding abstract but including references, tables and figure legends.

Abstract: 100 words, unstructured (no use of subheadings).

References: Maximum 10.

Figures/ tables: Maximum 2.

Description: For arranging the text, please refer to 5. STRUCTURE OF MANUSCRIPTS.

(4) Letters to the Editor Letters may be submitted to the Editor on any topic of discussion: clinical observations, as well as comments on papers published in recent issues. Letters to the Editor are subject to peer review. Letters can use an arbitrary title.

The responses to the letter from authors must cite the title of the letter: e.g. Response to [title of letter]. This ensures that readers can track the line of discussion.

Word limit: 500 words. Abstract: No abstract. References: Maximum 5. Figures/ tables: Maximum 1.

(5) Review Article Survey, evaluation and critical interpretation of recent research, data and concepts in the fields covered by the journal review articles will undergo peer review prior to acceptance.

Word limit: 8000 words excluding abstract but including references, tables, figures. Abstract: 250 words maximum, unstructured (no use of subheadings).

Figures/tables: If figures or tables have been reproduced from another source, a letter from the copyright holder (usually the Publisher), stating authorization to reproduce the material, must be attached to the covering letter.

Description: Reviews are comprehensive analyses of specific topics.

(6) Editorial Critical comments and overview about an article or an updated subject invited by the Editor.

Word Limit: 1500 words. Abstract: No abstract. References: Maximum 5.

4. Submission of Manuscript

Manuscripts must be submitted online at: <http://www.submission.tutd.org.tr>

If there are any problems using the site or managing a manuscript, please contact Pleksus Bilişim Teknolojileri support: www.pleksus.com.tr

Authors must supply an email address as all correspondence will be by email.

(1) General All articles submitted to the Journal should comply with these instructions. Otherwise, the manuscript will be returned to the author and publication may be delayed.

- Do not use 'Enter' at the end of lines within a paragraph.
- Turn the hyphenation option off; include only those hyphens that are essential to the meaning.
- Specify any special characters used to represent non-English characters.
- Do not use l (ell) for 1 (one), O (capital o) for 0 (zero) or ß (German esszett) for β (Greek beta).
- Use a tab, not spaces, to separate data points in tables. If you use a table editor function, ensure that each data point is contained within a unique cell (i.e. do not use carriage returns within cells).

(2) Cover Letter Authors must provide the covering letter separately from the title page, and must declare in it that the content has not been published or submitted for publication elsewhere except as a brief abstract in the proceedings of a scientific meeting or symposium. The covering letter must also contain an acknowledgment that all authors are in agreement with the content of the manuscript. It is required that



Instructions to Authors

all authors should be registered at <http://www.submission.tutd.org.tr> by submission. Authors must also state that the protocol for the research project has been approved by an Ethics Committee (ref.8). In the case of human experiments, the author must conform to the provisions of the Declaration of Helsinki in 1964 (as revised in Edinburgh 2013), and provide a statement that the subject of the study gave informed consent. Patient anonymity should be preserved. In a case of clinical trial, authors should include the name of the trial register and the registration number (ref.9) in the cover letter. If you wish the editor(s) to consider an unregistered trial, please explain briefly why the trial has not been registered.

5. Structure of the Manuscript

The length of manuscripts must adhere to the specifications under the section Manuscript Categories. Manuscripts that do not adhere to the following instructions will be returned to the corresponding author for technical revision before undergoing peer review (unsubmitted).

Manuscripts should be presented in the following order: (1) title page; (2) abstract and key words; (3) text; (4) acknowledgments including disclosure; (5) references; (6) figure legends; (7) tables and (8) figures. Footnotes to the text are not allowed and any such material should be incorporated into the text as parenthetical matter.

(1) Title Page The title page should contain: (i) manuscript category; (ii) the title of the paper; (iii) the running title of the paper; (iv) the full names of the authors and their institutions; (v) the addresses of the institutions at which the work was carried out together; (vi) the full postal and email address, plus facsimile and telephone numbers, of the corresponding author; and (vii) a word count. The title should be less than 120 characters. Do not use abbreviations in the title, other than common abbreviations such as REM, DNA and so on. A short running title (less than 40 characters including spaces) should also be provided.

(2) Abstract And Keywords The abstract must adhere to the specifications in MANUSCRIPT CATEGORIES. The abstract should not contain abbreviations other than common abbreviations or references. 3 to 7 key words should be supplied below the abstract in the main text.

(3) Text Authors should set out the sections of the manuscript as follows: Introduction; Materials and Methods; Results; Discussion, in this order. Please note that the requirements differ according to manuscript types. Please refer to MANUSCRIPT CATEGORIES.

(4) Acknowledgments/ Disclosure Authors must declare any financial support or relationships that may pose a conflict of interest. The source of financial grants and other funding must be disclosed.

Authors may consider, as a guide for financial disclosures, reporting interests as described in the following list: (i) employment/leadership position/advisory role; (ii) stock ownership; (iii) patent royalties/licensing fees; (iv) honoraria (e.g. lecture fees); (v) fees for promotional materials (e.g. manuscript fees); (vi) research funding; or (vii) other (e.g. trips, travel, or gifts which are not related to research).

(5) References The Vancouver system of referencing should be used <http://barrington.cranfield.ac.uk/help/vancouver-system-for-citing-references/>. In the text, references should be cited using superscript Arabic numerals in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, number them according to the first identification of the table or figure in the text. In the reference list, the references should be numbered and listed in order of appearance in the text. List all authors in the reference list. References to unpublished data and personal communications should not appear in the list but be cited in the text only (e.g. Smith A, 2000, unpublished data).

1) Korkmaz S, Cakir D, Bayram F, Karaca Z, Ismailogullari S, Aksu M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Acromegaly Before and After Treatment. JTSM 2014;1:22-27.

2) Ernstoff M. Urologic Cancer. Black-well Science, Boston. 1997.

3) Gilchrist RK. Further commentary: Continent stroma. In: King LR, Stone AR, Webster GD (eds). Bladder Reconstruction and Continent Urinary Diversion. Year Book Medical, Chicago, 1987;204-205.

Standard journal articles using DOI; articles published online in advance without volume, issue, or page number (More information about DOIs: <http://www.doi.org/faq.html>); Korkmaz S, Cakir D, Bayram F, Karaca Z, Ismailogullari S, Aksu M. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Acromegaly Before and After Treatment. JTSM Published online 30 March 2014; doi: 10.1111/j.1479-8425.2008.00379.x

(6) Figure Legends Figure legends should be provided separately from the figures.

(7) Tables Each table should be supplied as a separate file with the table number in the file name.

Provide tables on a separate sheet with caption, explanation and the title of the table.

Tables must be supplied as editable text, not as printed objects or PDFs. The tables should be numbered in the text in Arabic numerals.

Vertical lines should not be used. All abbreviations must be defined. Symbols: †, ‡, §, ¶, should be used (in that order) and *, **, *** should be reserved for P-values. Statistical measures such as SD or SEM can be used without definition.

(8) Figures All illustrations, including line drawings and photographs, are classified as figures. Figures should be cited in consecutive order in the text. Each figure should be supplied as a separate file, with the figure number incorporated in the file name. For submission, low-resolution figures saved as .jpg or .bmp files are acceptable for ease of transmission during the review process. After acceptance the authors could be asked to provide higher resolution figures for publication.

Size: Figure sizes should fit within a single column (82 mm), an intermediate size (118 mm), or the full text width (173 mm).

Resolution: Figures must be supplied as high resolution .eps or .tif files. The specifications for the figures are the following: halftone figures 300 dpi (dots per inch); color figures 300 dpi saved as CMYK; figures containing text 400 dpi; line figures 1000 dpi.

Color figures: Figure files should be set up in CMYK (cyan, magenta, yellow, black) mode, not in RGB (red, green, blue) mode, so that colors as they appear on screen will be a closer representation of how they appear in the print journal.

Line figures: Line figures must be sharp black and white graphs or diagrams, drawn professionally or with a computer graphics package.

Text sizing in figures: Lettering must be included and should be sized to be no larger than the journal text or 8 point. (Text should be readable after reduction – avoid large type or thick lines.)

Line width: Between 0.5 and 1 point.

More help on preparation of illustrations can be found here: <http://authorservices.wiley.com/bauthor/author.asp>

(9) Equations Equations should be numbered sequentially with Arabic numerals; these should be ranged right in parentheses. All variables should appear in italics.

Examples:

$$dx/dt = c(x - x_3/3 + y + z) \quad (1)$$

$$DY/DT = -(X + BY - A)/C \quad (2)$$

(10) Supporting Information Supporting information closely related to the relevant findings is acceptable.

6. Style of Manuscript

(1) Spelling Foreign names and terms, such as names of chemicals, should be written in the original language. Proper nouns and German nouns should be capitalized.

(2) Units All measurements must be given in SI or SI derived units. For more information about SI units, please go to the Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) website at: <http://www.bipm.fr>

(3) Abbreviations Use abbreviations only sparingly. Initially use the word spelled out in full, followed by the abbreviation in parentheses. Common abbreviations such as DNA are excluded.

(4) Trade Names Drugs and chemicals should not be referred to by their trade names. If proprietary drugs or chemicals have been used in the study, refer to them by their generic name, mentioning the proprietary name and the name and location of the manufacturer in parentheses.

7. PROOFS

Notification of the URL from which to download a Portable Document Format (PDF) typeset page proof, associated forms and further instructions will be sent by email



Instructions to Authors

to the corresponding author. The purpose of the PDF proof is a final check of the layout, and of tables and figures. Alterations other than essential corrections of errors are unacceptable at PDF proof stage.

8. Ethical Considerations

Authors must state that the research project has been approved by an ethics committee of the institution where the work was undertaken. Written consent is not a requirement, but the Editor retains the right to request such documentation. Any experiments involving animals must be approved by an institutional ethical committee which must be declared in the text.

9. Clinical Trials Registry

All clinical trials must be registered. Authors must include registration details in the manuscript. We define a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome.

10. Copyright

All authors must agree to the conditions outlined in the Authorship Statement, Copyright Transfer form or agree that the corresponding author may sign on their behalf. In signing the form it is assumed that authors have obtained permission to use any copyrighted or previously published material. Authors can download the form from the website of the journal.

11. Offprints

Pdf off print of the online published article will be provided free of charge to the corresponding author, and may be distributed in accordance with the Publisher's terms and conditions. Paper offprints may be purchased if ordered at the author proof stage.

12. Tracking Manuscript

(1) **Before Acceptance** Authors can track a manuscript's progress through the review process at: <http://www.tutd.org.tr>

(2) **After Acceptance** Authors can get information about the production process of their paper by registering at Wiley Author Services. This enables authors to track their article, once it has been accepted, through the production process to publication online and in print. Authors can receive automated emails at key

stages of production so they do not need to contact the Production Editor to check on progress. For more details on online production tracking and for a wealth of resources, including FAQs and tips on article preparation, submission and more, visit: <http://Instructions.sayfasi.com>

13. Early View

An Early View article is a complete full-text article published on line in advance of publication in a printed issue. The article is therefore available as soon as it is ready. The Early View article is given a Digital Object Identifier (DOI), which allows the article to be cited and tracked before it is allocated to an issue. After print publication, the DOI remains valid and can continue to be used to cite and access the article. More information about DOIs can be found at: <http://www.doi.org/faq.html>

14. The Journal Online

For more information, visit the Journal home page: <http://www.tutd.org.tr>

15. Editorial Office

Turkish Sleep Medicine Society

Address: Kocamustafapaşa Cd.

Merih İş Merkezi No:45 D:55

Fatih, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 529 94 19

Fax: +90 212 529 94 59

E-mail: dergi@tutd.org.tr

Contact for information

Selda Korkmaz

E-mail: korkmazs78@gmail.com

Gülçin Benbir Şenel

E-mail: drgulcinbenbir@yahoo.com

Publishing House

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No:21

34093 İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr



İçindekiler / Contents

Derleme / Review

- 26 **Obstrüktif Uyku Apnesi ve Kanser**
Obstructive Sleep Apnea and Cancer
Ceyda Erel Kırıçoğlu Demir; İstanbul, Türkiye

Özgün Makaleler / Original Articles

- 34 **İnterstisyel Akciğer Hastalığı Hastalarının Uykuda Solunum Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi**
Evaluation of Sleep Related Breathing Disorders and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Interstitial Lung Patients
Pervin Hancı, Aylin Özgen Alpaydın, Bahriye Oya İtil, İbrahim Öztura, Can Sevinç, Barış Baklan; İzmir, Türkiye
- 39 **Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırliğı ile İlişkisi**
Redcell Distribution Width, Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width Parameters and Disease Severity Relationship in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome
Sema Demir; Ankara, Türkiye
- 43 **Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Göz Üzerine Etkileri**
Effects of Hypoxia on the Eye in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome
Özge Oral Tapan, Utku Tapan, Ünzile Seval Kılıç; İzmir, Bolu, Türkiye

Olgu Sunumu / Case Report

- 48 **Tedaviyle Ortaya Çıkan Santral Uyku Apnesi: İkinci Titrasyonda Düzeler mi?**
Treatment Emergent Central Sleep Apnea: Should We Repeat Titration?
Sebahat Genç, Hatice Kayım Bilgiç, Özge Oral Tapan; Hatay, İzmir, Türkiye



Editörden / Editorial

Sayın Okurlarımız,

Bu sayımızın derlemesi Sayın Dr. Ceyda Eren Kırıçoğlu Demir tarafından "Obstrüktif Uyku Apnesi ve Kanseri" konusunda ele alınmıştır. Son 2 yıl içinde artan sayıda bilimsel araştırma, uyku apnesi hastalığının kanser riskini de arttırabileceğini düşündürmektedir. Özellikle aralıklı desatürasyonlar ve sık arousallar hem enflamasyona neden olmakta hem de uyku kalitesini bozmaktadır. Bu derleme de bu konuda bizi bilgilendirmektedir. Kanseri hastalarının genel endişesi ve stres nedeniyle uykularının bozulması çok sık rastlanan bir durumdur. Son gelişmelerin ışığında hastaların kanseri gibi uyku bozukluklarının da değerlendirilmesi ve gerekirse tedavi edilmesi gereklidir.

Bu sayıda yer alan üç orjinal yazımızın ilki, Sayın Dr. Pervin Hancı, Dr. Aylin Özgen Alpaydın, Dr. Bahriye Oya İtil, Dr. İbrahim Öztura, Dr. Can Sevinç, Dr. Barış Baklan tarafından yürütölen "İnterstisyel Akciğer Hastalığı Hastalarının Uykuda Solunum Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı çalışmadır. Yazarlar, bu çalışmada interstisyel akciğer hastalığı olan bir grupta uykuda solunum bozukluğunu araştırmışlardır. İkinci orjinal makale Sayın Dr. Sema Demir tarafından yürütölen "Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı ile İlişkisi" başlıklı çalışma olup, ufuk açıcı bir çalışma olarak değerlendirilmiştir. Sayının üçüncü orjinal makalesi ise Sayın Dr. Özge Oral Tapan, Dr. Utku Tapan ve Dr. Ünzile Seval Kılıç tarafından yürütölen "Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Göz Üzerine Etkileri" başlıklı çalışmadır. Yazarlar, göz hastalıkları hekimlerinin de Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun komplikasyonları ile karşılaşabileceklerini vurgulamışlardır.

Bu sayıda yer alan olgu sunumu Sayın Dr. Sebahat Genç, Dr. Hatice Kayım Bilgiç, Dr. Özge Oral Tapan'a ait "Tedaviyle Ortaya Çıkan Santral Uyku Apnesi: İkinci Titrasyonda Düzeliyor mi?" başlıklı makaledir. Sunulan olguda da CPAP titrasyonu sırasında rastlayabileceğimiz bir soruna açıklık getirmektedir.

Dergimize ve Türk Uyku Tıbbına katkıda bulunan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyor, bir sonraki sayımızda, Türk Uyku Tıbbı'na yeni katkılar ve paylaşımlar ile görüşmeyi umuyoruz.

TUTD Editör Kurulu



Obstrüktif Uyku Apnesi ve Kanser

Obstructive Sleep Apnea and Cancer

Ceyda Erel Kırışoğlu Demir

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalıktır. OUA hastalarında kanser insidansının arttığı, hastalığın hızlı progrese olduğu ve kansere bağlı ölümlerin artmakta olduğuna dair her geçen gün daha fazla bilgiye sahip olmaktayız. İntermittan hipoksi, oksidatif stres ve uyku fragmantasyonu kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, kanser, intermittan hipoksi, oksidatif stres, uyku fragmantasyonu, enflamasyon

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder which is associated with increased morbidity and mortality. There is growing evidence that patients with OSA have higher incidence of cancer, accelerated progression and cancer mortality. Intermittent hypoxia, oxidative stress and sleep fragmentation are hold responsible for cancer development.

Keywords: Obstructive sleep apnea, cancer, intermittant hypoxi, oxidative stress, sleep fragmentation, inflammation

Giriş

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) uykuda tekrarlayan havayolu obstrüksiyonu, intermittan hipoksi, solunum çabasında artış ve uyku fragmantasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Toplumda erişkin erkeklerin %24, kadınların ise %9'unda OUA bildirilmektedir (3,4). OUA sendromunun (OUAS) metabolik, bilişsel, kardiyovasküler sonuçları, yaşam kalitesi ve kaza gelişimindeki rolü, topluma ekonomik yükü üzerinde durulurken son yıllarda kanser gelişimine ve kanser mortalitesinde OUA'nın rolüne dikkat çekmeye başlanmıştır.

OUA'sında oksidatif stres, tekrarlayan hipoksik epizodlar ve uyku fragmantasyonuna bağlı gelişen sempatik sistem aktivasyonu kanserogeneze sorumlu tutulmaktadır (5-12).

Patofizyolojik Mekanizmalar

Oksidatif Stres: OUA bir oksidatif stres bozukluğudur. Pek çok hayvan deneyinde in vivo olarak hipoksinin tümör gelişimi ve metastaz yapma üzerine etkileri gösterilmiştir. İntermittan hipoksemiye bağlı desaturasyon ve reoksijenasyon paterni oksidatif stres sistemini aktive ederek reaktif oksijen (ROS) ürünlerinin oluşmasına neden olur. Bu durum oksidan-antioksidan metabolitlerin yapım ve yıkım dengesini bozar.

Oksidatif stres göstergeleri ekshalasyon havası ve idrarda 8-isoprostane, plazmada malondialdehit (MDA) ve tiyobarbiturik asit reaktif ürünleri, idrarda o, o-dityrosine ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin; diğer önemli bir gösterge ise ROS'dur. ROS ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, monoamin oksidaz, p450 monooksijenaz ve indolamindioksijenaz enzimleri aracılığıyla enflamatuvar ve fagositik hücrelerin aktivasyonu sırasında üretilir. ROS ürünleri peroksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikal, hipoklorik asit ve peroksinitritten oluşur (13,14). Sunnetcioğlu ve ark. (15) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri ve OUAS hastalarında oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarında OUAS'li olgularda MDA düzeyinin oksidatif strese işaret ettiğini bildirmişlerdir.

İntermittan hipoksi, posthipoksik reoksijenasyon ile serbest oksijen radikallerin oluşumuna ve oksidatif stresin artmasına neden olur. ROS salınımı ve antioksidan savunma sisteminin zayıflaması veya yokluğu hücre hasarı ile sonuçlanır. Bu durum akut ve kronik mutasyonlara, hücre düzeyde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına, DNA hasarı ile genomun instabil hale gelmesine neden olur. Bu değişiklikler hücre proliferasyon ve neoplastik transformasyon ile sonuçlanır (14,16,17).

Oksidatif stres, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olarak pek çok tümörün gelişiminde kilit rol oynar. OUA sistemik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ceyda Erel Kırışoğlu Demir, Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ceyda.kirisoglu@acibadem.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.09.2016

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

enflamatuvar bir hastalık olup oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ile birlikte aktivatör protein 1 (AP-1) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu sağlanarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin (IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. NF- κ B enflamasyon, ateroskleroz ve kanser gelişiminde anahtar rol oynar. Hipoksi NF- κ B'nin en önemli uyarandır (18). DNA, ribonükleik asit (RNA) ve lipidlerde oluşan oksidatif hasar mitokondriyal instabiliteye, gen mutasyonlarına, hücre büyüme paternlerinde değişikliklere ve tümörün ortaya çıkmasında rol oynar. İntermittan hipoksi sonucu oluşan ROS metabolitleri hipoksi ile uyarlabilir faktör 1 (HIF1 α) yanısıra AP-1 ve NF- κ B sinyal yollarını üzerinden de tümör gelişimine neden olur (19-21). Ayrıca siklik adenosin monofosfat/protein kinaz A (cAMP/PKA), cAMP yanıtı bağlayıcı protein/aktive transkripsiyon faktörü (CREB/ATF), protein kinaz C ile indüklenen AP-1 ailesi, STAT1/STAT3, Nrf2, ELK1 gibi protein kinaz grubu hipoksiye verilen hücre yanıtı olarak ortaya çıkar. Oksidan stresi artırarak reaktif metabolitlerin oluşmasına neden olurlar (21).

İntermittan Hipoksi: Kanseri gelişiminde en önemli faktörlerin başında kronik doku hasarı gelmektedir. İntermittan hipoksi, kronik doku hasarına neden olur. Hayvan deneylerinde uyku apnesi modeli ile intermittan hipoksi-kanseri ilişkisi gösterilebilmiştir (22-25). İntermittan hipoksi oksijen dengesinde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan HIF1 ekspresyonunu artırır.

Tüm hücre tipleri aralıklı veya devamlı hipoksiye maruz kaldığında yanıt olarak HIF1 yapımını artırır. HIF1 dokunun hipoksiye adaptasyonunu regüle eder (18,26). HIF ağırlıklı olarak oksijen ile regüle edilen α subünitesi ve sürekli olarak ekspresyonu devam eden β subünitelerinden oluşur. Hipoksik ortamlarda prolihidroksilaz inhibe olarak HIF α 'yı hidroksile ve degrade edemez. HIF α hücre içinde birikerek HIF1 β 'ye bağlanır ve transkripsiyon faktörü olarak çekirdeğe geçer. Bu da tümör anjiyogenezi, hücre yaşam süresi, proliferasyon, apoptozis, metastaz, invazyon, radyasyon direnci ve tümör metabolizmasında rol oynar. HIF1 pek çok solid tümörde yüksek düzeyde eksprese olmaktadır. HIF1 α vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) kodlayan genin transkripsiyonuna neden olarak VEBF gen ekspresyonunun upregüle eder ve tümör büyümesine neden olan anjiyogenezi uyarır (26-28).

Tümör dokusunun içi hipoksidir. Hızlı proliferasyon oranlarına rağmen anjiyogenezi ile yeterli oksijen tümör dokusuna ulaşamaz ve artan metabolik gereksinimlerine rağmen yeterli oksijenasyonu sağlayamaz. İntermittan hipoksi oksijen dengesinde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörü HIF1 ekspresyonunu artırır. Sürekli hipoksi geliştiğinde ise hem HIF1 hem de HIF2 artar. İntermittan hipoksi sırasında ise aralıklı hipoksi-reoksijenasyon dönemlerinde HIF1 artarken HIF2 azalır. Hipoksi-reoksijenasyon dönemleri tipik OUA patogenezi yansıtmaktadır (21).

Hayvan çalışmalarında intermittan hipoksiye yanıt olarak HIF1 ve VEBF yollarının aktivasyonu kan akımını artırarak tümör progresyonuna neden olur. Öte yandan intermittan hipoksi nedeniyle tümör ilişkili makrofajlar tümör progresyonuna neden olan fenotiplere dönüşerek daha agresif kanseri davranışlarına neden olmaktadır. VEBF hipoksik alanlarda kollateral damarların yapımını uyararak oksijenlenmesini artırır. Tümörlerin içindeki hipoksik alanlar ki parsiyel oksijen basıncı 10 mmHg'ye kadar düşebilir HIF1, VEBF salınımı aktive edilir. Tümör

neovaskülarizasyonu tümör hücrelerinin dolaşıma katılarak diğer organlara metastaz yapmasına neden olur (18,26,27,29-34).

Almendros ve ark. (23) bir hayvan modelinde intermittan hipoksinin tümör davranışı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla C57B/6J farelerine melanom hücreleri enjekte ettiler. Fareler 14 gün boyunca günde 6 saat süreyle 20 sn hipoksi (%5 FiO₂ uygulaması) ardından 40 sn süreyle normoksiye (%21 FiO₂) maruz bırakıldılar. Hipoksemiye maruz kalan farelerin tümör hacimleri ve kütleleri normoksemik farelerin iki katı büyüklüğünde bulundu (18,22,23). Aynı araştırmacıların OUA modelinde obezite ve intermittan hipoksi etkilerini değerlendirdikleri bir diğer çalışmada ise obezite ve intermittan hipoksinin tümör gelişimini arttırdığı ancak obezite ve intermittan hipoksi arasında sinerjistik bir etkinin olmadığı, dolaşan VEBF'nin tümör gelişiminin hızlanmasında rol oynayabileceği sonucuna vardılar (24). Yine farelerde 21 gün süreyle intermittan hipoksi maruziyetinde akciğer metastazları anlamlı olarak daha yüksek bulundu (25). Bu hayvan modellerinde normoksemik şartlara göre intermittan hipoksi ortamına maruz kalan farelerde tümör büyümesi, invazyon ve metastaz kapasitesinin arttığı gösterilebilmiştir (23,24,35,36).

Tümörün büyümesi ve agresif seyrini etkileyen pek çok protein ve prognostik belirteç mevcuttur. Melanomlarda Ki-67 ribozomal RNA transkripsiyonuna, proliferasyon hızını hücre çekirdek antijeni (PHÇA) daha yoğun DNA sentezine, Caspase-1 apoptozise işaret eder. Melan-A'da melanositlerin tümör olarak tanımlanmasına neden olan antijendir. Perini ve ark. (37) farelerde 14 gün süreyle intermittan hipoksi ve sham hipoksi uyguladıkları çalışmada intermittan hipoksiye maruz bırakılan farelerde Caspase-1, Ki-67, PHÇA ve Melan-A gibi prognostik belirteçler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hipoksi ile artış gösteren bu markerler apne-kanseri ilişkisinde moleküler mekanizmalara dikkat çekmektedir (37).

İntermittan hipoksiden etkilenen bir diğer yapı ise triptofan metabolizmasıdır. Bu metabolizma kardiyovasküler hastalıklarda ve kanserde rol oynar. OUA olgularında triptofan metabolizması son ürünlerinin serum seviyelerinin belirlenmesi OUA komorbidite gelişebilecek hastaların öngörülebilmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. OUA kanseri ve kardiyovasküler hastalıkların triptofan metabolizması ile bağlantısının açığa çıkartılması önem taşımaktadır (38).

Uyku Fragmentasyonu ve Sempatik Sistem Aktivasyonu: OUA'da solunumsal olaylar sırasında tekrarlayan arousallar ve uyku fragmentasyonu sempatik sistem deşarjına neden olur. Sempatik sistemin aktivasyonu β adrenerjik reseptör aracılığıyla gerçekleşir. β adrenerjik reseptörler tümör büyümesi ve metastaz yolağında rol oynar. Uzun süre β blokör kullanımı bazı kanserlerde prevalansı azaltır.

İn vitro çalışmalarda β adrenerjik reseptörler kanseri proliferasyonu, ekstrasellüler matriks invazyonu, anjiyogenezi, matriks metalloproteinaz aktivasyonu, enflamatuvar ve kemotaktik sitokin salınımında pek çok basamakta rol oynar. Tümör hücrelerinden IL-6, IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yüksek oranda makrofajların tümör dokusuna geçmesiyle metastaz ve tümör invazyonu potansiyeli artar. Sempatik sistem aktivasyonunun makrofajların toplanması ve differansiyasyonuna olan etkileri primer tümörlerin içindeki gen ekspresyonunu etkiler (21).

Kısa uyku süresi ve parsiyel uyku deprivasyonu hipertansiyon, kilo alımı, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus gelişimine neden olur. Uyku bölünmeleri sempatik aktivasyon sonrası kortizol ve lipid düzeylerinde artış, CRP, IL-6, IL-8, TNF α salınımına ve enflamasyon kaskatının aktive olmasına neden olur. Gerek enflamatuvar kaskat gerekse de bağıışıklık sisteminin baskılanması kanser gelişiminde rol oynayan önemli bileşenler olup kanserin seyriyi etkiler (21,39-45). Uyku fragmantasyonunun etkileri intermittan hipoksi ile benzer bulunmuştur.

Makrofajların kanser gelişimindeki rolü son yıllarda netlik kazanmıştır. Makrofajlar üç majör grupta sınıflandırılır. Klasik olarak lipopolisakkarid veya interferon γ stimülasyonu sonrası aktive olan makrofajlar M1, yara iyileşmesi sırasında IL-4 veya IL-13 ile uyarım sonrası M2a, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü β uyarımı sonucu regülatuvar makrofaj M2b olarak adlandırılırlar.

Tümör, mikroçevresinden pek çok uyarı yollayarak makrofajın tümöre saldırması yerine tümör gelişimini destekler hale gelmesini sağlar. M1 makrofajlar antitümöröl özellik gösterirken M2 makrofajlar doku yenileme özelliği nedeniyle anjiyogenez, stromal sinyalizasyonu sağlayarak tümör proliferasyonu ve invazyonunu destekler. Kanseri tedavisinde bu kanser ilişkili makrofajlar yeni hedef alanları olarak belirlenmiştir. Kanseri mikroçevresindeki tümör ilişkili makrofajlar (TAMs) büyüme faktörleri, sitokin, enflamatuvar mediatörler ve proteolitik enzimler salgılayarak tümör büyümesi ve invazyonunu sağlar. İntermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu M1 makrofajların M2 makrofajlara dönüşmesine neden olur (21).

Uyku fragmantasyonunun M2 makrofajlar ve TAMs dönüşümüne olan etkisini değerlendirmek üzere çeşitli hayvan deneyleri yapılmıştır. Hakim ve ark. (46) 6 hafta süreyle uyku fragmantasyonuna maruz kalan erkek farelerde akciğer kanseri gelişiminin hızlandığı, invazyon potansiyelinin arttığı, özellikle invazyon potansiyelinin yüksek olduğu periferik alanlarda ağırlıklı M2 (TAMs), kısmen TLR4 sinyal yolları üzerinden azalan MyD88 ve TRIF molekülleri ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmada uyku fragmantasyonunun ekstrasellüler matriksi degradasyonuna neden olan matriksi metalloproteinaz 9 ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (21,46,47).

Değişmeyen doğal öldürücü T (DDÖT) hücreler antitümöröl etkinliktedir. Hipoksi bu hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. OUA DDÖT hücre düzeyi azalmıştır. OUA'larında artan kanseri insidansında DDÖT hücrelerinin azlığı veya fonksiyonlarının yetersizliği de rol oynayabilir (48).

Uyku Süresi ve Kalitesi: Toplam uyku süresi kısaldığında proenflamatuvar sitokin salınımı arar. Kronik uykusuzluk IL-6 TNF α 'nın gün içi salınımı artar. I-12/I-10 oranında artış olur. Kemoterapi alan meme kanserli olgularda IL-6 düzeyi fatig ile ilişkili bulunmuştur (49,50).

Kısa uyku süresi meme, prostat ve kolorektal kanseri gelişme riskini artırır. Kadınlarda 9 saatten uzun uyku meme kanseri gelişme riskini azaltırken bazı geniş popülasyon çalışmaları da bu sonuçları tekrarlanamamıştır (51-54). On üç yıl süreyle takip edilen İsveç kohortunda da uyku süresi ve alışkanlıkları ile prostat kanseri gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (55). Yüz yirmi bir olgunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise obez, horlayan ve daha uzun süre uyuyan olgularda kolorektal kanseri riski kontrol grubuna göre 1,5 kat artmış bulunmuştur.

Burada uzun uyku süresi mi yoksa muhtemel altta yatan OUA'nın mı kanseri olasılığını arttırdığı tartışılmalıdır (56).

Yüz kırk bin postmenapozal kadının 11 yıl süreyle takip edildiği bir başka çalışmada ise insomni beş soruluk bir anketle değerlendirildiğinde insomnisi olan ve obez olmayan olgularda tiroid kanseri insidansında artış saptanmıştır (57).

Sistemik Enflamasyon ve Obezite: OUA'da tekrarlayan apne ve hipopnelere bağlı gelişen intermittan hipoksi, uyku fragmantasyonu, intratorasik basınç değişiklikleri, sempatik sistem aktivasyonu ve oksidatif stres, metabolik disfonksiyon ve enflamasyon artışı ile sonuçlanır.

Oksidatif stres sonucu ROS salınımı, kan basıncındaki değişiklikler, viseral adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımı sonucu vasküler endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı, lökosit adezyon molekülleri (L-selektin, integrin) ve endotelial adezyon moleküllerinin (E-selektin, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) uyarılmasına neden olur. TNF α , IL-6 ve IL-8 artışı ile TNF α , IL, interferon γ , fibrinojen, NF- κ B aktive olarak enflamasyonu artırır. NF- κ B aşırı aktivasyonu ise kardiyovasküler hastalık ve kanseri ile sonuçlanır.

OUA da yeni moleküler belirteç arayışı son yıllarda artmaktadır. Pentraksin 3, nesfatin-1, YKL-40, G protein bağlı reseptör 120, trombosit/lenfosit oran indeksi ve D vitamini ilişkili artan araştırmalar olup bu belirteçler ile OUA'ya bağlı komorbidite gelişebilecek riskli olguların erken tanınması hedeflenmektedir (58-60).

Beyaz yağ dokusu elliden fazla adipokin üretir. Oksidatif stres, sempatik aktivite ve enflamasyon adipokin ekspresyonunu etkiler. Leptinin iştah merkezine olan etkileri yanı sıra immünomodülatuvar fonksiyonları mevcuttur. Proenflamatuvar sitokinler leptini aktive ederek IL-6 ve TNF α gibi sitokinlerin yapımını uyarır. Leptin seviyesi obezitede ve OUA'da artmıştır. Ancak bu olgularda santral leptin rezistansı söz konusudur. Leptin rezistansına rağmen yüksek leptin seviyeleri sempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Bu da düşük dereceli sistemik enflamasyon ve kan basıncı yüksekliliği ile sonuçlanır (58,61).

Resistin de TNF α , IL-6 ve NF- κ B aracılı enflamasyonu tetikler, adezyon moleküllerinin salınımına neden olur. NF- κ B aracılı enflamasyonda viseral yağ dokusundan sempatik sistem aktivasyonu ile beraber serbest yağ asit salınımı artar. TNF α , IL-6, IL-8, CRP, granülosit kemotaktik protein 2, monosit kemotaktik protein 1 yolları da aktive olur (58,62-66).

Obezite proenflamatuvar özelliği ile OUA'lılarda enflamasyonu tetikler. Obez olgularda OUA prevalansı %30 olup bu oran morbid obezlerde %50-98'e çıkmaktadır. Yine OUA tanısı olan olguların %60-90'ı kilolu olup beden kitle indeksi ≥ 29 kg/m² üzerine çıktığında OUA gelişme riski 10 kat artmaktadır. Dünya Kanseri Araştırmaları Fonu tarafından 2007 yılında obezite belirli kanseri türlerinin gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Endometrium, serviks, özefagus, kolorektal kanserler, pankreas, meme, prostat ve böbrek için 'kesinleşmiş risk faktörü'; safra kesesi için ise 'olası risk faktörü' olarak ilan edilmiştir (22,67-69). Seidell (70) 2010 yılında tüm nedenlere bağlı ölümleri, kanseri ve uyku apnesi ile ilişkisini obezite ölçütlerini kullanarak karşılaştırdığında bel çevresinin ve bel/kalça çevresi oranının tüm nedenlere bağlı mortaliteye değerlendirmede beden kitle indeksine göre üstün olduğu vurgulamaktadır. Bel/kalça çevresi erkekler için 1, kadınlarda için 0,85 alındığında OUA gelişme riski 2,6 kat artar (70).

Hipoksi sırasında enflamasyonun ana kaynağı adipoz dokudur (71-75). He ve ark. (73) intermittan hipoksinin adipoz doku enflamasyonuna etkisini değerlendirmek üzere yaptıkları hayvan deneyinde intermittan kronik hipoksiye maruz bırakılan farelerde glukoz, insülin, HIF1, Glut-1 mRNA, TNF α , İL-6 ve leptin seviyelerinde artış izlenmiştir. Öte yandan hipoksi olmaksızın da insülin ve akut yağ tüketimi de adipoz dokudaki HIF1 seviyesini artırır. Yine farelerde kronik hipokside serum serbest yağ asitlerinin arttığı, dislipidemi ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Intermittan hipoksi sonucu adipoz dokudaki enflamasyon yanıtında NF-k β bağlayıcı protein sentezi, İL-8, İL-6 ve TNF α sitokinleri artar (71-75). Kronik enflamasyonla seyreden obezite OUA'lı olgularda intermittan hipoksi ile birlikte agresif tümör davranışına neden olur (23,24,34,35).

Sirkadiyen Ritim Etkileri

Hücre siklusunun regülasyonu, apoptozis ve DNA tamiri sirkadiyen ritme sahiptir. Bu özellik özellikle hızlı bölünen deri, barsak, pankreas, üreme organları ve kemik iliğinde çeşitli hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla gösterilebilmiştir (76).

Vardiya üsülü çalışma veya farklı nedenlere bağlı sirkadiyen ritimdeki bozulma anahtar rol oynayan sirkadiyen genlerde epigenetik modifikasyona neden olur. Modifiye olan genler DNA tamiri ve hücre bölünmesini düzenleyen kanser ilişkili duyarlılık genlerin ekspresyonunu artırır.

Vardiya usulü çalışmanın karsinogenezi tetiklediği pek çok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda da gece vardiyasında çalışmanın meme, kolon, prostat ve endometrium kanseri gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Konseyi'nde vardiya üsülü çalışma 'olası karsinojenik' olarak ilan etmiştir. Işık maruziyetine bağlı melatonin sekresyonunun baskılanması, clock genlerinin deregülasyonu kanser gelişiminde rol oynar. Özellikle endokrin doku tümörlerinde artış belirgindir (51,77-79).

Melatoninin sirkadiyen ritim kontrolü yanı sıra çok sayıda önemli fonksiyonu mevcuttur. Melatonin:

- Kanser gelişimini ve büyümesini inhibe eder,
- İmmün fonksiyonları düzenler,
- Antimitotik aktiviteye sahiptir,
- Doğrudan hormon duyarlı dokularda proliferasyonu engeller,
- Serbest radikalleri nötralize eder veya ortadan kaldırır,
- Hidrojen peroksidazın DNA hasarı yapan oksidan etkisine karşı koruyucu etkisi vardır.

Melatonin kanser hücrelerindeki tümör sinyal akımını, melatonin reseptör MY1 aktivasyonu ile kanser hücresinin metabolik aktivitesini inhibe eder. Tümör supresör gen p53 ekspresyonunu artırır. Melatonin sekresyonunun baskılanması immün sistemin baskılanması ve karsinogenezi önemli rol oynamaktadır.

Clock genleri de sirkadiyen senkronizasyonda majör rol oynamakla birlikte tümör supresyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozisin kontrolünü de sağlar (18,79-83). Çin'de 2015 yılında derlenen meta-analizde gece vardiyasında çalışmanın kolorektal kanser gelişme riskini artırdığı sonucuna varılmıştır [odds oranı (OR): 1,32, %95 güven aralığı (GA): 1,12-1,55].

Her 5 yıl için risk %11 artmaktadır (OR 1,11, %95 GA 1,03-1,20) (84).

Klinik Çalışmalar

OUA ve kanser ilişkisi ilk olarak 1980 yılında baş ve boyun tutulumu olan lenfositik lenfomalı ağır OUA'lı bir olguda bildirilmiştir. Kemoterapi sonrası tam kür sağlanmasına rağmen OUA'nın devam ettiği gösterilmiştir (85). Ardından pek çok baş-boyun kanserli olguda OUA kanser birlikteliğine dikkat çekilmiştir (86). Payne ve ark.'da (87) oral kavite ve orofarenks kanseri olan 17 olgunun 13'ünde OUA saptamıştır. OUA'lı olguların postoperatif komplikasyon oranları, yoğun bakım ünitesinde takip süreleri ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinin OUA olmayan olgulardan fazla olduğu gösterilmiştir. Friedman ve ark.'da (88) baş boyun kanserli 24 olgunun %91,7'sinde OUA tanısı koymuşlardır. 2012 yılına kadar OUA kanser ilişkisi baş boyun kanserleri, vena kava süperior sendromu ile seyreden akciğer kanserleri olgularında patogenezi gözden kaçarak daha çok tümör lokalizasyonları ve sonuçlarına odaklanılmıştır.

2012 yılında yayınlanan Wisconsin Uyku Kohort Çalışması, OUA kanser çalışmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda 22 yıl süreyle takip edilen 1,522 olguda değerlendirildiğinde toplam 112 ölüm olgusunun 50'si kansere bağlı gerçekleşmiştir. Kansere bağlı mortalite oranları apne hipopne indeksine (AHI) göre sırasıyla hafif-orta ve ağır OUA'lı olgularda kontrol grubuna göre 1,1-, 2,0- ve 4,8- bulunmuştur. AHI ağırlığı ile kanser mortalite arasında doz cevap ilişkisi saptanmıştır. Ağır derecede OUAAS (AHI \geq 30 olay/s) kansere bağlı ölüm için bağımsız bir risk faktörü olup bu ilişki hipoksemi indeksi kullanıldığında daha da güçlü bulunmuştur. Bu ilişki obez olmayan olgularda daha güçlü gösterilebilmiştir. Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda hipoksemi indeksi olarak oksijen satürasyonu %90 altında geçen (Tsat90) süre kullanılmıştır. Olgular hipoksemi indeksine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmış.

Hipoksemi indeksi kriterleri;

Tsat90 <%0,8	Kontrol
Tsat90 %0,8-3,6	Hafif
Tsat90 %3,6-11,2	Orta
Tsat90 >%11,2	Ağır

Hipoksemi indekslerine göre OUA olgularında sırasıyla mortalite oranları 0,6, 1,9 ve 8,6 bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, diabetes mellitus, beden kitle indeksi, bel çevresi ve kesintisiz uyku süresi etkileri kontrol altına alındığında bile kanser mortalitesi OUA ağırlığı ve noktural hipoksi arasında korelasyon saptanmıştır [Tsat90 >%11,2 risk oranı (HR) 8,6, %95 GA 2,6-28,7] (89).

2013 yılında Campos-Rodriguez ve ark.'nın (90) İspanya'da yaptıkları multisentrik kohort çalışmasında 4,910 olgu 4,5 yıl süreyle takip edildiğinde OUA'lı erkeklerde kanser insidansının arttığı gösterilmiştir. Tsat90 %0-1,2 arasındaki olgular kontrol grubu olarak alındığında (tümör insidansı 1) Tsat90 %1,2-12 olan olgularda 1,58 ve Tsat90 >%12 olan olgularda ise 2,33 kat kanser insidansı artmış bulunmuştur. Tsat90 kanser insidansı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup Tsat90'daki her %10'luk artışta kanser insidansı 1,07 kat artmaktadır. Altmış beş yaş altı olgularda ise kanser insidansı ile AHI ve Tsat90 ilişkisi en güçlü olarak gösterilirken kanser ölümlerinde

Tsat90 anlamlı bulunmuştur. Sadece kanser tanısı alan 527 olgunun değerlendirildiği subgrup analizinde ise Tsat90 kanser mortalitesini gösteren bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (90). Ancak bu çalışmadaki sonuçlar diğer çalışmalarda tekrarlanamamıştır.

1994-2010 yılları arasında Kendzerska ve ark. (91) Toronto'da OUA öntanısı ile polisomnografi yapılan 10,149 olguyu değerlendirdiklerinde 520 (%5) olguda tanı sırasında malignite öyküsü mevcuttu. Ortalama 7,8 yıllık takibin sonunda 627 (%6,5) olguda yeni kanser gelişti. Bu çalışmada kanser insidansı, mortalitesi ile OUA ağırlığı arasında (AHI ve Tsat90) hiç bir ilişki saptanmadı. Ancak subgrup analizinde sigara ilişkili kanserlerin insidansı oksijen desatürasyonu ile ilişkili bulunurken AHI ile ilişkilendirilemedi (91).

Yirmi yıl süreyle takip edilen 400 olguluk Busselton Kohort Çalışması'nda ise orta-ağır OUA'lılarda (AHI ≥ 5 olay/s) kansere bağı mortalite (HR 3,4, %95 GA 1,1-10,2) ve kanser insidansı (HR 2,5, %95 GA 1,2-5,0) artmış bulunmuştur (92).

Taiwan'da Chang ve ark.'nın (93) OUA tanısı alan 846 kadın ve 4,230 kontrol olgularını 5 yıl süreyle takip ettikleri çalışmada 44 (HR 2,09, %95 GA 1,06-4,12) OUA olgusunda yeni meme kanseri gelişmiş olup kanser gelişme insidansı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Chen ve Hwang (94) ise ulusal sağlık sigorta veritabanında 10 yıl süreyle takip edilen 23,055 olguyu değerlendirdiklerinde OUA'lı olgularda primer santral sinir sistemi tümör (HR 1,54, %95 GA 1,01-2,37) gelişimi daha sık bulunmuştur. Ancak bu çalışmada çoğu hastaya objektif verilere dayanmadan sadece semptomlara göre OUA tanısı konmuştur (94).

Christensen ve ark.'nın (95) 13 yıl süreyle takip ettikleri 8,783 olguluk Kopenhag Kohortu'nda hasta beyanına dayanan OUA gündüz semptomları değerlendirildiğinde ise semptomlar ve kanser gelişimi arasında hiç bir ilişki saptanmamıştır. Ancak subgrup analizinde 50 yaş altı olgular değerlendirildiğinde gündüz aşırı uyku hali olan olgularda kanser insidansı kontrol grubuna göre OUA 4,09 kat yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gündüz aşırı uyku hali olanlarda kolon kanseri, hepatosellüler karsinoma gibi alkol ilişkili kanserler 4,92, viral veya immün etkenlere bağı gelişen malign melanoma ve lösemi gibi maligniteler 2,73 kat fazla bulunmuştur. Çok sayıda semptomu olan hastalarda ise sigara ilişkili kanserler daha sık tespit edilmiştir (95). Kanseri hastalarında gündüz aşırı uykululuk ve fatig sıklıkla ayırt edilememektedir. Kanseri hastalarının %60'ında gündüz aşırı uyku hali bildirilirken, 527 olguyu kapsayan bir çalışmada gündüz uykululuğu %41, fatig ise %69 sıklıkta farklı bir semptom olarak bildirilmiştir (96). Harvard Üniversitesi'nde yapılan 22 yıl süreyle gözleme dayanan çalışmada ise 1,973 olguda kolon kanseri gelişme riski ilişkili faktörler değerlendirildiğinde kilolu ve/ düzenli horlayan olgularda 9 saatten uzun uyuma, 7 saat uyuyanlardan anlamlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (97).

2014 yılında İspanya'da yapılan multisentrik bir çalışmada 5,427 OUA olgusu ortalama 4,5 yıl süreyle takip edildiğinde 527 olgu kanser tanısı olarak %9,7 ile OUA'lılarda kanser insidansı genel toplumdaki daha yüksek bulunmuştur. En sık solunum yolu, gastrointestinal sistem ve üriner sistem, prostat ve meme kanseri saptanmış olup takip süresince 369 (%6,8) ölüm gerçekleşmiş. Ölümlerin %24,4'ü (n=90) kansere bağı gelişmiş. Toplam popülasyonda kanser mortalitesi ile

OUA ağırlığı arasında ilişki saptanmazken, kümülatif kanser mortalitesi ile Tsat90 ilişkili bulunmuş. Ayrıca yaş gruplarına göre subgruplar değerlendirildiğinde özellikle 65 yaşından genç olgularda OUA ağırlığının kanser mortalitesini etkilediği (Tsat90 >13 ; HR 2,06 %95 GA 1,72-4,58); bu grupta AHI $>44,5/s$ olan olgularda AHI $<19,1$ olanlara göre kansere bağı ölüm riskinin 4 kat arttığı görülmüştür. AHI tümörün agresif seyri ile ilişkili bulunmuştur (98).

Martinez-Garcia ve ark. (36) malign melanomlu olgularda kanser prevalansı, ilişkili faktörler ve tümörün davranışı üzerine etkilerini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada 56 malign melanomlu olguda OUA prevalansı %30,3 bulunmuştur. Bu olgularda tümörün agresif seyrini gösteren tümör mitotik indeksi, Breslow indeksi, ülser varlığı, hastalığın evresi ve hastalığın büyüme hızı kriterlerinin oksijen desatürasyonu ile ilişkisi araştırılmış. Bu kriterler ile %3 ve %4 oksijen desatürasyon grupları değerlendirildiğinde hem oksijen desatürasyon indeksi (ODI) %3 (OR 1,08, %95 GA 1,02-1,11) hem de ODI %4 (OR 1,1, %95 GA 1,02-1,2) olan grubun tümörün büyüme hızını etkilediği görülmüştür. ODI %3 ve ODI %4 tümörün agresifliğini gösteren mitotik indeks, Breslow indeksi ve ülser varlığı ile de korelasyon göstermiştir (36).

Gozal ve ark.'nın (99) 2003-2012 yılları arasında sağlık sigortası veritabanı üzerinden 5,6 milyon olgunun alındığı çalışmada pankreas (HR 1,14, %95 GA 1,06-1,23), böbrek (HR 1,3, %95 GA 1,23-1,37), ve melanom (HR 1,13, %95 GA 1,09-1,18) OUA'lılarda daha sık tespit edilirken kolorektal kanserler, meme ve prostat kanseri OUA'lılarda daha az görüldü. OUA ile metastaz gelişimi veya kansere bağı ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak bu çalışmanın önemli bir dezavantajı veritabanında hekimin bildirimlerinin esas alınması, olası kodlama hatalarının varlığı ve hastane dışı ölüm bildirimlerinin yapılmamış olması sayılabilir (99). Taiwan Ulusal Sağlık Sigorta veritabanı değerlendirildiğinde ise OUAS'de nazal tümörler ve prostat kanseri anlamlı olarak yüksek bulunurken meme kanseri insomni, oral kavite kanserleri ise parasomnilerle birlikte daha sık saptanmıştır (100).

Kore'de yapılan bir çalışmada polisomnografi ve kolonoskopi yapılan 163 olgunun 111'inde OUA bildirilmiştir. OUA'da kolorektal neoplazi riski 3,03 kat artmış bulunmuştur (101).

2015 yılında Palamaner Subash Shantha ve ark. (102) OUA ve kanser ilişkili 8,766 çalışmayı değerlendirip sadece kriterlere uyan 5 çalışmayı değerlendirdikleri meta- analizde 34,848 OUA ve 77,380 kontrol grubunda OUA olan olguların %1,6'sında (n=574), kontrol grubunun ise %0,37'sinde (n=290) kanser saptanıp OUA'da kanser insidansı 1,53 kat artmış bulunmuştur (OR 1,53, %95 GA 1,31-1,79). Gharib ve ark. (103) tarafından OUA olgularında pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımının moleküler düzeydeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada 30 gün süreyle CPAP tedavisi sonunda proto-onkogen, BRCA1, viral onkogen, katenin-B1, siklin bağımlı kinaz-1 ve siklin bağımlı kinaz-2 gibi çok sayıda tümör ilişkili genlerin baskılandığı gösterilmiştir (103).

Sonuç

Uykuda solunum bozuklukları intermittan hipoksi, oksidatif stres ve uyku fragmantasyonuna bağı sempatik sistem aktivasyonu ve enflamasyon sonucu karsinogenezi tetikleyen kaskatın önemli bileşenleridir. OUA kanseri gelişimi, kanserin seyri ve

mortalite ile ilişkili olduğunu pek çok çalışma desteklemektedir. Ancak bundan sonraki çalışmalar intermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu hangi tümörlerin ortaya çıkmasında daha etkin olduğu; olası ilişkili faktörlerin (obezite, sigara içimi, yaş, cinsiyet faktörleri vb.) varlığı, oksidatif stresi azaltmaya yönelik antioksidan tedavilerin rolüne dair pek çok soru cevaplanmayı beklemektedir. OUA kanser insidansını ve mortalitesini arttıran bir faktör ise OUA tedavisinin kanser gelişimini engellemede rolü ve etkinliğinin değerlendirilmesi gereklidir. OUA-kanser ilişkisi konusunda henüz aydınlatılmamış pek çok nokta bulunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda toplumu yansıtan geniş popülasyonlarda objektif verilerle yapılacak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966;1:167-86.
2. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
5. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
6. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee CoCC, American Heart Association Stroke C, American Heart Association Council on Cardiovascular N, American College of Cardiology F. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
7. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
8. Lurie A. Metabolic disorders associated with obstructive sleep apnea in adults. *Adv Cardiol* 2011;46:67-138.
9. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-72.
10. Felmet KA, Petersen M. Obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction. *JAAPA* 2006;19:16-20.
11. Guilleminault C, Huang YS, Kirsoglu C, Chan A. Is obstructive sleep apnea syndrome a neurological disorder? A continuous positive airway pressure follow-up study. *Ann Neurol* 2005;58:880-7.
12. Leger D, Bayon V, Laaban JP, Philip P. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev* 2012;16:455-62.
13. Arnardt ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
14. Ravi K. Reactive oxygen species. Anti-oxidant therapy in obstructive sleep apnea syndrome. LAP LAMBERT Academic publishing Germany, 2012.
15. Sunnetcioglu A, Alp HH, Sertogullarindan B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Care* 2016;61:205-11.
16. Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Almendros I. Sleep disorders and cancer. *Curr Sleep Medicine Rep* 2016;2:1-11.
17. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
18. Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Almendros I. Sleep disorders and cancer. *Curr Sleep Medicine Rep* 2016;2:1-11.
19. Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging (Albany NY)* 2011;3:304-10.
20. Galanis A, Pappa A, Giannakakis A, Lanitis E, Dangaj D, Sandaltzopoulos R. Reactive oxygen species and HIF-1 signalling in cancer. *Cancer Lett* 2008;266:12-20.
21. Gozal D, Farre R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev* 2016;27:43-55.
22. Abrams B. Cancer and sleep apnea--the hypoxia connection. *Med Hypotheses* 2007;68:232.
23. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farre R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:215-7.
24. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimentini L, Navajas D, Farre R. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med* 2012;13:1254-60.
25. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabanas ML, Campos-Rodríguez F, Navajas D, Farre R. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186:303-7.
26. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:207-14.
27. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J* 2012;31:2448-60.
28. Wouters A, Pauwels B, Lardon F, Vermorken JB. Review: implications of in vitro research on the effect of radiotherapy and chemotherapy under hypoxic conditions. *Oncologist* 2007;12:690-712.
29. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
30. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9 Suppl 5:10-7.
31. Palazon A, Aragones J, Morales-Kastresana A, de Landazuri MO, Melero I. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1207-13.
32. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J* 2008;275:2991-3002.
33. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010;127:1535-46.
34. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodríguez F, Almendros I, Farre R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol* 2015;51:456-61.
35. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, Schoenfelt KS, Carreras A, Hakim F, Zhang SX, Farre R, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:593-601.

36. Martinez-Garcia MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, Landete P, Montserrat JM, Carrera C, Perez-Gil A, Campos-Rodriguez F, Farre R. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J* 2014;43:1661-8.
37. Perini S, Martinez D, Montanari CC, Fiori CZ. Enhanced expression of melanoma progression markers in mouse model of sleep apnea. *Rev Port Pneumol* (2006) 2016;22:209-13.
38. Boulet L, Flore P, Le Gouellec A, Toussaint B, Pepin JL, Faure P. Is tryptophan metabolism involved in sleep apnea-related cardiovascular co-morbidities and cancer progression? *Med Hypotheses* 2015;85:415-23.
39. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
40. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
41. Yu Y, Lu BS, Wang B, Wang H, Yang J, Li Z, Wang L, Liu X, Tang G, Xing H, Xu X, Zee PC, Wang X. Short sleep duration and adiposity in Chinese adolescents. *Sleep* 2007;30:1688-97.
42. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99:2008-19.
43. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-83.
44. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-26.
45. Yardim-Akaydin S, Caliskan-Can E, Firat H, Ardic S, Simsek B. Influence of gender on C-reactive protein, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate in obstructive sleep apnea. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2014;13:56-63.
46. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, Zheng J, Yolcu ES, Carreras A, Khalyfa A, Shirwan H, Almendros I, Gozal D. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74:1329-37.
47. Gozal D, Almendros I, Hakim F. Sleep apnea awakens cancer: A unifying immunological hypothesis. *Oncoimmunology* 2014;3:e28326.
48. Gaoatswe G, Kent BD, Corrigan MA, Nolan G, Hogan AE, McNicholas WT, O'Shea D. Invariant Natural Killer T Cell Deficiency and Functional Impairment in Sleep Apnea: Links to Cancer Comorbidity. *Sleep* 2015;38:1629-34.
49. Stepanski EJ, Burgess HJ. Sleep and cancer. *Sleep Med Clin* 2007;2:67-75.
50. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer. *Biol Psychol* 2005;69:85-96.
51. Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Zee PC, Walsh JK, Boards of Directors of the American Academy of Sleep M, the Sleep Research S. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012;35:727-34.
52. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I, Ohsaki Cohort S. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008;99:176-8.
53. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008;99:1502-5.
54. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer* 2011;117:841-7.
55. Markt SC, Grotta A, Nyren O, Adami HO, Mucci LA, Valdimarsdottir UA, Stattin P, Bellocco R, Lagerros YT. Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort. *Sleep* 2015;38:1405-10.
56. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, Schernhammer ES, Fuchs CS, Redline S, Willett WC, Ma J. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep* 2013;36:681-8.
57. Luo J, Sands M, Wactawski-Wende J, Song Y, Margolis KL. Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postmenopausal women the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2013;177:42-9.
58. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
59. Duru S, Yuce G, Firat H, Simsek B, Ucar F, Ardic S, Kurt EB. YKL-40: may be used as a new inflammatory biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *Tuberk Toraks* 2015;63:158-64.
60. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine* 2012;41:518-25.
61. Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, Gami AS, Govender K, Winnicki M, Somers VK. Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005;13:186-90.
62. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
63. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
64. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005;182:241-8.
65. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99:2008-19.
66. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1507-11.
67. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67:253-6.
68. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
69. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC 2007.
70. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:35-41.
71. Regazzetti C, Peraldi P, Gremeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, Bost F, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Giorgetti-Peraldi S. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* 2009;58:95-103.
72. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, Sussan TE, Jun JC, Myers AC, Olivecrona G, Schwartz AR, Halberg N, Scherer PE, Semenza GL, Powell DR, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:240-8.
73. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E877-85.

74. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, Chen A, Chung H, Murphy A, Watkins SM, Quehenberger O, Johnson RS, Olefsky JM. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell* 2014;157:1339-52.
75. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227-35.
76. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sassoos CS, Malhotra A. Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1144-54.
77. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers--a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:5-22.
78. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007;67:10618-22.
79. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009;13:257-64.
80. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013;17:273-84.
81. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med* 2012;18:1249-60.
82. Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R, Blasiak J. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutat Res* 2007;634:220-7.
83. Hill SM, Frasch T, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, Mao L. Molecular mechanisms of melatonin anticancer effects. *Integr Cancer Ther* 2009;8:337-46.
84. Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, Meng S, Zheng X, Xie L. A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6:25046-60.
85. Zorick F, Roth T, Kramer M, Flessa H. Exacerbation of upper-airway sleep apnea by lymphocytic lymphoma. *Chest* 1980;77:689-90.
86. Nesse W, Hoekema A, Stegenga B, van der Hoeven JH, de Bont LG, Roodenburg JL. Prevalence of obstructive sleep apnoea following head and neck cancer treatment: a cross-sectional study. *Oral Oncol* 2006;42:108-14.
87. Payne RJ, Hier MP, Kost KM, Black MJ, Zeitouni AG, Frenkiel S, Naor N, Kimoff RJ. High prevalence of obstructive sleep apnea among patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2005;34:304-11.
88. Friedman M, Landsberg R, Pryor S, Syed Z, Ibrahim H, Caldarelli DD. The occurrence of sleep-disordered breathing among patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2001;111:1917-9.
89. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:190-4.
90. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Pena Mde L, Masdeu MJ, Gonzalez M, Campo F, Gallego I, Marin JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R, Spanish Sleep N. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:99-105.
91. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186:985-92.
92. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014;10:355-62.
93. Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, Lin YW, Tsai SJ. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 2014;15:1016-20.
94. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med* 2014;15:749-54.
95. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, Rod NH. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: a prospective cohort study. *Sleep* 2013;36:1429-35.
96. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994;3:183-9.
97. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, Schernhammer ES, Fuchs CS, Redline S, Willett WC, Ma J. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep* 2013;36:681-8.
98. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Duran-Cantolla J, de la Pena M, Masdeu MJ, Gonzalez M, Del Campo F, Serra PC, Valero-Sanchez I, Ferrer MJ, Marin JM, Barbe F, Martinez M, Farre R, Montserrat JM, Spanish Sleep N. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med* 2014;15:742-8.
99. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep* 2016;39:1493-500.
100. Fang HF, Miao NF, Chen CD, Sithole T, Chung MH. Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study. *J Cancer* 2015;6:1140-7.
101. Lee S, Kim BG, Kim JW, Lee KL, Koo DL, Nam HW, Im JP, Kim JS, Koh SJ. Obstructive sleep apnea is associated with an increased risk of colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; doi: 10.1016/j.gie.2016.07.061.
102. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2015;16:1289-94.
103. Gharib SA, Seiger AN, Hayes AL, Mehra R, Patel SR. Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer-associated transcriptional signatures in circulating leukocytes. *Sleep* 2014;37:709-14, 14A-14T.



İnterstisyel Akciğer Hastalığı Hastalarının Uykuda Solunum Bozuklukları ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Açısından Değerlendirilmesi

Evaluation of Sleep Related Breathing Disorders and Obstructive Sleep Apne Syndrome in Interstitial Lung Patients

Pervin Hancı, Aylin Özgen Alpaydın, Bahriye Oya İtil, İbrahim Öztura*, Can Sevinç, Barış Baklan*

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: İnterstisyel akciğer hastalığında (İAH) kronik hastalığa bağlı stres, solunum anormallikleri ve tedavi yan etkileri uyku bozukluklarına yatkınlık yaratabilir. Çalışmamızda İAH hastalarında uyku kalitesi ve Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) sıklığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde İAH nedeniyle izlemde olan 52 hasta çalışmaya alındı. Hastalara Epworth Uykululuk Skoru (EUS) ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) uygulandı. Spirometri ve difüzyon testi yapıldı. EUS'yi 10 ve üzerinde olan 27 hastaya polisomnografi (PSG) uygulandı.

Bulgular: EUS'ye göre gündüz uykululuğu olan ve olmayan hastalar arasında demografik özellikler, vücut kitle indeksi, spirometri ve difüzyon testi ölçümleri, PUKİ global puanı ve alt bileşenleri açısından farklılık gözlemedi. Hastaların %44'ünde PUKİ ile uyku kalitesinin kötü olduğu saptandı. Ancak PSG yapılan 27 hastanın PUKİ global puanı ve alt bileşenlerinin apne hipopne indeksi, evre 1 uyku latensi, uyku etkinliği veya noktürnal desatürasyonla ilişki olmadığı bulundu ($p>0,05$). Evre 1 uyku süresinin arttığı; evre 2-3 ve hızlı göz hareketleri sürelerinin azaldığı izlendi. Noktürnal hipoksemi belirginleştikçe hastaların uyanma sayısının ($p=0,000$, $r=0,698$) arttığı izlendi. OUAS 19 hastada (%70) gözlemedi.

Sonuç: İAH hastalarında gündüz hipoksemisi olmasa da noktürnal hipoksemi ve OUAS olabileceği ve uyku kalitesinin etkileenebileceği gözlemedi. İAH hastalarının gündüz uykululuğu ve uykuda solunum bozukluğu açısından değerlendirilmesinin uygun bir yaklaşım olacağı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel akciğer hastalığı, uykuda solunum bozuklukları, Obstrüktif uyku apne sendromu

Summary

Objective: Interstitial lung disease (ILD) may create sleep disturbances due to chronic disease-related stress, respiratory abnormalities and adverse effects of treatment. We aimed to determine the quality of sleep in ILD patients, and the incidence of Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in these patients.

Materials and Methods: Taken to this study were 52 patients who were followed up in our center due to ILD. Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were applied to the patients. Spirometry and diffusion test were performed. Polysomnography (PSG) was performed to 27 patients whose ESS were more than or equal to 10.

Results: Demographic characteristics, body mass index, spirometry and diffusion measurements, PSQI global score and the sub-components of it didn't show difference according to ESS daytime sleepiness. Sleep quality of 44% of the patients was determined to be poor by PSQI. PSQI global score and sub-components weren't correlated with apnea-hypopnea index, stage 1 latency, sleep efficiency and nocturnal desaturation ($p>0,05$) in 27 patients who underwent PSG. We observed increased stage 1 sleep and decreased stage 2-3 and rapid eye movement sleep. As nocturnal hypoxemia was seen arousals ($p=0.000$, $r=0.698$) increased. OSAS was diagnosed in 19 (70%) of subjects.

Conclusion: Although ILD patients don't have daytime hypoxemia; they may have nocturnal hypoxemia and OSAS, which may effect their sleep quality. Therefore ILD patients should be evaluated for daytime sleepiness, and sleep-related breathing disorders.

Keywords: Interstitial lung disease, sleep related breathing disorders, Obstructive sleep apne

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Aylin Özgen Alpaydın, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 412 38 08 E-posta: aylin.alpaydin@deu.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.08.2016

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

Giriş

İnterstisyel akciğer hastalıklarında (İAH); bozulmuş akciğer mekanikleri, gaz değişim anormallikleri ve pulmoner vasküler etkilenme efor dispnesinin yanında yorgunluk ve düşük enerji düzeyleri ile ilişkilidir (1). Yorgunluk ve dispne nedeniyle yaşam kalitesinde ortaya çıkan etkilenme bu hastalardaki kötü uyku kalitesi nedeniyle daha da belirgin hale gelir (2,3). Uyku bozuklukları gündüz uykululuk hali, yorgunluk, pulmoner hipertansiyon gibi İAH'dekine benzer semptom ve komorbiditelere neden olabilir. İAH hastalarının sınırlı tedavi seçenekleri göz önüne alındığında uyku bozukluklarının yönetimi bu hastalarda dikkate alınmalıdır (4).

İAH'da uyku yapısını değerlendiren çalışmalarda sık noktürnal desatürasyonlar, noktürnal öksürük ve Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) bildirilmiştir (5). İAH ve OUAS birlikteliğinde OUAS ile ilişkili tekrarlayan oksijen desatürasyonları nedeniyle altta yatan akciğer hastalığının progresyonu hızlanır (6).

Genellikle idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalarının değerlendirildiği İAH ve uyku bozuklukları çalışmalarında OUAS sıklığı, %17-88 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (7-11). Bu birliktelik aydınlatılması gereken ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulan bir konudur. İAH olan hastalarda gündüz belirgin hipoksemi olmamasına rağmen pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, noktürnal aritmi gibi noktürnal oksijen desatürasyonuna ait bulgular saptanabilir (6).

Bu bilgiler temelinde, İAH hastalarında OUAS sıklığını ve bu hastalardaki uyku kalitesi ile uyku bozuklukları arasındaki ilişkiyi saptamak üzere çalışmamızı planladık.

Gereç ve Yöntem

Kasım 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında hastanemiz göğüs hastalıkları polikliniğinde İAH tanısı ile takip edilmekte olan, 18-70 yaş arası, 52 stabil hasta çalışmaya alındı. Tanısını histopatolojik olarak veya İPF için daha önce tanımlanan kriterlere göre almış olan olgular değerlendirildi (12). Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2011/33-03 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı ve tüm olgulara, çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı bilgilendirilmiş gönüllü onam formları elde edildi. Hastaların sosyo-demografik bilgileri, hangi yöntemle tanı aldıkları, hastalık süreleri, daha önce kullandıkları veya kullanmakta olduğu tedaviler, eşlik eden hastalıklar, gündüz oksijen tedavisi ihtiyaçları kaydedildi. Tüm olgulara Epworth Uykululuk Skoru (EUS) sorgulaması ve 24 sorudan oluşan Pittsburg Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketi uygulandı.

Hastalara basit spirometri ve difüzyon testi Sensor Medics V. max 22® spirometri cihazı ile yapıldı. Solunum fonksiyon testi (SFT), en az üç kez tekrarlanarak, birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü (FEV1), zorlu vital kapasite (ZVK), FEV1/ZVK (Tiffeneau indeksi) parametreleri ölçüldü ve en iyi değerler kaydedildi. Difüzyon kapasitesini hesaplamada "Single Breath Karbonmonoksit" difüzyon testi yöntemi kullanıldı.

EUS 10 ve üzerinde olan hastalara hastanemiz uyku bozuklukları merkezinde 32 kanallı Medcare Embla A 10 PSG cihazı ile polisomnografik (PAG) inceleme yapıldı. PAG uyku kaydı sırasında elektroensefalografi, elektrookülofografi, çene altı ve bilateral tibial elektromiyografi ve elektrokardiyografi kayıtları alındı. Hava akımı nazal-oral termistörle, solunum

eforu torakoabdominal piezoelektrik kemerlerle ve arteriyel oksihemoglobin satürasyonu pulse oksimetre cihazı ile ölçüldü. PSG'de uyku evreleri, uykuda oksihemoglobin desatürasyon ve AHI hesaplandı. Uyku evrelerinin toplam uyku periyoduna göre yüzdeleri sağlıklı genç erişkinde beklenen normal değerlerle karşılaştırıldı. AHI saatte beşin üzerinde olan hastalar OUAS tanısı aldı.

Ölçekler

EUS gündüz uykululuğunu ölçen güvenilir ve geçerliliği kanıtlanmış bir öz bildirim ölçeğidir. EUS'da sekiz günlük aktivite esnasında uykuya yatkınlık sorgulanmaktadır. Hastaların uykuya dalma olasılıklarını 0 ile 3 arasında derecelendirmeleri istenir. Derecelendirme sonuçları toplanarak en yüksek 24 olabilen toplam değer hastanın EUS olarak belirlenir. EUS 10'un üzerinde olan hastaların gündüz uykululuğu olduğu kabul edilir (13).

PUKİ geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, 24 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Subjektif uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren yedi alt ölçekten oluşur. Her bileşen 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Bu bileşen puanlarının toplamı ölçek puanını (global PUKİ skoru) verir. Toplam puan 0-21 arasındadır. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret eder ve yukarıda belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu gösterir (14).

Uyku Evreleri

Yaşamın ilk birkaç dekadı sırasında hızlı göz hareketleri (REM) dönemi doğumdaki tüm uyku zamanının %50'sini kapsarken, adölesan dönemde %20-25 oranına inmektedir. Sağlıklı genç erişkinde non-REM evre 1 tüm gece uykusunun %2-5'ini oluşturur. Evre 2 ve 3 sırasıyla uyku süresini %45-55 ve %20-25'ini kapsar (15).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 16 programı kullanıldı. Demografik veriler, klinik ve fonksiyonel özelliklerinin tanımlanmasında, EUS, PUKİ anket skorları ve bileşenlerinin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde dağılımı, ortalama, standart sapma) kullanıldı. Gündüz uykululuğu olan ve olmayan hasta grupları arasında demografik verilerin, klinik özelliklerin, uyku problemlerindeki sıklığın ve anket skorları ile bileşenlerinin karşılaştırmasında sürekli değişkenler için bağımsız gruplarda t testi, kategorik veriler için ki-kare testi ve Fisher's exact test kullanıldı. Hasta grubunda gündüz uykululuğuna göre yapılan sınıflamada PUKİ anket skorlarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, solunum fonksiyonlarına göre yapılan sınıflamada PUKİ anket skorlarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi kullanıldı. PUKİ toplam skoru ile polisomnografi (PSG) verileri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı p<0,05. istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 52 hastanın 27'sinde EUS 10'un üzerinde saptandı ve bu olgulara PSG yapıldı. Yirmi beş hastada EUS 10'un altındaydı ve hastalar kontrol grubuna alındı. İki grubun cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içme durumları, mesleki maruziyetleri, tanı tipleri, komorbiditeleri, kullandığı ilaçlar

arasında anlamlı fark saptanmazken kontrol grubunda alkol kullanan hasta olmadığı görüldü ($p=0,003$) (Tablo 1).

Olgu ve kontrol grubu hastalarının ilk vizitte ölçülen FEV1, ZVK, FEV1/ZVK, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) yüzde ortalamaları karşılaştırıldı. İki grubun basit spirometri ve difüzyon testi parametreleri yüzde ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Yirmi iki hastada (%44) PUKİ ile yapılan değerlendirmede uyku kalitesinin kötü olduğu saptandı. PUKİ toplam skoru ve subjektif uyku kalitesi, uykuya geçiş süresi, gün içinde uyuklama, uyku etkinliği, uykuyu olumsuz etkileyen faktörler ve uyku süresi alt birleşenleri olgu ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Olgu grubunda PUKİ alt birleşenlerinden uykuya geçiş süresi hariç diğer birleşenlerin puan ortalamaları kontrol grubuna göre daha

Özellik	Olgu	Kontrol
Yaş (ortalama \pm SD)	61,4 \pm 10,4	57,3 \pm 15,2
Cinsiyet [n, (%)]		
Kadın	13 (48,1)	23 (92)
Erkek	14 (51,9)	2 (8)
VKİ (ortalama \pm SD)	28,8 \pm 5,8	26,8 \pm 5,3
Sigara içme durumu [n, (%)]		
Hiç içmemiş	14 (51,9)	16 (64)
İçmiş ve bırakmış	12 (44,4)	8 (32)
Halen kullanan	1 (3,7)	1 (4)
Sigara paket/yıl (ortalama \pm SD)	14,3 \pm 19	8,8 \pm 13,5
Meslek [n, (%)]		
Organik toz maruziyeti	2 (7,4)	5 (20)
İnorganik toz maruziyeti	4 (14,8)	1 (4)
Maruziyet yok	21 (78,8)	19 (76)
Tanı [n, (%)]		
İPF	19 (70,4)	9 (36)
Sarkoidoz	2 (7,4)	9 (36)
Romatolojik hastalık	3 (11,1)	6 (24)
Diğer	3 (11,1)	1 (4)
Tanı tipi [n, (%)]		
Klinik	16 (59,3)	15 (60)
Patolojik	11 (40,7)	10 (40)
Kullandığı ilaç [n, (%)]		
Steroid	16 (59,3)	9 (36)
Azotopurin	6 (22,2)	1 (4)
Komorbidite [n, (%)]		
Var	8 (29,6)	11 (44)
Yok	19 (70,4)	14 (56)
Alkol [n, (%)]		
Var	8 (29,6)	0 (0)
Yok	19 (70,4)	25 (100)

VKİ: Vücut kitle indeksi, SD: Standart deviasyon, İPF: İdiyopatik pulmoner fibrozis

yüksek saptandı. Ancak aradaki fark anlamlı değildi (Tablo 3). Olgu grubunda PUKİ toplam puanı ve alt birleşenlerinin PSG'de hesaplanan Apne Hipopne İndeksi (AHI), uyku latensi, uyku etkinliği veya noktürnal desatürasyonla ilişki olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Uyku evrelerinin toplam uyku periyoduna göre yüzdeleri sağlıklı genç erişkinde izlenen normal değerlerle (15) karşılaştırıldığında non-REM evre 1 uyku yüzdesinin arttığı ($p=0,001$); non-REM evre 2 ($p<0,001$), non-REM evre 3 ($p<0,001$), REM ($p<0,001$) süre yüzdelерinin azaldığı saptandı.

On dokuz hastada AHI>5 saptandı ve OUAS oranı %70 olarak tespit edildi. Obstrüktif apne indeksi santral apne indeksine göre anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,005$). REM ve non-REM dönemlerinin AHI arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,413$). Supin pozisyonda apne ve hipopne indeksi ortalamaları 16,9; non-supin pozisyondaki apne indeksi 8,59 saptandı. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,341$). Hipopne indeksi ortalaması apne indeksine benzer olarak supin pozisyonda (35,7), non-supin pozisyondakine (22,4) göre daha fazla saptandı ancak anlamlı fark yoktu ($p=0,159$). Supin pozisyonda desatürasyon yüzdesi (25,3) non-supin pozisyona göre (12,1) anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,004$). Noktürnal hipoksemi belirginleştikçe hastaların uyanma sayısının ($p=0,000$, $r=0,698$) arttığı izlendi.

SFT parametrelerinden ZVK ve FEV1 yüzdeleri ile Epworth skoru ve PSG verileri karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmadı.

Özellik (ortalama \pm SD)	Olgu	Kontrol	p
FEV1 %	75,1 \pm 21,7	78,2 \pm 22,0	0,609
ZVK %	75,1 \pm 22,3	79,4 \pm 22,4	0,501
FEV1/ZVK %	81,8 \pm 9,1	82,4 \pm 6,3	0,791
DLCO	13,5 \pm 5,9	13,9 \pm 7,0	0,823
DLCO %	56,6 \pm 20,2	58,1 \pm 21,6	0,793
DLCO/VA	3,8 \pm 1,3	3,8 \pm 1,5	0,868
DLCO/VA %	85,2 \pm 23,9	76,08 \pm 23,6	0,173

DLCO/VA: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi/alveol ventilasyonu oranı, FEV1: Birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü, ZVK : Zorlu vital kapasite, SD: Standart deviasyon

Değişken	Olgu (ortalama \pm SD)	Kontrol (ortalama \pm SD)	p
PUKİ	5,67 \pm 3,34	4,52 \pm 1,96	0,141
Subjektif uyku kalitesi	1,11 \pm 0,75	0,92 \pm 0,70	0,349
Uykuya geçiş süresi	1,04 \pm 1,05	1,12 \pm 0,97	0,770
Gün içinde uyuklama	1,11 \pm 1,01	0,64 \pm 0,81	0,071
Uyku etkinliği	0,41 \pm 0,79	0,40 \pm 0,76	0,973
Uyku etkinliği yüzdesi	86,9 \pm 10,1	88,0 \pm 11,5	0,721
Uykuyu olumsuz etkileyen faktörler	1,37 \pm 0,74	1,20 \pm 0,70	0,401
Uyku süresi	0,52 \pm 0,75	0,40 \pm 0,75	0,562

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, SD: Standart deviasyon

Tablo 4. OUAS ağırlığına göre immünsüpresif ilaç kullanımı, restriktif solunum paterninin durumu ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi puanının karşılaştırılması

OUAS	Hafif ve orta (n, %)	Ağır (n, %)	p
İlaç kullanımı			0,065
Kullanmıyor	0 (0)	4 (100)	
Steroid	7 (63,6)	4 (36,4)	
Steroid + azatiopurin	1 (25,0)	3 (75,0)	
SFT			0,340
Normal	5 (55,6)	4 (44,4)	
Restriktif patern	3 (30)	7 (70)	
PUKİ			0,077
<5	2 (20)	8 (80)	
>5	6 (66,6)	3 (33,4)	

PUKİ: Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, SFT: Solunum fonksiyon testi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

Olgu grubundaki hastalar AHİ 15'i altı ve üstü olmasına göre üzere hafif ve orta-ağır OUAS gruplarına ayrıldı. Gruplar arasında immünsüpresif ilaç kullanımı, spirometrik özellikleri ve uyku kalitesi karşılaştırıldığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Tablo 4).

Sonuç

İAH tanılı olgular, kronik hastalığa bağlı stres, solunum anormallikleri ve tedavi yan etkileri gibi nedenlerle uyku bozuklukları açısından risk altındadırlar (4,16). Özellikle İPF gibi halen etkin tedavisi olamayan İAH hastalarında, hastalık progresyonunun yavaşlatılmasında uyku bozuklukları gibi eşlik eden komorbiditelerin önlenmesi ve tedavi edilmesi önemlidir (6). Çalışmamızda İAH hastalarındaki OUAS sıklığının yanı sıra uyku bozuklukları ile uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hastalarımızda uyku kalitesinin bozulduğunu ve oldukça yüksek oranda da noktörsal hipoksemi ve OUAS varlığını gözlemledik. Kaliteli bir uyku için toplam uyku süresinin yeterli olması, etkinliğinin yüksek olması, uyanıklık süresinin düşük olması, uykunun sık sık uyanıklık ile bölünmemesi, REM ve non-REM evre 3-4 sürelerinin ve uyku içindeki oranlarının normal sınırlar içinde olması gerekmektedir (17). İAH'de uyku kalitesinde bozulma hastaların öksürükle veya desatürasyonla birlikte arousal yanıtının artmasına bağlanmaktadır (18). Çalışmamızda, uyku kalitesi ve gündüz uykululuğu açısından farkındalığı olmayan İAH hastaların %44'ünde PUKİ ile ölçülen subjektif uyku kalitesi kötü bulundu, hastaların %52'sinde EUS ile gündüz uykululuğu saptandı. Olgu grubunda PUKİ alt bileşenlerinden uykuya geçiş süresi hariç diğer bileşenlerin puan ortalamaları anlamlı olmasa da kontrol grubuna göre daha yüksekti.

İAH olan hastalarda uyku yapısının da bozulduğu bildirilmektedir (6). Gündüz uykululuk hali ve solunumsal gece yakınmaları bu hastalarda klinisyen tarafından İAH ile ilişkili olarak kabul edildiğinde uykuda solunum paternindeki ve uyku yapısındaki olası bozukluklar gözden kaçabilmektedir. İAH'de sık tekrarlayan arousallar nedeniyle uyku bölünmeleri ve uyku evresi değişiklikleri ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada İAH hastalarında evre 1 non-REM uyku süresinin toplam uyku süresine oranının arttığı ve REM periyodunun azaldığı saptanmıştır (19,20). Çalışmamızda

da benzer şekilde non-REM evre 1 uyku yüzdesinin arttığı; evre 2, evre 3 ve REM süre yüzdesinin azaldığı bulunmuştur.

İAH olan hastalarda PAG olarak uyku kalitesinin, uykuda oksijenizasyonun ve uykuda solunum bozukluklarının araştırıldığı çalışmaların sayısı sınırlı olsa da OUAS sıklığının %80'lerde bildirildiği çalışmalar mevcuttur (5,21,22). Çalışmamızda PSG uyguladığımız 27 hastanın 19'unda AHİ>5 idi, bir başka deyişle OUAS prevalansı %70 olarak bulundu. Bu hastalarda obstrüktif apne mevcuttu ve supin pozisyonda desatürasyon sık idi. Hipoventilasyon, baskın solunumsal anormallik olarak gözlemlendi; supin pozisyonda daha fazla idi. İAH'de görülen OUAS'nin çoğunlukla hafif dereceli olduğu, solunumsal olayların apneden ziyade hipopne ağırlıklı olduğu dikkati çekmektedir. İAH'da görülen OUAS'nin daha hafif derecelerde olması; İAH'de artmış solunumsal stimülasyon nedeniyle daha az sayıda AHİ görülmesiyle açıklanabilir (7).

Hastalarımızın SFT parametreleri ile Epworth skoru ve PSG bulguları arasında bir ilişki saptayamadık. AHİ ile FEV1 ve ZVK değerleri arasında negatif korelasyon gösterilen çalışmalar olduğu gibi (5,8) spirometri parametreleri, benzer şekilde akciğer volümleri ve DLCO arasında ilişki gözlenmeyen yayınlar da mevcuttur (11,23).

Perez-Padilla ve ark.'nın (19) İAH hastalarını değerlendirdiği çalışmada yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubuna göre bu hastalarda ortalama oksijen satürasyonunun daha düşük olduğu ve gündüz en düşük satürasyona sahip olan hastaların desatürasyonunun daha fazla olduğu gözlenmiştir. Birçok çalışmada (24,25) gece hipoksemisi gündüz oksijenizasyonu ile ilişkili bulursa da bizim çalışmamızda bu hastalarda gündüz oksijen ihtiyacı olmasa da noktörsal hipoksemisinin izlenebileceği gözlemlenmiştir.

Çalışmamız İPF, sarkoidoz, romatolojik hastalık akciğer tutulumu gibi diffüz parankimal akciğer hastalığı yelpazesinin farklı grubundaki hastaları içermektedir. İAH başlığı altında klinik olarak değişiklikler gösteren 200'den fazla hastalık toplanmaktadır. Her bir hastalık için uyku özelliklerini araştırmak daha spesifik verileri ortaya çıkaracaktır.

Çalışmamızda, noktörsal hipoksi ve uykuda apne ve hipopne epizodlarının hastaların sık uyanmasına sebep olup, hastaların uyku kalitesini etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Ancak olgu grubunda PUKİ toplam puanı ve alt bileşenlerinin PSG'de hesaplanan AHİ, uyku latensi, uyku etkinliği veya noktörsal desatürasyonla ilişki olmadığı görülmüştür. Çalışma sonuçlarımızın, öngörüsü yüksek ancak subjektif olan Epworth ve PUKİ global puanı ve alt bileşenleri ile istatistiksel olarak ilişkisiz saptanması hasta sayımızın azlığından kaynaklanabilir. Klinikte karşılaşılan hastalar bu skorlamalar kullanılarak gündüz uykululuğu ve uyku etkinliği açısından değerlendirilmeli; semptomatik hastalar uyku yapısında bozulma ve uykuda desatürasyon açısından ileri tetkik edilmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2011/33-03 numaralı kararı ile onay alınmıştır, Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Pervin Hancı, Konsept: Bahriye Oya İtil, Barış Baklan, Pervin Hancı, İbrahim Öztura, Dizayn:

Bahriye Oya İtil, Can Sevinç, Aylin Özgen Alpaydın, Veri Toplama veya İşleme: Pervin Hancı, Analiz veya Yorumlama: Bahriye Oya İtil, Can Sevinç, Aylin Özgen Alpaydın, Literatür Arama: Pervin Hancı, Aylin Özgen Alpaydın, Yazan: Pervin Hancı, Aylin Özgen Alpaydın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Manali ED, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kolilekas LF, Sotiropoulou C, Milic-Emili J, Roussos C, Papiiris SA. MRC chronic Dyspnea Scale: Relationships with cardiopulmonary exercise testing and 6-minute walk test in idiopathic pulmonary fibrosis patients: a prospective study. *BMC Pulm Med* 2010;10:32.
2. Krishnan V, McCormack MC, Mathai SC, Agarwal S, Richardson B, Horton MR, Polito AJ, Collop NA, Danoff SK. Sleep quality and health-related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2008;134:693-8.
3. Swigris JJ, Kuschner WC, Jacobs SS, Wilson SR, Gould MK. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Thorax* 2005;60:588-94.
4. Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, Schneider H, Collop NA, Danoff SK. Interstitial lung disease and sleep: What is known? *Sleep Med* 2009;10:947-51.
5. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA. Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009;136:772-8.
6. Inonu Koseoglu H, Kanbay A, Kokturk O. [An important concomitancy: interstitial lung diseases and sleep related breathing disorders]. *Tuberk Toraks* 2014;62:231-5.
7. Aydogdu M, Ciftci B, Firat Guven S, Ulukavak Ciftci T, Erdogan Y. [Assessment of sleep with polysomnography in patients with interstitial lung disease]. *Tuberk Toraks* 2006;54:213-21.
8. Mermigkis C, Chapman J, Golish J, Mermigkis D, Budur K, Kopanakis A, Polychronopoulos V, Burgess R, Foldvary-Schaefer N. Sleep-related breathing disorders in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 2007;185:173-8.
9. Bye PT, Issa F, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:27-32.
10. Turner GA, Lower EE, Corser BC, Gunther KL, Baughman RP. Sleep apnea in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997;14:61-4.
11. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep Breath* 2013;17:1281-8.
12. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D, Pneumonias AEColl. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:733-48.
13. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376-81.
14. Ağargün MY, Kara H, Ö A. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996;7:107-15.
15. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A Jr, SF Q. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL. American Academy of Sleep Medicine 2007.
16. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* 2004;8:295-308.
17. Oğuz K. Uykunun izlenmesi: Normal uyku. *Tuberk Toraks* 1999;47:372-80.
18. Pascual N, Jurado B, Rubio JM, Santos F, Lama R, Cosano A. Respiratory disorders and quality of sleep in patients on the waiting list for lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:1537-9.
19. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH. Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:224-9.
20. Swihart BJ, Caffo B, Bandeen-Roche K, Punjabi NM. Characterizing sleep structure using the hypnogram. *J Clin Sleep Med* 2008;4:349-55.
21. Tatsumi K, Kimura H, Kunitomo F, Kuriyama T, Honda Y. Arterial oxygen desaturation during sleep in interstitial pulmonary disease. Correlation with chemical control of breathing during wakefulness. *Chest* 1989;95:962-7.
22. Vazquez JC, Perez-Padilla R. Effect of oxygen on sleep and breathing in patients with interstitial lung disease at moderate altitude. *Respiration* 2001;68:584-9.
23. Mermigkis C, Stagaki E, Tryfon S, Schiza S, Amfilochiou A, Polychronopoulos V, Panagou P, Galanis N, Kallianos A, Mermigkis D, Kopanakis A, Varouchakis G, Kapsimalis F, Bouros D. How common is sleep-disordered breathing in patients with idiopathic pulmonary fibrosis? *Sleep Breath* 2010;14:387-90.
24. Miyahara Y, Miyahara Y, Naito T, Ikeda S. Monitoring of nocturnal oxygen desaturation using pulse oximeter and apnomonitor in patients with chronic pulmonary disease. *Respiration* 1995;62:348-52.
25. Hira HS, Sharma RK. Study of oxygen saturation, breathing pattern and arrhythmias in patients of interstitial lung disease during sleep. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1997;39:157-62.



Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı ile İlişkisi

Redcell Distribution Width, Mean Platelet Volume, Platelet Distribution Width Parameters and Disease Severity Relationship in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Sema Demir

Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastalarda, hastalık ağırlığı ile kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (KHGD), trombosit dağılım aralığı (TDA) ve ortalama trombosit hacmi (OTH) parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; hastalık tedavisi, takibi ve komplikasyonlar açısından (tromboembolik olay ve kardiyovasküler hastalıklar açısından) erken önlem alabilmek için bu biyobelirteçlerden yararlanılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız, retrospektif ve kesitsel bir çalışma olup, polisomnografi (PSG) yapılan hasta kayıtlarından yararlanılması planlandı. PSG ile OUAS tanısı alan hastalardan, hastalık ağırlığı hafif [solunum bozukluğu indeksi (RDI): 5-14,9] olan 108, orta (RDI: 15-30) olan 69 ve ağır (RDI: >30) olan 66 hasta, PSG'de RDI <5 olan 117 hastanın da kontrol grubu olarak alınması planlandı. Yaş aralığı 18-78 arasındaydı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, müracaatları esnasında rutin olarak istenen kan sayımı sonuçlarından KHGD, OTH ve TDA parametrelerine bakılması planlandı.

Bulgular: Çalışmaya 360 hasta alındı, %74,2'si erkekti, yaş ortalaması 46,5 olarak bulundu. Hastalarda ortalama O₂ satürasyonu 93,2 idi. Orta ağırlıklı OUAS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında hematokrit (Htc) (p=0,004) ve hemoglobinde (Hb) (p=0,002) anlamlı artış olduğu izlendi. Ağır ağırlıklı OUAS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında OTH'de (p=0,017) anlamlı azalma, Htc (p=0,006) ve Hb'de (p=0,02) anlamlı artış olduğu izlendi.

Sonuç: Çalışmamızda, kontrol grubuna göre kıyaslandığında orta ve ağır OUAS'li gruplarda Hb ve Htc değerlerinde anlamlı artış, ancak diğer bazı çalışmaların aksine ağır grupta, kontrole göre OHT'de artış değil azalma saptandı. Orta ve ağır OUAS gruplarındaki sayıca yetersizlik böyle bir sonuca neden olmuş olabilir. Daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, ortalama trombosit hacmi, trombosit dağılım aralığı, Obstrüktif uyku apne sendromu

Summary

Objective: To evaluate the relationship between redcell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV) parameters and the disease severity in Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients; to benefit from the biomarkers to take early measures on disease treatment, follow-up and complications (as thromboembolic events and cardiovascular diseases).

Materials and Methods: Our study is a retrospective and a cross-sectional study and we planned to assess polysomnography (PSG) records of the patients. Patients who were diagnosed with OSAS by PSG were grouped as 108 mild patients with [Respiratory Disturbance Index (RDI): 5-14.9]; 69 moderate patients (RDI: 15-30); 66 severe patients (RDI>30) and 117 patients were control group (RDI<5). The age range was between 18 and 78. Inclusion criteria were routine blood count, RDW, MPV and PDW.

Results: Three hundred and sixty patients were enrolled in the study. 74.2% of them were male; mean age was 46.5. The average patient O₂ saturation was 93.2. When moderate OSAS group was compared with the control group, hematocrit (Htc) (p=0.004) and hemoglobin (Hb) (p=0.002) were found to be significantly increased. When severe OSAS group was compared with the control group, MPV (p=0.017) was decreased significantly, Htc (p=0.006) and Hb (p=0.02) were found to be significantly increased.

Conclusion: In our study, when the other groups and the control group were compared, we observed significantly increased Hb and Htc values in moderate and severe OSAS groups, however some other studies give an increase in MPV we observed a decrease in severe group. Having few number of patients in moderate and severe OSAS groups may have led to such results. Therefore, more extensive and prospective studies are needed.

Keywords: Redcell distribution width, mean platelet volume, platelet distribution width, Obstructive sleep apnea syndrome

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sema Demir, Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 710 98 82 E-posta: semademir904@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 27.04.2016 Kabul Tarihi/Accepted: 26.09.2016

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

Bu çalışma, "7th World Congress of the World Sleep Federation" kongresinde sunulmuştur.

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uykuda solunum bozuklukları içinde en sık görülen hastalıktır (1). OUAS, uyku sırasında hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü ve arousallar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Karmaşık bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri OUAS'li bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (2,3).

OUAS'li olgularda hipoksemi, hiperkapni gelişir (4-6). Bu, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite, baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur (7,8).

OUAS'li olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritim bozukluğu tarif edebilirler. Noktürnal aritmiler OUAS'li hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızında taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipoksemnin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir (7,9-11).

Trombosit aktivasyonu ve enflamasyon, OUAS patogeneziyle ilişkili mekanizmalardır (12,13). Trombosit aktivasyonu sonucu, trombozda artış ve buna bağlı olarak kardiyovasküler olaylarda artış saptanır (14). Ortalama trombosit hacmi (OTH) ve trombosit dağılım aralığı (TDA) trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerdir (15,16). C-reaktif protein (CRP) ve kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği (KHGD) ise OUAS'daki enflamasyonla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kurt ve Yıldız (17) 98 hastayla yaptığı bir çalışmada, OUAS ciddiyeti ile OTH, TDA ve KHGD seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. TDA, ağır OUAS'li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bu çalışmanın amacı, OUAS'li hastalarda, hastalık ağırlığı ile KHGD, TDA ve OTH parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi; hastalık tedavi-takibi ve komplikasyonlar açısından (tromboembolik olay ve kardiyovasküler hastalıklar açısından) erken önlem alabilmek için bu biyobelirteçlerin katkısını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Uyku merkezimize başvuran ve polisomnografi (PSG) yapılan 360 hastanın kayıtları, retrospektif ve kesitsel olarak değerlendirildi. Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesi'nden izin alındı. Çalışmaya, 18-78 yaş aralığındaki hastalar dahil edildi. PSG ile OUAS tanısı alan hastalardan, hastalık ağırlığı hafif olan 108, orta olan 69 ve ağır olan 66 hasta, PSG'de RDİ <5 olan 117 hastanın da kontrol grubu olarak alınması planlandı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, müracaatları esnasında rutin olarak istenen kan sayımı sonuçlarından KHGD, OTH ve TDA parametrelerine bakılması planlandı.

Polisomnografik Değerlendirme

Hastalardan, tüm gece için video ile polisomnografik kayıt alınmıştır. Uyku ve fizyolojik değişkenler, Comet-PLUS Grass (Astro-Med Industrial Park, West Warwick, USA) PSG ile monitörize edilmiştir. Elektroensefalografi 10 kanallı olarak

(C3, C4, O1, O2, Fp1, Fp2, F3, F4, P3, P4), submental elektromiyografi (EMG), sağ ve sol göz elektrookülografi, elektrokardiyografi, oronazal airflow (termal sensör ve nazal basınç transducer), vücut pozisyonu, torasik ve abdominal hareket ölçer (inductance plethysmograph), parmaktan pulse oksimetri ile arteriyel kan oksijen satürasyonu ölçümü, sol ve sağ bacak hareket sensörleri (EMG) ve trakeal mikrofon kullanılmıştır (18,19).

Apne; termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde en az 10 saniye süreyle, $\geq 90\%$ azalma ve bu sürenin $\geq 90\%$ 'ının amplitüd kriterini sağlaması olarak tanımlandı. Obstrüktif apne; hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığı, santral apne; hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğu, mikst apne; ilk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığı olarak tanımlandı. Hipopne için; nazal basınç sinyalinde en az 10 saniye süreyle bazale göre $\geq 30\%$ düşüş ve bazale göre ≥ 3 desatürasyon veya arousal ile sonuçlanması ve sürenin $\geq 90\%$ 'ı amplitüd kriterini sağlaması olarak tanımlandı.

RERA: Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası ve nazal basınç sinyalinde düzleşme sonrası arousal şeklinde tanımlandı (20).

Hafif düzeyde OUAS; RDİ: 5-14,9 arası, orta düzeyde OUAS; RDİ: 15-30, ağır düzeyde OUAS; RDİ: >30 olarak tanımlandı (21).

Tablo 1. Uyku laboratuvarına başvuran hastalardaki demografik özellikler

Parametreler	n=360	%
Yaş	46,5±12,2*	20-78 [¶]
Cinsiyet		
Kadın	93	25,8
Erkek	267	74,2
VKI	30,4±5,8*	14,9-57,8 [¶]
Sigara kullanımı	91	25,3
Exsmoker	28	7,8
Kontrol (RDİ <5)	117	32,5
Hafif OUAS (RDİ: 5-14,9)	108	30
Orta OUAS (RDİ: 15-30)	69	19,2
Ağır OUAS (RDİ: >30)	66	18,3
O2 satürasyonu (ortalama)	93,2±2,7*	78,8-97,9 [¶]
KHGD	13,5±1,5*	11,8-30 [¶]
OTH	8,5±1,03*	6,3-13,7 [¶]
TDA	16,5±0,57*	12,6-18,6 [¶]
Hemoglobin	14,7±2,1*	5-18,6 [¶]
Hematokrit	43,5±4,4	16,8-57,2 [¶]
Ek hastalıklar		
HT	67	18,6
DM	43	11,9
Astım	20	5,6
KOAH	7	1,9
KKY	5	1,4
KAH	1	0,3

RDİ: Solunum bozukluğu indeksi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKI: Vücut kitle indeksi, KHGD: Kırmızı kan hücreleri dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, TDA: Trombosit dağılım aralığı, *: ortalama ± standart sapma, [¶]: Minimum-maksimum, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, KAH: Koroner arter hastalığı

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sayımla elde edilen değişkenlerde frekans (yüzde), ölçümle elde edilen değişkenlerde ortalama \pm standart sapma [ortanca (minimum-maksimum)] tanımlayıcı ölçü olarak verilmiştir. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza, 360 hasta alındı. Kontrol grubunda 117, hafif OUAS grubunda 108, orta OUAS grubunda 69 ve ağır OUAS grubunda 66 hasta vardı. Hastaların yaş ortalaması $46,5 \pm 12,2$ olarak bulundu, %74,2'si erkekti. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) $30,4 \pm 5,8$ idi. Aktif sigara içicisi %25,3, sigarayı bırakmış hasta %7,8 idi. En sık rastlanan hastalıklar, hipertansiyon ve diabetes mellitus olarak saptandı. Hastalarda ortalama O₂ satürasyonu $93,2 \pm 2,7$ idi. Hemogram parametrelerinde ortalama; KHGD $13,5 \pm 1,5$, OTH $8,5 \pm 1,03$, TDA $16,5 \pm 0,57$, Hb $14,7 \pm 2,1$ ve hematokrit (Htc) $43,5 \pm 4,4$ olarak saptandı (Tablo 1).

Hasta grupları kıyaslandığında, yaş ortalamasının $52 \pm 12,2$ ile ağır OUAS grubunda en fazla olduğu izlendi. Tüm gruplarda erkek cinsiyet ağırlıklı izlendi (%59,8-84,8). VKİ, kontrol grupta en düşükken ($28,1 \pm 5,2$), OUAS'lı gruplarda daha fazla olduğu ve giderek arttığı ($29,8 \pm 4,1$; $31,3 \pm 5,8$; $34,4 \pm 6,8$) izlendi. Sigara kullanımı benzer şekildeydi. Ortalama oksijen satürasyonu kontrol grupta en yüksek ($94,7 \pm 1,6$) iken OUAS'lı gruplarda hastalık ağırlığıyla uyumlu, giderek azaldığı izlendi (Tablo 2).

Gruplar arasında hemogram parametreleri karşılaştırıldığında, orta ağırlıklı OUAS grubunda kontrol grubuna göre, Htc ($p=0,004$) ve hemoglobin (Hb) ($p=0,002$) değerlerinde anlamlı artış olduğu izlendi. Ağır ağırlıklı OUAS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında OTH'de ($p=0,017$) anlamlı azalma, Htc ($p=0,006$) ve Hb'de ($p=0,02$) anlamlı artış olduğu izlendi. TDA

ve KHGD değerlerinde hastalık ağırlığı ile ilişkili bir değişiklik saptanmadı (Tablo 2).

Tartışma

OUAS, uyku sırasında hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü ve arousallar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam ÜSY obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur (2,3). OUAS'li olgularda obstrüksiyona bağlı hipoksemi ve hiperkapni gelişir (4-6). OUAS'li olgular uyku sonrasında çarpıntı veya ritim bozukluğu tarif edebilirler. Noktürnal aritmiler OUAS'li hastalarda sık görülmektedir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir (7,9-11).

OUAS'li hastalarda, hipoksi-reoksijenizasyon döngüsüne bağlı trombosit aktivasyonu ve/veya enflamasyon ilişkisinin olduğu, bazı çalışmalarda gösterilmiştir (12,13,17). Trombosit aktivasyonu sonucu, trombozda artış ve buna bağlı olarak kardiyovasküler olaylarda artış saptanabilir (14). OTH ve TDA trombosit aktivasyonunu gösteren belirteçlerdir (15,16). CRP ve KHGD'nin ise OUAS'deki enflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kurt ve Yıldız (17) 98 hastayla yaptığı bir çalışmada, OUAS ciddiyeti ile OTH, TDA ve KHGD seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (17). TDA, ağır OUAS'li grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştu, ancak KHGD ve OTH ile hastalık ağırlığı arasında ilişki saptanmamıştı. Nena ve ark.'nın (16), diyabetik olmayan 610 OUAS'li hasta ile yaptığı çalışmada ise OTH ve TDA'nın hastalık ağırlığı ile ilişkili olarak arttığı gösterilmiştir. Yine, Ozsu ve ark.'nın (22) 137 OUAS'li hasta ile yaptığı çalışmada ise, KHGD parametresinin hastalık ağırlığıyla ilişkili olarak arttığı izlenmişti. Sokucu ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada da KHGD ile ilgili benzer sonuçlar alınmıştı. Karakas ve ark.'nın (24) OUAS hastalık ağırlığı ve OTH ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, korelasyon olduğunu saptamışlardı. Varol ve ark.'nın (25) yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmişti.

Çalışmamızda, OUAS'li hastalarda, hastalık ağırlığı ile KHGD, TDA ve OTH parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi planlanmıştı. OUAS hastalık tedavisi, takibi ve komplikasyonlar açısından önlemler alınabilmesi için bu biyobelirteçlerin katkısının belirlenmesi amaçlanmıştı. Ancak, çalışmamızın sonucunda, TDA ve KHGD değerlerinde hastalık ağırlığı ile ilişkili bir değişiklik saptanmadı, OTH değerinde ise diğer bazı çalışmaların aksine azalma saptandı.

OUAS'de hastalık takibi ve hastalığa bağlı kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde, mevcut hemogram parametrelerinden TDA, KHGD ve OTH'nin yüksekliğinin yol gösterici olduğu bazı çalışmalarda görülse de, bizim çalışmamızda belirgin bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda, toplam ve tek tek gruplardaki hasta sayıları, birçok çalışmaya göre daha fazla olsa da, hasta grupları arasındaki sayıca uyum veya kontrol grubu seçimi sonuçları etkilemiş olabilir. Kontrol grubu seçimindeki tanım (RDİ'nin < 5 altında olduğu grup) uyku bozuklukları sınıflamasında normal kabul edilse de basit horlamanın neden olduğu komplikasyonlar, çalışma sonucunu etkilemiş olabilir.

Tablo 2. Kontrol grup ve obstrüktif uyku apne sendromlu hasta gruplarının demografik özellikleri

Parametreler n (360)	Kontrol (RDİ<5) n=117	Hafif OUAS (RDİ: 5-14,9) n=108	Orta OUAS (RDİ: 15-30) n=69	Ağır OUAS (RDİ: >30) n=66
Yaş	42,7 \pm 11	45,6 \pm 11,8	47,4 \pm 12,2	52,8 \pm 12,2
Erkek	70 (%59,8)*	86 (%79,6)*	55 (%79,7)*	56 (%84,8)*
VKİ	28,1 \pm 5,2	29,8 \pm 4,1	31,3 \pm 5,8	34,4 \pm 6,8
Sigara kullanımı	30 (%25,6)*	27 (%25)*	16 (%23,1)*	18 (%27,2)*
O ₂ ortalama değeri	94,7 \pm 1,6	93,8 \pm 1,8	92,8 \pm 1,9	90,2 \pm 3,6
RDW	13,6 \pm 2	13,4 \pm 1,1	13,3 \pm 1,2	13,5 \pm 0,9
OTH	8,7 \pm 1,1	8,4 \pm 1,1	8,4 \pm 0,9	8,2 \pm 0,9
TDA	16,5 \pm 0,7	16,5 \pm 0,4	16,4 \pm 0,5	16,6 \pm 0,5
Hemoglobin	14,3 \pm 1,5	14,7 \pm 1,6	15 \pm 1,4	14,8 \pm 1,5
Hematokrit	42,5 \pm 4,3	43,6 \pm 4,6	44,2 \pm 3,9	44,3 \pm 4,3

RDİ: Solunum bozukluğu indeksi, OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, RDW: Eritrosit dağılım genişliği, OTH: Ortalama trombosit hacmi, TDA: Trombosit dağılım aralığı, *: Frekans

Sonuç

OUAS'de, kardiyovasküler komplikasyonlar ve daha fazlası için önlem alabilmek adına daha kapsamlı, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. International Classification of Sleep Disorders (ICSD) 3rd ed., American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
2. Gaudette E, RJ K. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
3. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine* Published online 4. 4 ed. W. B. Saunders, Philadelphia, 2005;589-93.
4. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of Sleep Medicine* Published online 3. 3 ed. W. B. Saunders Philadelphia, 2008;840-58.
5. Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Vol 594-601. 4 ed. W.B Saunders, Philadelphia, 2005.
6. Anch MA The science of sleep. In: Anch MA (ed). *Sleep: A scientific perspective*. Prentice Hall, New Jersey, 1988;1-21.
7. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994;40:199-252.
8. Johns MW. 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;9:5-11.
9. Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990;97:1220-6.
10. Findley LJ, Weiss JW, Jabour ER. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med* 1991;151:1451-2.
11. Day R, Gerhardtstein R, Lumley A, Roth T, Rosenthal L. The behavioral morbidity of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:341-54.
12. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, Frelinger AL, Michelson AD, Malhotra A. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:172-8.
13. Waters KA, Mast BT, Vella S, de la Eva R, O'Brien LM, Bailey S, Tam CS, Wong M, Baur LA. Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *J Sleep Res* 2007;16:388-95.
14. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22:1561-71.
15. Güldiken B, Özkan H, Kabayel L. Mean Platelet Volume and Peripheral Blood Count Response in Acute Ischemic Stroke. *Balkan Med J* 2008;2:130-5.
16. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, Constantinidis TC, Maltezos E, Mikhailidis DP, Bouros D. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23:447-54.
17. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24:371-4.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. *American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007* Published online 1. 1 ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2007.
19. Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoring the basics. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (eds). *Clinical Sleep Disorders*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005;3-26.
20. Thomas RJ, Chokroverty S, Bhatt M, Goldhammer T. Sleep disordered breathing and scoring. In: Chokroverty S (ed). *Atlas of Sleep Medicine*. Elsevier, Philadelphia, 2005;123-51.
21. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual Published online 2. 2 ed. AASM, Westchester, Illinois, 2005.
22. Ozsu S, Abul Y, Gulsoy A, Bulbul Y, Yaman S, Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2012;190:319-26.
23. Sokucu SN, Karasulu L, Dalar L, Seyhan EC, Altin S. Can red blood cell distribution width predict severity of obstructive sleep apnea syndrome? *J Clin Sleep Med* 2012;8:521-5.
24. Karakas MS, Altekin RE, Baktir AO, Kucuk M, Cilli A, Yalcinkaya S. Association between mean platelet volume and severity of disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome without risk factors for cardiovascular disease. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2013;41:14-20.
25. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, Akkaya A. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:497-502.



Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hipoksinin Göz Üzerine Etkileri

Effects of Hypoxia on the Eye in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome

Özge Oral Tapan, Utku Tapan*, Ünzile Seval Kılıç**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

*Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

**Özel Çağsu Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bolu, Türkiye

Öz

Giriş: Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) hipoksi, perfüzyon basıncı değişiklikleri, sistemik hipertansiyon, vazospazm, kan vizkozitesinde ve küçük damar direncinde artış göz dokularında iskemiye neden olabilir. Bu çalışmada, değişik şiddetlerdeki OUAS'lı hastalarda doku hipoksisine bağlı göz bulgularında (koroid ve kornea kalınlıkları) etkilenme varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Birbirleri ile yaş ve cinsiyet özellikleri uyumlu, eşlik eden komorbiditesi bulunmayan 20 ağır, 17 orta, 16 hafif şiddette OUAS'lı hasta ve 16 kişilik kontrol grubu spektral optik koherens tomografi (OKT) ile değerlendirilmiştir. Olguların OKT ile santral kornea kalınlığı, subfoveal, temporal ve nazal koroid kalınlıkları ölçülmüştür.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 52,3±10,6; kontrol grubunun 48,8±12,1'dir. %23,1'i kadın, %76,9'u erkektir. OUAS grubunda ortalama kornea kalınlığı 560,2±31,1/563,5±29,1 µm, kontrol grubunda ise 560,6±30,4/567,1±28,2 µm ölçülmüştür (p=0,52/p=0,29). OUAS şiddetine göre ayrılan olgu ve kontrol gruplarının ölçülen koroid kalınlıkları (ağır: 228,3±16,8/240,5±17,8; orta: 236,0±21,6/232,4±18,5; hafif: 241,3±23,6/242,6±20,9; kontrol: 267,8±18,6/271,6±18,6 µm) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (p<0,001).

Sonuç: Çalışmamızda OUAS şiddeti arttıkça koroid kalınlığının incelendiği saptanmıştır. Kornea kalınlığının ise OUAS'tan etkilenmediği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Koroid kalınlığı, kornea kalınlığı, Obstrüktif uyku apne sendromu, optik koherens tomografi

Summary

Objective: Hypoxia, perfusion pressure changes, systemic hypertension, vasospasm, increase in blood viscosity and small vessels' resistance may cause ischemia in Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). The aim of this study is to assess the effect of hypoxia on the eye (choroidal and corneal thicknesses) in patients with OSAS.

Materials and Methods: In this observational study age and gender-matched 20 severe, 17 moderate, 16 mild OSAS patients without any comorbidity and a control group of 16 healthy subjects were examined with spectral-domain optic coherence tomography (OCT). The central corneal thickness (CCT), subfoveal, and temporal and nasal choroidal thicknesses of the patients were measured by OCT.

Results: The mean age of OSAS patients was 52.3±10.6 and 48.8±12.1 in control subjects. Female and male patients made up 23.1% and 76.9%, respectively. The mean CCT of OSAS patients was 560.2±31.1/563.5±29.1 µm, whereas the mean CCT was 560.6±30.4/567.1±28.2 µm in control group (p=0.52/p=0.29). There were significant differences (p<0.001) in choroidal thickness (severe: 228.3±16.8/240.5±17.8; moderate: 236.0±21.6/232.4±18.5; mild: 241.3±23.6/242.6±20.9; control: 267.8±18.6/271.6±18.6 µm) between patients and control groups who were separated by their OSAS severity.

Conclusion: In our study choroidal thickness became thinner with increasing OSAS severity. On the other hand, corneal thickness did not seem to be affected from OSAS.

Keywords: Choroidal thickness, corneal thickness, Obstructive sleep apnea syndrome, optical coherence tomography

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst hava yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda (SpO₂) azalma ve gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir

sendromdur (1). OUAS toplumda erkeklerin %4'ünü, kadınların %2'sini etkileyen yaygın bir hastalıktır (2,3). Uyku sırasında tekrarlayan havayolu obstrüksiyonları sonucunda SpO₂ düşer. SpO₂'deki bu tekrarlayan değişiklikler ile tekrarlayan iskemi-reperfüzyon hasarlanması oksidatif stresi başlatarak endotel

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özge Oral Tapan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Tel.: +90 232 412 38 30 E-posta: ozgeoral@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 05.09.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.09.2016

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

Bu çalışmanın ön analiz verileri "Türk Toraks Derneği 18. Yıllık Kongresi"nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

fonksiyon kaybına neden olur ve hipoksik doku harabiyeti oluşur. Bu damar duvarının nitrik oksit (NO) kaybına bağlı olarak endotel kökenli vazodilatasyon yetmezliğidir (4). Potent bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in OUAS'li hastalarda daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5). OUAS'de lokal ve sistemik enflamasyon gelişmesinde asfiksi, artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi-reoksijenizasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousalara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler ve gündüz aşırı uykululuk hali etkilidir. OUAS'nin tanısı için altın standart uyku laboratuvarında uygulanan polisomnografidir (6). Tanı kriterlerini karşılayan hastalarda ağırlık tayini apne hipopne indeksine (AHI) yapılmaktadır. AHI 5-15 ise hafif, 15-30 ise orta, 30 üzeri ise ağır OUAS olarak derecelendirilmektedir (7). OUAS'nin saptanmasından sonra tedavi seçenekleri ile hastalığın kontrolü olanaklıdır. Günümüzde en sık uygulanan tedavi yöntemi pozitif havayolu basıncı tedavisidir. Tedavinin yapılmaması ya da aksatılması nedeni ile tedavisi zor, morbiditesi ağır sistemik hastalıklar gelişebilmektedir. Kardiyovasküler, pulmoner, metabolik, nöropsikiyatrik, nefrolojik, gastrointestinal, hematolojik sistemler etkilenebilmektedir. OUAS ile glokom, gevşek gözkapığı sendromu, nonarterik iskemik optik nöropati, optik disk ödemi, retinal ven oklüzyonu ve santral seröz korioretinopati gibi oftalmik bozuklukların ilişkisi çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır (8-14). OUAS'nin vasküler hastalıklar ile yakın ilişkili olması nedeni ile insan vücudunun vaskülarizasyonu en yoğun dokularından biri olan koroidin de OUAS'den etkilenebileceği düşünülmüştür. OUAS'de sistemik enflamasyon sebebi olan NO ve endotelin gibi vazoaaktif maddeler koroid yapısını da etkileyebilmektedir. Koroid kan akımında endotelin-1 önemli bir maddedir (11). Koroid kan akımı serebral kan akımı gibi otonomik regülasyona duyarlıdır (15). Uyku apnesinin neden olduğu otonomik disfonksiyon ve hiperkapniden etkilenebilmektedir (16). Kornea saydam bir doku olması nedeniyle görme fonksiyonunun en önemli basamaklarından birisidir. Kornea saydamlığının devamı için yoğun bir metabolik aktivite mevcuttur. Bu metabolik aktivite için oksijen önemli bir parametredir. Hipoksi gelişimi ile artan anaerobik glikoliz sonucunda korneada stromal ödem oluşur. Uzun dönem devam eden stromal ödem keratosit morfolojisinde ve fonksiyonlarında değişime neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda korneal ödem kaybolduktan sonra bile korneada yaklaşık %2 oranında incelleme olduğu gösterilmiştir (17,18). Son yıllarda, optik koherens tomografi (OKT) özellikle retina hastalıkları ve glokomda önemli bir tanılal görüntüleme teknolojisi olarak öne çıkmaktadır. Bu teknoloji, retinada funduskopi ile zor fark edilen patolojileri, yüksek çözünürlüklü görüntülerle gösterebilmektedir (19). OKT, oftalmolojide retinanın görüntülenmesi yanında başka dokuların incelenmesinde de kullanılmaktadır. Santral kornea kalınlığının (SKK) ve kornea epitel tabakası kalınlığının ön segment OKT'si ile değerlendirilmesi mümkündür (20). Bu çalışmada, değişik şiddetlerdeki OUAS'li hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda gözün hipoksi ve iskemiye en duyarlı iki tabakası olan koroid ve korneada etkilenme varlığını OKT kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif çalışmaya Nisan 2014-Ocak 2015 arasında Karaman Devlet Hastanesi Uyku Bozuklukları Merkezi'nde OUAS ön tanısı

ile polisomnografi yapılmış, Amerikan Uyku Akademisi skorlama kurallarına göre değerlendirilmiş olan hastalar aydınlatılmış onayları alınarak katılmışlardır. On altı kişilik kontrol grubu olarak polisomnografisi yapılmış, apne hipopne indeksi 5'in altında olan gönüllüler seçilmiştir. Olgu grubundaki hastalar OUAS tedavisi başlanmadan değerlendirilmişlerdir. Çalışma Helsinki Bildirgesi prensiplerine göre yürütülmüştür. Bilinen diyabeti, arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler hastalığı, kronik havayolu hastalığı, kronik akciğer parankimal hastalığı, retinal hastalığı, glokomu, oküler cerrahi-travma-enflamasyon öyküsü olanlar, aktif sigara içicileri, alkol bağımlıları, kontakt lens kullananlar ve göz kırma kusuru -5 ve +3 diyoptri aralığında olmayanlar çalışmaya alınmamışlardır. Olgu ve kontrol grubu göz hastalıkları uzman hekimi tarafından OKT cihazı (RTVue, software version 6,1; Optovue Inc, ABD) ile sabah 09:00-11:00 saatleri arasında değerlendirilmiştir. Her iki göz SKK'ları, koroid kalınlıkları (subfoveal, nazal, temporal) ölçülmüştür. Olgu grubu olarak 16 hafif ($5 \leq AHI < 15$), 17 orta $15 \leq AHI < 30$, 20 ağır ($AHI \geq 30$) OUAS'li hasta çalışmaya katılmıştır. OUAS'li hastalar ile kontrol grubu birbirleri ile yaş ve cinsiyet uyumlu katılımcılardan oluşmaktaydı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for Social Sciences Inc. Chicago, IL, ABD) v16.0 paket programı kullanılmıştır. Yaş, vücut kitle indeksi (VKI), AHI, polisomnografide kaydedilen en düşük SpO_2 (min SpO_2), oksijen desatürasyon indeksi, OKT ile ölçülen SKK, subfoveal-temporal-nazal koroid kalınlıkları için ortalama (standart hata) ve ortanca değerleri hesaplanmıştır. Veri analizinde katılımcı grupları arasında ölçülen parametrelerin karşılaştırılmalı değerlendirilmesi Kruskal-Wallis testi ile yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya 16 hafif, 17 orta, 20 ağır OUAS'li olgu ve 16 OUAS'li olmayan kontrol grubu olmak üzere toplam 69 gönüllü katılmıştır. Katılımcıların 16'sı kadın, 53'ü erkekti. OUAS'li hastaların ortalama yaşı $52,0 \pm 10,6$, kontrol grubunun ise $49,1 \pm 14,1$ 'di ($p=0,27$). Ortalama VKI olgu grubunda $25,9 \pm 2,3$, kontrol grubunda ise $27,1 \pm 2,9$ 'du. Ortalama AHI olgu grubunda $34,3 \pm 2,8$, kontrol grubunda $2,6 \pm 1,1$; ortalama min SpO_2 olgu grubunda $76,8 \pm 8,5$, kontrol grubunda ise $86,1 \pm 2,3$ saptanmıştır. Olgu ve kontrol gruplarının demografik ve polisomnografik değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Parametre	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	Kontrol	p değeri
	n=16	n=17	n=20	n=16	
Yaş	48,8±12,1	51,4±9,3	55,1±9,9	49,7	0,27
Kadın	5	4	2	5	
Erkek	11	13	18	11	
VKI	26,1±2,1	26,5±2,8	29,4±2,8	25,9±2,4	0,001
AHI	10,1±3,1	20,8±5,3	65,3±2,2	2,6±1,1	<0,001
Min SpO_2	81,4±6,4	77,9±8,2	72,1±8,1	86,1±2,3	<0,001

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, VKI: Vücut kitle indeksi, AHI: Apne hipopne indeksi, min SpO_2 : En düşük oksijen saturasyonu

Katılımcıların oftalmolojik ölçümleri diurnal fluktuasyondan korunmak için sabah saatlerinde yapılmıştır. Ölçülen değerler sağ ve sol göz olmak üzere ayrı ayrı hesaplanmıştır. Koroid kalınlığı subfoveal, temporal ve nazal olarak ölçülmüştür. Ortalama SKK hafif OUAS grubunda 566,2±29,4/571,2±26,1 µm, orta OUAS grubunda 558,2±37,1/556,7±36,2 µm, ağır OUAS grubunda 557,2±27,6/563,2±23,8 µm, kontrol grubunda ise 560,6±30,4/567,2±28,2 µm olarak ölçülmüştür. Grupların ölçülen kornea kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,52/p=0,29). Ortalama subfoveal-nazal-temporal koroid kalınlıkları hafif OUAS grubunda 241,3±23,6/242,6±20,9 µm, 249,3±19,9/247,6±16,4 µm, 248,1±17,9/251,5±20,3 µm; orta OUAS grubunda 236,0±21,6/232,4±18,5 µm, 241,1±12,1/244,2±13,9 µm, 245,9±14,8/247,1±10,08 µm, ağır OUAS grubunda 228,3±16,8/230,5±17,8 µm, 240,3±13,6/243,0±13,5 µm, 240,1±14,8/246,6±10,7 µm; kontrol grubunda 267,8±18,6/271,6±16,8 µm, 253,4±10,1/259,3±11,1 µm, 271,7±19,9/265,0±15,6 µm ölçülmüştür. OUAS şiddeti arttıkça subfoveal ve temporal koroid kalınlıklarında istatistiksel olarak anlamlı incelmeye olduğu saptanmıştır (p<0,05). Nazal koroid kalınlığında AHL şiddeti arttıkça incelmeye olduğu gözlenmiştir ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. AHL değerine göre ayrılan olgu grupları ile kontrol grubunun oftalmolojik ölçüm değerleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada, farklı şiddetlerdeki OUAS'li olgular ile sağlıklı kontrol grubunda gözün hipoksiye en duyarlı iki tabakası olan kornea ve koroidde ortaya çıkan değişiklikler doku kalınlıkları OKT ile ölçülerek değerlendirilmiştir. Kornea kalınlığında OUAS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Koroid kalınlığının ise OUAS şiddeti arttıkça incelendiği saptanmıştır. Kornea yapısının sistemik hipoksi ve iskemiden etkilenmediği ancak koroid yapısının bu etkilere hassas olduğu düşünülmüştür.

Kornea kalınlığı ve sistemik hastalıklar ilişkisini araştıran çeşitli yayınlar yapılmıştır. Torun ve ark.'nın (21) yaptığı çalışmada diyabetik retinopatisi olan hastaların SKK retinopatisi olmayan hastalara göre anlamlı derecede artmış bulunmuştur (21). McNamara ve ark. (22) diyabetik hastalarda hipergliseminin kornea hidrasyonunu bozarak kornea yapısını değiştirdiğini

ve buna bağlı olarak diyabetik hastalarda kornea kalınlığının etkilendiğini bildirmişlerdir. Weston ve ark. (23) hipoksinin farklı evrelerinde diyabetik kornealarda endotelial permeabilitenin azaldığını bildirmelerine karşın Keoleian ve ark. (24) hipoksi ilişkili kornea kalınlığında değişiklik saptamamışlardır. Ancak kornea ve OUAS ilişkisinin araştırıldığı fazla çalışma yoktur. Akbulut ve ark. (25) OUAS'li hastalarda glokom yatkınlığını araştırdıkları çalışmalarında OUAS'lilerde ölçülen SKK'da değişiklik saptamamışlardır. Koseoğlu ve ark.'nın (26) 195 katılımcı ile yaptığı çalışmada OUAS'li grupta kontrol grubuna göre kornea kalınlığının azaldığı bildirilmiştir. OUAS şiddeti arttıkça SKK'nın azaldığı saptanmıştır. OUAS'ye bağlı kardiyovasküler ve nörolojik değişikliklerin kornea yapısını etkilediği düşünülmüştür. Kornea saydamlığı için yoğun bir metabolik aktivite gereklidir. Bu metabolik aktivite için oksijen önemlidir. Kornea gibi yüksek oksijen tüketimi olan bir dokunun OUAS'deki sistemik hipoksiden etkilenmesi mümkündür. Bizim çalışmamızda ise OUAS'li gruplar ile kontrol grubu arasında kornea kalınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunun nedeni çalışmamıza katılan hasta sayısının daha az olması olabilir. Bu nedenle OUAS'deki sistemik etkiler ve doku hipoksisinin kornea üzerine etkilerinin değerlendirildiği geniş hasta sayılı çalışmaların yararı olacaktır.

Koroid gözün primer vasküler dokusudur. Yapısal ve fonksiyonel normal koroid vaskülaritesi retina fonksiyonu için gereklidir. Anormal koroid kan akımı fotoreseptör fonksiyonu ve ölüme neden olabilir (27). Koroid kan akımı otonomik regülasyona duyarlıdır (15). Uyku apnesinin neden olduğu otonomik disfonksiyon ve hiperkapniden etkilenmektedir (16). Çeşitli çalışmalarda OUAS'de koroid kan akımı incelenmiştir. Tonini ve ark. (28) OUAS'li hastalarda koroidal vasküler yanıtın hipoksi ya da hiperoksi ile değişmediğini bildirmişlerdir. Karalezli ve ark.'nın (29) 23 ağır OUAS'li hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ağır OUAS'li grupta OKT ile ölçülen koroid kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede incelmeye olduğu gösterilmiştir. OUAS'de hipoksi ve reperfüzyon epizodları, oksidatif stres, enflamasyon, vasküler endotel hasarı ve damarlarda azalmış NO yanıtı ve ortaya çıkan vazodilatasyon koroidal kan akımında azalmaya neden olur. Karalezli ve ark. (29) ağır OUAS'lilerde bozulmuş koroid otoregülasyonun tabakanın incelmeye sebep olduğunu düşünmüşlerdir. Karaca ve ark. (30) 74 farklı şiddetteki OUAS'li hasta ve 33 sağlıklı kontrol grubunun OKT ile subfoveal, nazal

Tablo 2. Oftalmolojik veriler

Parametre	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	Kontrol	p değeri
	n=16	n=17	n=20	n=16	
Kornea kalınlığı Sağ	566,2±29,4	558,2±37,1	557,2±27,6	560,6±30,4	p=0,52
Kornea kalınlığı Sol	571,2±26,1	556,7±36,2	563,2±23,8	567,2±28,2	p=0,29
Subfoveal koroid kalınlığı Sağ	241,3±23,6	236,0±21,6	228,3±16,8	267,8±18,6	p<0,001
Subfoveal koroid kalınlığı Sol	242,6±20,9	232,4±18,5	230,5±17,8	271,6±16,8	p<0,001
Nazal koroid kalınlığı Sağ	249,3±19,9	241,1±12,1	240,3±13,6	253,4±10,1	p=0,06
Nazal koroid kalınlığı Sol	247,6±16,4	244,2±13,9	243,0±13,5	259,3±11,1	p=0,07
Temporal koroid kalınlığı Sağ	248,1±17,9	245,9±14,8	240,1±14,8	271,7±19,9	p<0,001
Temporal koroid kalınlığı Sol	251,5±20,3	247,1±10,08	246,6±10,7	265,0±15,6	p=0,004

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu

ve temporal koroid kalınlıklarını ölçmüşler; AHI ile koroid kalınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Hastalarının intakt vasküler endotel yapılarının buna sebep olabileceğini ve daha şiddetli OUAS'nin sempatik aktivasyon ve vasküler endotel hasarı yapabileceğini belirtmişlerdir. Bayhan ve ark.'nın (31) çalışmasında komorbiditesi olmayan 92 OUAS'li ve 32 sağlıklı kontrol grubunun OKT ile subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlıkları ölçülmüştür. Subfoveal ve temporal koroid kalınlıklarında gruplar arası anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ağır OUAS'li grubun nazal kalınlık ölçümlerinin belirgin olarak daha ince olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise daha kalın ölçülmüştür. Nazal koroid kalınlığının OUAS'li grupta AHI ile zayıf negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Kesitsel bir çalışma olması nedeni ile hastaların ne kadar süredir OUAS semptomları olduğu bilinmemektedir. Koroid yapı değişiklikleri ve OUAS'nin oftalmolojik etkileri net olarak değerlendirilememiştir ve bu durumun çalışma sonuçlarını etkilediği düşünülmüştür.

Bizim çalışmamızda da OUAS dışında hastalığı olmayan ve en az 12 ay önce sigarayı bırakmış olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu değerlendirilmiştir. Koroid kalınlığı subfoveal, nazal ve temporal olarak ölçülmüş, subfoveal ve temporal koroid kalınlıklarının OUAS şiddeti arttıkça incelendiği tespit edilmiştir. Ölçülen değerler ağır OUAS'li grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak daha ince saptanmıştır. Nazal koroid kalınlığı ise ağır OUAS grubunda en ince, kontrol grubunda ise en kalın ölçülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri; hastaların ne kadar süredir OUAS semptomları olduğunun ve sistemik etkilerin ne zaman başladığının bilinmemesi, katılımcı sayısının az olması ve gruplar arası VKI farkı olmasıdır. OUAS dışında bilinen hastalığı olan bireylerin çalışmaya alınmaması elde edilen sonuçların OUAS'nin sistemik etkilerine bağlı olarak geliştiğini düşündürmektedir. OUAS tanısı ve tedavisi önemlidir. Tedavi ile düzeltilebilir sistemik sonuçları olan bir hastalıktır. OUAS tanısı olmayan bir hastanın göz şikayetleri ile gittiği hekim tarafından koroid kalınlığı değişikliği saptandığında etiyolojik faktörün OUAS olabileceğinin akılda tutulması, hastaların uyku bozuklukları tanısı ve tedavi merkezlerine yönlendirilmesi önemlidir. Bu alanda yapılacak geniş ölçekli serili çalışmalar ve eğitim toplantılarının yararlı olacağı ve farkındalık oluşturacağı düşünülmektedir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Özge Oral Tapan, Utku Tapan, Ünzile Seval Kılıç, Konsept: Özge Oral Tapan, Dizayn: Özge Oral Tapan, Veri Toplama veya İşleme: Özge Oral Tapan, Utku Tapan, Analiz veya Yorumlama: Özge Oral Tapan, Literatür Arama: Özge Oral Tapan, Ünzile Seval Kılıç, Yazan: Özge Oral Tapan.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. International Classification of Sleep Disorders Published online 4. ed. IL: American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014;53-62.

2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
3. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
4. Cofta S, Wysocka E, Piorunek T, Rzymkowska M, Batura-Gabryel H, Torlinski L. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2008;59(Suppl 6):183-90.
5. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999;17:61-6.
6. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Karger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, London, 1994;165-70.
7. Iber C. Manual for scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specification, AASM; 2007.
8. Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, Bassetti C, Mathis J. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2002;216:180-4.
9. Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea--a cross-sectional case-series. *Eye (Lond)* 2008;22:1105-9.
10. Karger RA, White WA, Park WC, Rosales AG, McLaren JW, Olson EJ, Woog JJ. Prevalence of floppy eyelid syndrome in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ophthalmology* 2006;113:1669-74.
11. Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, Koerner F, Hess CW. Optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1998;105:874-7.
12. Bucci FA, Jr, Krohel GB. Optic nerve swelling secondary to the obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Ophthalmol* 1988;105:428-30.
13. Glacet-Bernard A, Leroux les Jardins G, Lasry S, Coscas G, Soubrane G, Souied E, Housset B. Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1533-8.
14. Jain AK, Kaines A, Schwartz S. Bilateral central serous chorioretinopathy resolving rapidly with treatment for obstructive sleep apnea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010;248:1037-9.
15. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:144-68.
16. Ito R, Hamada H, Yokoyama A, Oshima M, Katayama H, Ohnishi H, Kadowaki T, Ishimaru S, Irifune K, Higaki J. Successful treatment of obstructive sleep apnea syndrome improves autonomic nervous system dysfunction. *Clin Exp Hypertens* 2005;27:259-67.
17. McCanna DJ, Driot JY, Hartsook R, Ward KW. Rabbit models of contact lens-associated corneal hypoxia: a review of the literature. *Eye Contact Lens* 2008;34:160-5.
18. Bergmanson JP, Chu LW. Corneal response to rigid contact lens wear. *Br J Ophthalmol* 1982;66:667-75.
19. Mumcuoğlu T, Erdurman C, AH D. Optik Koherens Tomografi Prensipleri ve Uygulamadaki Yenilikler. *Turk J Ophthalmol* 2008;38:168-75.
20. Yıldız Y, Gürdal C, Saraç Ö, Aşık Nacaröğlü Ş, Takmaz T, Çan İ. Silikon Hidrojel Kontakt Lens Kullanımının Kornea Morfolojisi Üzerindeki Uzun Dönem Etkileri. *Turk J Ophthalmol* 2012;42:91-6.
21. Torun B, Ülkü C, Yılmaz T. Diabetes Mellituslu hastalarda santral kornea kalınlığının değerlendirilmesi. *Fırat Tıp Dergisi* 2010;15:128-30.
22. McNamara NA, Brand RJ, Polse KA, Bourne WM. Corneal function during normal and high serum glucose levels in diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:3-17.
23. Weston BC, Bourne WM, Polse KA, Hodge DO. Corneal hydration control in diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:586-95.

24. Keoleian GM, Pach JM, Hodge DO, Trocme SD, Bourne WM. Structural and functional studies of the corneal endothelium in diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1992;113:64-70.
25. Akbulut M, Arıcı MK, Doğan ÖT, Atalar MH, Erdoğan H, Toker İ, Vural A, A T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Olgularda Glukom Yatkınlığı. *Glo-Kat* 2007;2:13-7.
26. Koseoglu HI, Kanbay A, Ortak H, Karadag R, Demir O, Demir S, Gunes A, Doruk S. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on corneal thickness. *Int Ophthalmol* 2016;36:327-33.
27. Cao J, McLeod S, Merges CA, Luttly GA. Choriocapillaris degeneration and related pathologic changes in human diabetic eyes. *Arch Ophthalmol* 1998;116:589-97.
28. Tonini M, Khayi H, Pepin JL, Renard E, Baguet JP, Levy P, Romanet JP, Geiser MH, Chiquet C. Choroidal blood-flow responses to hyperoxia and hypercapnia in men with obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:811-8.
29. Karalezli A, Eroglu FC, Kivanc T, Dogan R. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Int J Ophthalmol* 2014;7:1030-4.
30. Karaca EE, Ekici F, Yalcin NG, Ciftci TU, Ozdek S. Macular choroidal thickness measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2015;19:335-41.
31. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Intepe YS, Muhafiz E, Gurdal C. Evaluation of the macular choroidal thickness using spectral optical coherence tomography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Exp Ophthalmol* 2015;43:139-44.



Tedaviyle Ortaya Çıkan Santral Uyku Apnesi: İkinci Titrasyonda Düzelmeye mi?

Treatment Emergent Central Sleep Apnea: Should We Repeat Titration?

Sebahat Genç, Hatice Kayım Bilgiç*, Özge Oral Tapan**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

*Antakya Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Hatay, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların çoğu sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile düzelmektedir. Ancak, bazı hastalarda CPAP titrasyonu sırasında santral apneler ortaya çıkmaktadır. Bu klinik durum, tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi (SUA) olarak tanımlanmıştır. İlk titrasyonda tedavi ile ortaya çıkan SUA saptanan ancak ikinci titrasyonda SUA'ları kaybolan bir olgumuzu sunmak istedik. SUA tanısı koymadan önce titrasyon uygulaması ile ilişkili faktörler gözden geçirilmeli ve tatmin edici bulunmazsa titrasyon tekrar edilmelidir. Çoğu olguda CPAP tedavisi ile SUA'lar kaybolur. Ancak bazı olgularda iki seviyeli pozitif hava yolu basıncı-spontan/zamanlanmış veya adaptif servo ventilatör uygulaması gerekebilir. Hangi olgularda CPAP, hangi olgularda ileri tedavi gerekeceğini tahmin etmek için titrasyon tekrarı bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: Santral uyku apnesi, sürekli pozitif havayolu basıncı, adaptif servo ventilatör

Summary

Most patients with Obstructive sleep apnea syndrome are treated with continuous positive airway pressure (CPAP). However, in some patients central apnea arises during CPAP titration. This clinical condition is defined as treatment-emergent central sleep apnea (CSA). Here, we would like to present a case who was diagnosed with treatment-emergent CSA during the first titration study, however CSA was lost in the second titration. Before the diagnosis of treatment-emergent CSA, factors of titration should be reviewed and if it is not found satisfactory, procedure should be repeated. In most cases CPAP therapy eliminates CSA. However, in some cases bilevel positive airway pressure- spontaneous/timed or adaptive servo ventilator is needed. Repeated titration could be useful tool to predict whether the patient needs CPAP or advanced therapies.

Keywords: Central sleep apnea, continuous positive airway pressure, adaptive servo ventilator

Giriş

Obstrüktif uyku apne sendromlu (OUAS) hastaların çoğu sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisi ile düzelmektedir. Ancak, bazı hastalarda CPAP titrasyonu sırasında, obstrüktif olaylar kaybolursa bile santral apneler ortaya çıkmaktadır. Daha önce Kompleks Uyku Apnesi olarak tanımlanan bu klinik durum, Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması-3'te tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi olarak tanımlanmıştır (1). Bu olgularda santral apnelerin başka bir hastalık ya da ilaç kullanımına bağlı olmadığı gösterilmesi gerekir. OUAS olguları içinde sıklığı %2-20 arasında değişmektedir (1). Olguların çoğunda, CPAP tedavisine devam edildiğinde santral apneler ortadan kaybolur. Fakat %2 kadar bir kısmında bilevel pozitif havayolu basıncı-spontan/zamanlanmış (BPAP-

S/T), adaptif servo ventilatör (ASV) gibi pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavilerine ihtiyaç duyulur (1).

Olgu Sunumu

Kırk yaşında erkek, horlama, burun tıkanıklığı, tanıklı apne, sabah yorgun uyanma yakınmaları ile polikliniğimize başvurdu. Bu yakınmalarının 5-10 yıldır olduğunu bildirdi. Allerjik riniti de olan hasta, ayrıca 5 yıl önce septum deviasyonu nedeni ile operasyon geçirmişti. Herhangi bir ilaç ya da madde kullanımı öyküsü yoktu. Fizik bakışında, vücut kitle indeksi: 31 kg/m², boyun çevresi: 43,5 cm, Mallampati derecesi 3, tonsil büyüklüğü ise 2. derece idi. Epworth Uykululuk Skalası Skoru: 6 olarak bulundu. Yapılan polisomnografik incelemede; uyku süresi: 423 dk, uyku etkinliği %96, uyku latansı: 3 dk, oksijen desatürasyonu: 48,2/sa, en düşük Sat: %77, apne hipopne indeksi (AHI): 51/saat,

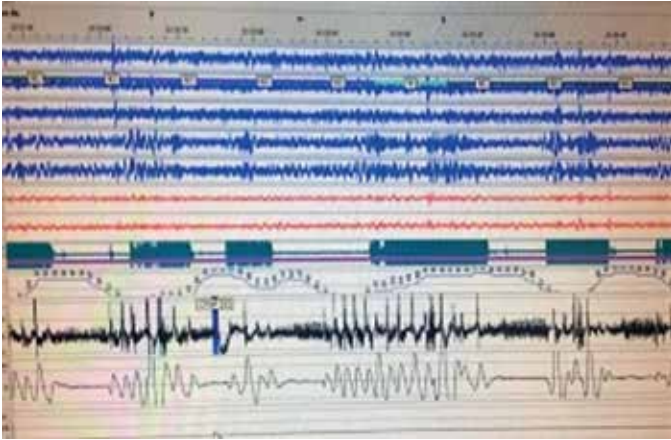
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Sebahat Genç, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye
Tel.: +90 326 229 10 00 E-posta: segenc@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.09.2016

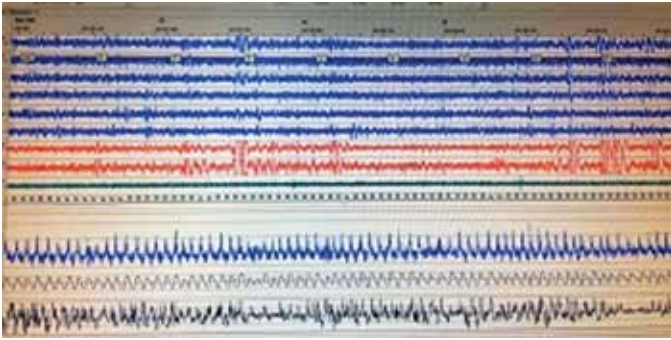
© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

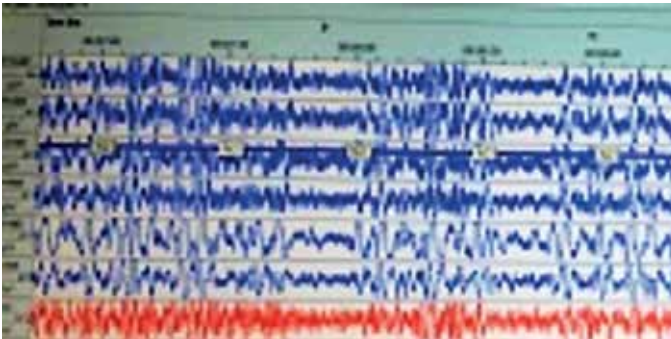
hızlı göz hareketi (REM) AHİ: 72,2/sa, NonREM AHİ: 47,7/sa, supin AHİ: 51,7/sa, non-supin AHİ: 0 bulundu. Ağır pozisyonel OUAS tanısı ile titrasyon uygulandı. Titrasyon gecesinde, CPAP cihazı ile 5 mBar basınç ile titrasyona başlandı ve kademeli olarak 12 mBar'a kadar çıkıldı. Düşük basınçlarda başlayan, gece boyunca devam eden ve REM periyodunda kaybolan santral apneleri saptandı. Hastanın uyku etkinliği %20, AHİ: 35,2/saat, santral AHİ: 30,8/saat bulundu (Resim 1, 2). Bulguların tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi ile uyumlu olduğuna karar verildi. Ancak titrasyon sırasında sık uyanmalar olması, obstrüktif apneleri ortadan kaldıran minimum basıncın tam belirlenememesi nedeniyle titrasyonun tekrarına karar verildi.



Resim 1. Titrasyon sırasında düşük basınçlarda başlayan santral apneler



Resim 2. Santral apnelerin hızlı göz hareketi uykusu sırasında kaybolduğu saptandı



Resim 3. İkinci titrasyon sırasında santral apnelerin kaybolduğu gözlemlendi

Obstrüktif apneler kaybolduğu halde basınç yükseltilmeye devam edilmişti. Hasta yaklaşık iki hafta sonra bir gece daha titrasyona alınarak, gerekirse BPAP-S/T ve ASV'ye de geçilmesi planlandı. İkinci titrasyon gecesinde santral apnelerin sadece uyku başlangıcında kısa bir süre ortaya çıktığı, sonrasında santral apne gelişmediği, 7 mBar CPAP basıncı ile obstrüktif olayların da kontrol altına alındığı gözlemlendi (Resim 3).

Tartışma

OUAS hastalarında titrasyon sırasında santral apnelerin ortaya çıkması, yüksek basınç nedeniyle oluşan bir komplikasyon olarak kabul edilirken, ilk kez 2005 yılında Gilmartin ve ark. (2) tarafından kompleks uyku apne sendromu olarak tanımlanmıştır (2). Son Uluslararası Uyku Sınıflandırması'nda ise adı tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi (TOSUA) olarak değiştirilmiştir (1).

Tanı aşağıdaki A, B ve C kriterlerinin bir arada olması ile konur. A- Tanısal PSG'de saatte 5 ya da daha fazla obstrüktif-mikst apne, hipopne veya Solunum Çabasıyla İlişkili Arousal Skorlaması olması, B- PAP titrasyonu sırasında obstrüktif olaylar belirgin olarak azalsa da santral olayların ortaya çıkması ya da artması yanında aşağıdakilerin her ikisinin varlığı; - Santral AHİ ≥ 5 , - Solunumsal olayların %50'den fazlasının santral tipte olması, C- Santral uyku apnesinin diğer bir olayla, Cheyne-Stokes solunumu veya ilaç-madde kullanımı ile açıklanamaması (1).

Bizim olgumuz bu kriterlere birebir uyuyordu.

TOSUA genellikle daha ağır OUAS'lılarda görülür. %80'i erkektir. Bu hastalarda polisomnografi (PSG) sırasında santral apne, öyküde kalp yetmezliği olabilir. TOSUA için literatürde yeterli çalışma henüz yoktur. Bu hastalarda; titrasyon sırasında sık uyanayazma görülür. Santral apneler REM uykusunda hemen hemen hiç görülmez. Çoğu CPAP tedavisi ile düzeler, %2'si düzelmaz (1). Bizim olgumuz da ağır OUAS'lı ve erkek olması nedeniyle bu tanıma uymaktadır. Ayrıca ilk titrasyon sırasında sık uyanayazma olduğu, REM uykusunda santral apnelerin ortadan kalktığı saptanmıştır.

Titrasyon sırasında santral apnelerin ortaya çıkmasının nedenleri yetersiz titrasyon, aşırı basınç uygulanması, maske kaçağı, uykuya geçiş santral apneleri, narkotik kullanımı ve TOSUA olabilir (3).

TOSUA'nın patofizyolojisinde suçlanan mekanizmalar, solunum kontrolünde ve uykunun sürdürülmesinde düzensizlik, düşük uyanayazma eşiği ve artmış ventilatuar loop gaindir (kemosensitivite). Hipokapniye yol açan herhangi bir neden santral apneleri tetikler. CPAP ile üst havayolu rezistansındaki azalma karbondioksitte düşmeye neden olabilir (4). Bizim olgumuzda, titrasyon sırasında sık uyanayazmaları olduğu için düşük uyanayazma eşiği ve CPAP'a bağlı üst havayolu rezistansındaki azalmanın santral apneleri tetiklediğini düşünüyoruz.

Javaheri ve ark. (5) 1,286 hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, OUAS hastalarının %6,5'inde TOSUA saptamış. Bunlar daha ağır hastalarmış ve PSG'de santral apne görülme sıklığı daha fazla imiş. Çoğu 8 hafta içinde düzelmış. %1,5'inde santral apneler devam etmiş. Bizim olgumuzda PSG'de santral apne saptanmadı, ilginç olarak ikinci titrasyonda 7 mBar basınçta santral apneler ortadan kalktı. TOSUA mekanizması çok

açık olmadığı için bu durumu açıklayacak kesin bir mekanizma da bulamadık. İlk titrasyonda santral apnelerin yüksek basınca bağlı olması 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12 mBar basınçların hepsinde santral apne olması nedeniyle söz konusu olamaz. Belki de bazı hastalarda TOSUA kısa süreli bir reaksiyon olarak ortaya çıkıyor olabilir. Hastaların çoğunda CPAP tedavisine devam edildiği halde santral apnelerin kaybolması da bunu destekleyen bir bulgudur. TOSUA hastalarının hepsine ikinci bir titrasyon yapılırsa, belki de bir kısmında santral apneler ortadan kalkacaktır.

Stanchina ve ark. (6), CPAP ile düzelmeyen santral apneli hastalarda loop gainin anlamlı olarak daha fazla olduğunu saptamışlar. Loop gain ölçümü CPAP ile düzelmeyecek hastaların önceden belirlenmesinde faydalı olabilir (6). Tedavide CPAP ile düzelmeyen hastalarda BPAP S/T ya da ASV kullanılabilir.

Sonuç olarak, TOSUA tanısı koymadan önce titrasyon uygulaması ile ilişkili faktörler gözden geçirilmeli ve tatmin edici bulunmazsa titrasyon tekrar edilmelidir. Çoğu olguda CPAP tedavisi ile santral apneler ortadan kaybolur. Ancak bazı olgularda BPAP-S/T veya ASV ile ancak santral apneler kontrol altına alınabilir. Hangi olgularda CPAP, hangi olgularda ileri tedavi gerekeceğini tahmin etmek için titrasyon tekrarı da bir yöntem olabilir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Sebahat Genç, Dizayn: Sebahat Genç, Veri Toplama veya İşleme: Hatice Kayım Bilgiç, Analiz veya Yorumlama: Sebahat Genç, Literatür Arama: Özge Oral Tapan, Yazan: Sebahat Genç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL. American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:485-93.
3. Malhotra A, Bertisch S, Wellman A. Complex sleep apnea: it isn't really a disease. *J Clin Sleep Med* 2008;4:406-8.
4. Muza RT. Central sleep apnoea-a clinical review. *J Thorac Dis* 2015;7:930-7.
5. Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:205-11.
6. Stanchina M, Robinson K, Corrao W, Donat W, Sands S, Malhotra A. Clinical Use of Loop Gain Measures to Determine Continuous Positive Airway Pressure Efficacy in Patients with Complex Sleep Apnea. A Pilot Study. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:1351-7.