



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

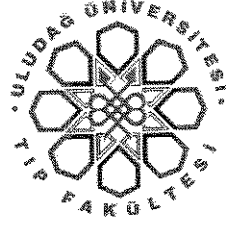
OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FİBRİNOJEN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. R.Oktay GÖZÜ

BURSA – 2009



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA FİBRİNOJEN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi DEMİRDÖĞEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2009

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	25
Tartışma ve Sonuç.....	31
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	50

ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku boyunca tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu ile karakterize, intermittant arteriyel oksijen desaturasyonu ve solunum eforunda artışla ilişkili bir sendromdur. OUAS hastalarında vasküler hastalık riski artmıştır. OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişimine ait kesin mekanizma bilinmemektedir. Fibrinojen normal plazmanın ana bileşenidir. Akut faz reaktanıdır ve fibrinojen düzeyleri inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak yükselir. Fibrinojenin koroner arter hastalığı ve inme için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada amacımız, OUAS ve kontrol grubunda plazma fibrinojen düzeylerini karşılaştırmaktır.

Yeni tanı almış 50 orta ve ağır OUAS olgusu ile 33 nonapneik kontrol olgu çalışmaya alındı. Tüm hastalara tam polisomnografi yapıldı. Kan örnekleri, uyku çalışmasının ardından sabah 8.00-9.00 saatleri arasında alındı. Fibrinojen düzeyleri Clauss metodu ile ölçüldü (multifibren U kiti ile). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı açısından fark yoktu. Plazma fibrinojen düzeyleri OUAS grubunda (4.2 ± 0.14 g/L) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.028$). Plazma fibrinojen düzeyleri; Epworth uykululuk skalası (ESS) ($r=0.301$, $p=0.006$), yaş ($r=0.327$, $p=0.003$), beden kitle indeksi (BKİ) ($r=0.388$, $p < 0.001$), ortalama oksijen desaturasyonu ($r=0.258$, $p=0.019$), oksijen desaturasyon indeksi ($r=0.281$, $p=0.010$), oksijen saturasyonunun % 90'ın altında kalma süresi ($r=0.248$, $p=0.024$) ve arousal indeksi ($r=0.220$, $p=0.046$) ile pozitif korele idi. Plazma fibrinojen düzeyleri ile uykudaki oksijen saturasyonu arasında ($r= -0.254$, $p=0.029$) negatif korelasyon mevcuttu. Çoklu doğrusal regresyon analiz ile ESS ve BKİ'nin plazma fibrinojen yüksekliği için AHI'den bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

Bu çalışma sonucunda plazma fibrinojen düzeyleri ile ESS ve BKİ'nin korele olduğu belirtilmiştir. Fibrinojen düzeyleri ve nokturnal desaturasyon

arasındaki ilişki hipoksi inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Fibrinojenin OUAS'lı hastalarda vasküler hastalık gelişimi için önemli bir faktör olabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), fibrinojen, Epworth uykululuk skalası (ESS), hipoksi, vasküler hastalık.

SUMMARY

Evaluation of Fibrinogen Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome characterised by repeated episodes of upper airway obstruction during sleep, associated with increasing respiratory efforts, intermittent arterial oxygen desaturation. Risk of vascular disorders is increased at OSAS patients. The exact mechanism of development of vascular disease in patients with OSAS remains to be unknown. Fibrinogen is a major constituent of normal plasma. Fibrinogen is an acute phase reactant, with increasing levels as part of the of the acute inflammatory response. Fibrinogen has been shown to be an independent risk factor for coroner heart disease and stroke.

Our aim was to study to compare plasma fibrinogen levels between OSAS and control groups.

Fifty patients with newly diagnosed moderate and severe OSAS and 33 nonapneic control subjects were enrolled in this study. Full polysomnography was performed in all patients. Blood samples were drawn between 8:00 AM and 9:00 AM after the sleep study. Fibrinogen levels were analyzed with Clauss method (Multifibren U kit). There were no significant differences in age, gender, smoking habit between the two groups. Plasma fibrinogen levels in the OSAS group (4.2 ± 0.14 g/L) were significantly higher than that in the control group ($p < 0.028$). Plasma fibrinogen levels were positively correlated with Epworth sleepiness scale (ESS) ($r = 0.301$, $p = 0.006$), age ($r = 0.327$, $p = 0.003$), body mass index (BMI) ($r = 0.388$, $p < 0.001$), average oxygen desaturation ($r = 0.258$, $p = 0.019$), oxygen desaturation index ($r = 0.281$, $p = 0.010$), length of time spent with an oxygen saturation $< 90\%$ ($r = 0.248$, $p = 0.024$) and arousal index ($r = 0.220$, $p = 0.046$). Plasma fibrinogen levels were negatively correlated with average oxygen saturation during sleep ($r = -0.254$, $p = 0.029$). Multipl linear regression analyses showed that high ESS

and body mass index were a risk factor elevated plasma fibrinogen levels, independent of apne hipopne index.

In conclusion we suggest that plasma fibrinogen levels correlate with BMI and ESS. The association between plasma fibrinogen levels and nocturnal desaturation supports the linkage between hypoxia and inflammation. We conclude that fibrinogen may be an important factor for development of vascular disease in patients with OSAS.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), fibrinogen, Epworth sleepiness scale (ESS), hypoxia, vascular disease.

GİRİŞ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Tanım ve Tarihçe

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). Uyku sırasında periyodik solunum kesilmeleri, W.Osler tarafından 1919 yılında ilk kez klinik bir tablo olarak tanımlanmıştır. Berger tarafından ilk elektroensefalografi (EEG) kaydının 1929'da yapılması uyku araştırmalarında dönüm noktası olmuştur. Gastaut tarafından uyku apne sendromu tanısında altın standart olan polisomnografi (PSG) ise 1965 yılında ilk kez uygulanmıştır (2).

Bindokuzyüzaltmışlı yılların başındaki çeşitli araştırma amaçlı toplantılar ve Nisan 1967'deki konsensus toplantısından sonra normal uyku için standart bir manuel skorum sistemi geliştirilmiş, Allan Rechtschaffen ve Anthony Kales yönetiminde yayınlanmıştır (3). Son olarak AASM (Amerikan Uyku Bozuklukları Akademisi) tarafından uykunun manuel skoruması ile ilgili konsensus raporu 2007'de yayımlanmıştır (4).

OUAS içinde yer alan tanımlamalar ise şöyledir: 10 sn veya daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının olmamasına apne denir. Obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tip apne vardır.

Obstrüktif apne: Solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

Santral apne: Hem solunum çabasının hem de hava akımının olmamasıdır.

Mikst apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir (5).

Hipopne: AASM'nin 2007'de yayınlanan raporuna göre önerilen ve alternatif olarak iki tanım getirilmiştir. Önerilen tanıma göre hipopne, 10 sn veya daha

uzun süre, ağız ve burundaki hava akımında %30 veya daha fazla azalma ile birlikte, oksijen saturasyonunda %4 düşmez. Alternatif tanıma göre hipopne; 10 sn ve daha uzun süre ağız ve burundaki hava akımında %50 ya da daha fazla azalma ile birlikte oksijen saturasyonunda %3 düşüş ya da arousal gelişimidir (4).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (6). Arousallar, apne ve hipopneleri sona erdiren vücudun bir çeşit sigortasıdır. Uyku sırasında oluşan hipoksemi ve hiperkapni en önemli arousal stimülatörleridir.

Solunumsal çabayla ilişkili arousal (RERA): Apne veya hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousala sonlanan bir durumdur (4).

Apne hipopne indeksi (AHİ): Uyku boyunca oluşan apne ve hipopnelerin toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir.

Solunumsal bozukluk indeksi (RDI): Uyku boyunca oluşan apne, hipopne ve RERA toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile hesaplanır.

Arousal indeksi: Uykuda oluşan arousalların saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir.

Klinik pratikte tedavi seçimlerine alınan yanıtların homojen olmaması nedeniyle artık şiddet sınıflaması önerilmemektedir (7). Ancak bilimsel çalışmalarda hastaları kategorize edebilmek için OUAS sınıflaması yapılmaktadır. OUAS sınıflaması tablo-1'de görülmektedir (8).

Tablo-1: OUAS sınıflaması

AHİ	OUAS derecesi
<5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
≥ 30	Ağır

OUAS diyebilmek için, gece boyunca oluşan apnelerin %50'den fazlasının obstrüktif tipte olması gerekmektedir (9).

Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalara göre populasyonun %2-5'i OUAS'a ait minimal tanısal kriterleri (horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku) taşır. OUAS prevalansı erkeklerde %3.9, kadınlarda %1.2 olarak bildirilmiştir (10).

OUAS'nun dünyada görülme sıklığı %1-9 arasında değişen rakamlarda bildirilmiştir. Ülkemizde bu sıklık % 3 ve erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha fazladır (7).

Etiyoloji, Risk Faktörleri

OUAS için major risk faktörleri; obezite, erkek cinsiyet, yaş, boyun çevresi, ırk, sigara, alkol, sedatif kullanımı, genetik faktörler, postmenopozal durum, retrognati, mikrognati, brakisefali, büyük uvula, makroglossi, uzun yumuşak damak, tonsil hipertrofisi ve eşlik eden hastalıklardır. 40-65 yaş grubu erkeklerde sıklığı artmaktadır (11, 12).

Obezite hızla pandemik hale gelmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde artan obezite prevalansı ile birlikte OUAS'ın artan bir sağlık sorunu olacağı öngörülmüştür (14). OUAS, obez bireylerin %40'ında saptanmıştır ve OUAS hastalarının %70'i obezdir (15). Özellikle santral obezite, üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı ve kompliyansını etkiler. Ayrıca abdominal yağ birikimi ile solunum paternini bozarak OUAS'a eğilimi arttırmaktadır (5). 1001 kişilik 35-65 yaş arası erkek populasyonunda yapılan çalışmada boyun çevresi, alkol alımı, yaş ve obezitenin OUAS için bağımsız risk faktörü olduğu bulunmuştur (16). Erkeklerde boyun çevresi 43 cm, kadınlarda 38 cm ve üstü risk faktörü olarak anlamlı kabul edilir (5). Afrikalı ve Uzakdoğu populasyonunda OUAS prevalansı daha yüksektir (17-22). Premenopozal kadınlarda OUAS prevalansı %0.6 iken postmenopozal ve hormon replasman tedavisi almayanlarda OUAS sıklığı %2.7'e çıkmaktadır (23).

Fizyopatoloji

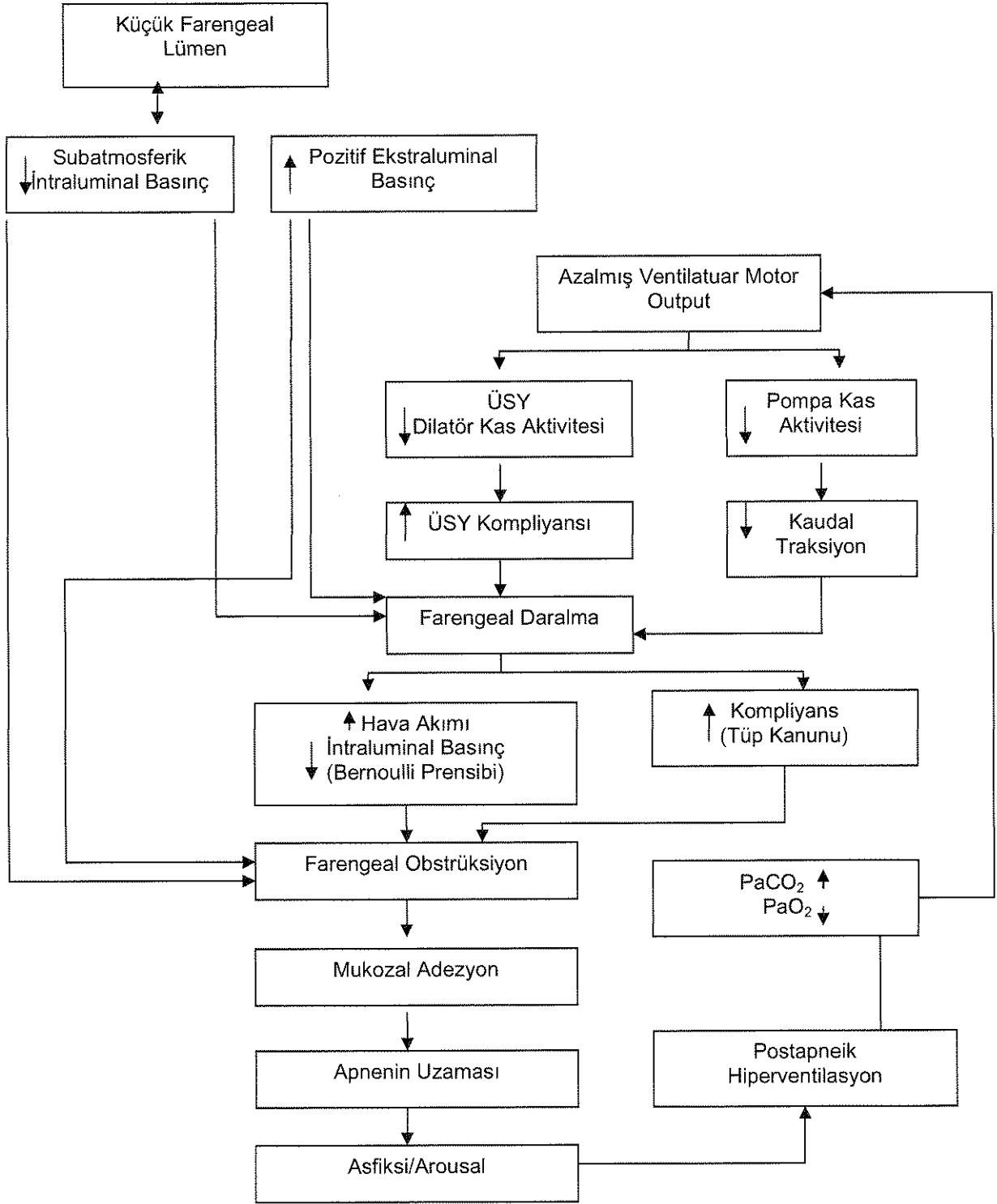
OUAS uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ile karakterize bir sendromdur. OUAS'a yol açan süreç periferik ve merkezi olarak ayrılabilir. Her iki mekanizmanın da üst havayolu obstrüksiyonunda birlikte etkin olduğu düşünülmüştür (7). Obstrüksiyonun primer yeri farenkstir. Farenks yirmiden fazla kastan oluşur. Dört bölüme ayrılır; nazofarenks, velofarenks (retropalatal bölge), orofarenks ve hipofarenks. Obstrüksiyonun en sık görüldüğü alan ise velofarenks bölgesidir. (24) OUAS patofizyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo II' de özetlenmiştir.

OUAS fizyopatolojisi ile ilgili birleşik teori oluşturulmuştur. Birleşik teorinin iki ana çıkış noktası vardır;

- a) Kollabe olmaya meyilli farenks: Anatomik, mekanik veya nöromüsküler faktörlere bağlı, küçük ve kollabe olmaya eğilimli farengeal lümen.
- b) Solunum merkezi motor out - put'un azalması: Üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden MSS'deki motor nöronların uyarılmasında azalma sonucu, uyku sırasında üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesinin azalmasıdır. Şekil-1'de birleşik teori özetlenmiştir.

Tablo-2: OUAS fizyopatolojisi

Genel faktörler	Yaş Cinsiyet Obezite Horlama Alkol ve sedatifler
Anatomik faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik faktörler	Hava yolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı İntraluminal basınç Ekstraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler faktörler	Üst solunum yolları dilatör kasları Dilatör kas/ Diyafragma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri
Santral faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler



Şekil-1: OUAS fizyopatolojisi (Birleşik Teori)

Klinik Bulgular

OUAS klinik bulguları; major semptomlar ve komplikasyonlara ait bulgulardan oluşmaktadır.

Major semptomlar

a) Horlama: Uyku sırasında orofarenkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir sestir (25). Horlama OUAS'ta en sık görülen semptomdur. Hastaların %70-95'inde meydana gelir. Fakat genel popülasyonda da sık görülmesi nedeniyle OUAS için iyi bir belirleyici olduğu söylenemez (26). OUAS'lı hastalarda horlama habitüeldir (haftada en az beş gece veya daha fazla ve yan odadan duyulabilecek kadar gürültülü). Horlamanın tekrarlayan apnelere kesilmesi ve düzensiz olması tipiktir (27).

b) Tanıklı apne: Hastalar apnelerinin farkında olmadıklarından bu durum daha çok aile bireylerinin dikkatini çeker. OUAS'lı hastaların eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiriyum takip eder. Hastalar bu sırada uyanırlar nefes alamama veya boğulma hissi tarif ederler (2). Klinik olarak OUAS şüphesi bulunan ve beden kitle indeksi (BKİ) >25 olan vakalarda yapılan bir çalışmada AHİ'nin tek pozitif prediktörünün tanıklı apne olduğu sonucuna varılmıştır (28).

c) Gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH): Uykuda solunum bozukluğu hastalarında en yaygın gündüz semptomudur. Ayrıca kognitif ve psikososyal fonksiyonları da bozar (29, 30). Ancak sinsi başlangıç ve kronisitesi nedeniyle gözden kaçıp gereken önem verilmeyebilir. Hasta semptomu uykululuk olarak değil, halsizlik gibi terimlerle tanımlayabilir (31). Ancak dikkatli bir sorgulama ile sıkıcı, monoton yada pasif durumlarda kişinin uykululuğu tipik olarak ortaya çıkar. GAUH, aktivite ile maskelenebileceğinden işyerinden uzakta incelenmelidir. Basit bir anket olan Epworth uykululuk skalası (ESS) subjektif olarak uykululuğu ortaya

çıkarmak için hızlı bir taramadır. ESS, gündüz aşırı uykululuk için > 10 sınır değeri olarak alındığında yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir (32). ESS Türkçe versiyonu, gündüz uykululuğu değerlendirmek için güvenilir ve doğru bir ölçümdür (33). Uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda motorlu taşıt kazaları, iş kazaları ve sosyal problemler artar (29, 30, 34-36).

OUAS'a ait semptomlar tablo-3'te gündüz ve gece semptomları olarak özetlenmektedir (37).

Tablo-3: OUAS semptomları

Gündüz	Gece
Aşırı uyku hali	Horlama
İş/okul performansında yetersizlik	Tanıklı apne
Sabah baş ağrısıyla uyanma	Huzursuz, bölünmüş uyku
Entellektüel yetilerde kötüleşme	İnsomnia
Bellek fonksiyonlarında bozulma	Boğulma hissiyle uyanmak
Konsantrasyonda azalma	Tekrarlayıcı arousallar
Depresif semptomlar	Noktüri
Gastroözofageal reflü	Enürezis
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Libidoda azalma/impotans
İşitme kaybı	Terleme
	Noktürnal aritmiler
	Atipik göğüs ağrısı

Tanı Yöntemleri

I-Klinik tanı: Semptomlar, risk faktörleri, ilişkili hastalıklar, fizik muayene.

II-Radyolojik tanı: Sefalogram, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) inceleme, somnoflorskopisi, akustik refleksiyon

III-Endoskopik tanı

IV-Diğer yardımcı tanı yöntemleri: Kan ve idrar tetkikleri, akciğer grafisi, elektrokardiyografi (EKG), solunum fonksiyon testi (SFT), ekokardiyografi, kan gazları, gündüz aşırı uykululuk halinin değerlendirilmesi.

V-Polisomnografi (PSG)

PSG, OUAS tanısında altın standart tanı yöntemidir (38). Kişinin uykuda gece boyunca multip fizyolojik parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, solunumsal parametreler yanında vücut pozisyonu, EMG (elektromyografi) tibialis, ses ve görüntü kaydı izlemi de yapılır. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler tablo-4' de görülmektedir.

Tablo- 4: Standart PSG parametreleri

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrokülografi (EOG)
3. Elektromyografi (EMG-submentalis)
4. Oro-nazal hava akımı
5. Torako-abdominal hareketler
6. Oksijen satürasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Elektromyografi (EMG-tibialis)
9. Vücut pozisyonu

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1, 2), derin uyku (NREM evre 3) ve REM uykusunun ayrımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar. Oro-nazal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstruktif, santral, mikst ayrımını) ve süresini saptamamızı sağlar. Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar. Nabız ve

EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, miyokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur. EMG tibialis ile, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır.

OUAS'ta PSG bulguları (39):

1. Yüzeysel uyku (evre 1,2) artarken derin uyku (evre 3) azalır.
2. Sık tekrarlayan apneler, hipopneler ve arousallar saptanır.
3. Sık oksijen desaturasyonu, paradoksal göğüs ve karın hareketleri izlenir.
4. Apne esnasında kalp hızı yavaşlar, postapneik dönemde hızlanır. Aritmiler görülebilir.
5. Ses kaydı ile sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.
6. REM döneminde apne sıklığı, desaturasyon süresi, derecesi artar.

OUAS Tanı Kriterleri

AASM tarafından yayınlanan, OUAS için objektif ve subjektif kriterleri içeren raporda OUAS tanısı için A+B+D veya C+D kriterleri gereklidir. Bu kriterler aşağıda belirtilmektedir (40).

A. Aşağıdakilerden en az birinin varlığı;

- Uyanırken istem dışı uyku epizotları, gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomnia yakınmaları
- Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma
- Uyku sırasında gürültülü horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi

B. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

- Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)
- Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı en iyi özofagus manometresinin kullanımı ile görülür)

C. Polisomnografik kayıta aşağıdakilerin gösterilmesi;

- Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla skorlanabilir solunumsal olay (apne, hipopne veya RERA)

- Her solunumsal olayın tamamında veya bir kısmında solunum çabasının varlığı (RERA varlığı en iyi özofagus manometresinin kullanımı ile görülür)

D. Hastalığın, başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması.

Tedavi

Hastada OUAS için predispozan faktörler saptanıp tedavi edilmeli, OUAS şiddeti belirlenerek en uygun tedavi yaklaşımı seçilmelidir (41). Bu tedavi seçenekleri genel önlemler ve seçici tedavilerdir.

Genel önlemler: Kilo verme, alkol ve sedatif kullanımından kaçınma yanında birçok OUAS hastasında GAUH olduğundan sürücülük ve tehlikeli ekipmanların kullanımının riskleri konusunda hastaları uyarmak genel önlemler arasında sayılmaktadır. OUAS'da en önemli risk faktörü olan obeziteye yönelik kilo verme ile AHI'de düşme, GAUH'de düzelme ve uyku mimarisinde iyileşme bildirilmiştir (42). Hastalığın ağırlığı ne olursa olsun ve diğer tedavi yöntemlerinden hangisi uygulanırsa uygulansın tüm olgularda öncelikle genel önlemlere uyulmalıdır.

Seçici Tedaviler:

-Pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulaması: sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), çift seviyeli pozitif havayolu basıncı (BİPAP)

-Ağız içi araçlar

-Cerrahi

OUAS Sonuçları

OUAS'da etiyoloji net değildir ancak yaygın lokal ve sistemik inflamasyon varlığı kesindir. Otonom sinir sistemi, hipoksemi-reoksijenizasyon siklusu, inflamasyon ve koagülasyon–fibrinoliz dengesizliği etiyolojide rol oynar. OUAS komplikasyonları içinde en çok morbidite ve mortalite vasküler komplikasyonlara aittir. Ayrıca endokrin, metabolik, kardiyovasküler biyomarkerlarda da artış mevcuttur. Tüm bunlar OUAS'ın lokal bir patolojiden çok sistemik bir hastalık olduğuna işaret etmektedir (43). Tablo 5' te OUAS sonuçları özetlenmiştir.

Tablo-5: OUAS sonuçları

Kardiyovasküler	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler
Pulmoner	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nokturnal epilepsi Huzuruz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete
Endokrin	Libido azalması İmpotans
Nefrolojik	Nokturi Proteinüri Nokturnal enürezis
Gastrointestinal	Gastroözofageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma
Diğer	İşitme kaybı Glokom
Mortalite	

OUAS'ın Kardiyovasküler Sonuçları

Kardiyovasküler komplikasyonların patofizyolojisinde olası mekanizmalar, sempatik eksitasyon, inflamasyon ve oksidatif stresle ortaya çıkan endotelial disfonksiyon, artmış koagülasyon ve metabolik disregülasyondur (44). Obstrüktif apnelerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri karmaşıktır. Bu etki 3 fazda incelenmektedir.

Faz I: Normal oksijen düzeyi veya hafif hipoksi olup kalp hızı normaldir.

Faz II: Apnenin geç dönemidir. Burada hipoksi belirginleşir, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları artar, kardiyak debi ise azalır.

Faz III: Apne sonlanır. Bu fazda arousal gelişimi ile solunum tekrar başlar, oksijen saturasyonu yükselir, kalp hızı ve kan basıncı ise en yüksek seviyesine ulaşır. Apne REM uykusu sırasında ortaya çıkarsa bu değişiklikler daha da belirginleşir (45, 46).

OUAS'lılara eşlik eden kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol alan faktörler şunlardır:

- 1) Artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi
- 2) İnflamatuar yolların selektif aktivasyonu
- 3) Oksidatif stres
- 4) Endotelial disfonksiyon
- 5) Metabolik disregülasyon
- 6) Kan koagülasyon anormallikleri

OUAS; yüksek dansiteli lipoproteinlerde artış, yüksek CRP, lökosit adezyon faktörlerinde artış, yüksek homosistein, glukoz intoleransı gibi birçok vasküler risk faktörü ile ilişkili olduğundan vasküler morbidite ile OUAS ilişkisi sürpriz değildir (47-53). Tablo 6' da OUAS'lı olgularda vasküler patolojiler için öne sürülen mekanizmalar görülmektedir (54).

Tablo-6: OUAS'da vasküler patolojilerin mekanizmaları

Sempatik sistem tonusunda artış İstirahatte kalp hızı artışı R-R değişkenliğinin azalması Kan basıncı değişkenliğinin artması	Endotel disfonksiyonu Nitrik oksit (NO) biyoyararlanımında azalma Endotelin-1 aktivitesinde artış Kolinerjik uyarıya karşı vazodilatör yanıtın azalması İntersellüler (ICAM) ve vasküler (VCAM) adezyon moleküllerinin artması Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)
İnflamatuar mediatörlerde artış C-reaktif protein (CRP) İnterlökin 6 (IL-6) Tümör nekrotizan faktör (TNF- α) Serbest oksijen radikalleri Monosit adezyon molekülleri (CD15 ve CD11c)	Protrombotik faktörlerde artış Fibrinojen Trombosit agregasyon ve adezyonunun artması Plazminojen aktivatör inhibitörü

OUAS ve Hipertansiyon: Uykuda solunum bozukluklarında akut periferik vazokonstriksiyon ve uyku boyunca artan kan basıncı arasındaki ilişki net olarak tanımlanmıştır (55). Günümüzde ilk kez OUAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmiştir (56). OUAS'lı hastalarda hipertansiyon prevalansının ise %30-60 olduğu bildirilmektedir (57-60). OUAS şiddeti arttıkça hipertansiyon riski artmaktadır (61). Ayrıca Uyku Kalp Sağlığı Çalışması'nda 6000 üzerinde vakada ve Wisconsin Uyku Çalışması'nda 1069 vakada OUAS ve sistemik arteriyel hipertansiyon arasında bağımsız bir ilişki belirlenmiştir (62, 63).

OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisinin sempatik aktivasyonu ve nokturnal kan basıncını akut olarak azalttığı bilinmektedir (55, 64, 65). Üç gözlemsel çalışmaya göre tedavisi zor veya tedaviye dirençli hipertansiyon

hastalarının %70'inden fazlasında, kontrol altındaki sistemik hipertansiyonlu hastaların ise %40'ından azında uykuda solunum bozukluğu saptanmıştır (66-68). Tedavisi güç olan ve tedaviye dirençli esansiyel hipertansiyon olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.

OUAS, Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği: Apne boyunca tipik inspiratuar efora karşı oluşan üst havayolu obstruksiyonu, intratorasik basınçta belirgin bir artmayla sonuçlanabilir. Özofageal basınç ölçümü ile saptanabilen bu durum pulmoner arteriyel basınç ve kan akımındaki akut değişikliklerle ilişkilendirilmiştir (69). Herhangi bir akciğer hastalığı olmayan OUAS'lu hastalarda sağ ventrikül disfonksiyon prevalansı yüksektir. AHİ ve nokturnal oksihemoglobin desatürasyon sağ ventrikül disfonksiyonunu etkileyen faktörlerdir (70). Açıklanamayan sağ ventrikül disfonksiyonu olan olgular uyku apne sendromu yönünden incelenebilir.

OUAS pozitif havayolu basıncı ile tedavi edilirken birçok hastada pulmoner arteriyel sistolik basınç düşer. Bu düşüş ılımlıdır ve mortaliteye etkisi açısından yeterli kanıt yoktur.

OUAS ve Sol Kalp Yetmezliği: Obstrüktif apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan inspiriyum intratorasik negatif basınç artışına neden olur. Miyokardiyumda transmural basınç ve venöz dönüş artar. İnterventriküler septumda sola yer değiştirme olur, sol ventrikül stroke volüm ve afterload azalır. Hipertansiyon, hipoksi ve sempatik aktivite artışında eklenmesi ile sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül yetmezliğine neden olur. Sol ventrikül yetmezliği sonucu da pulmoner ödem gelişmektedir. Randomize kontrollü çalışmalar sol kalp yetmezliği ve OUAS olan hastalarda birkaç haftalık CPAP kullanımı sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış, kan basıncı ve sempatik aktivasyonda azalma olduğunu göstermiştir (71-73).

OUAS ve Koroner Arter Hastalığı (KAH): OUAS'ın KAH üzerine olan etkisini belirlemek yaş, cinsiyet, hipertansiyon gibi bilinen ortak risk faktörleri nedeniyle zordur. Uyku sırasında sistemik hipertansiyon, hipoksemi ve

sempatik aktivite artışının ortak etkilerinin ateroskleroz gelişimini ilerlettiği düşünülmektedir (74). Ortalama 10 yıl boyunca 1651 erkek hastanın PSG ile izlendiği prospektif kohortta tedavi edilmeyen şiddetli OUAS hastalarında fatal ve nonfatal kardiyovasküler olaylar CPAP ile tedavi edilen hastalara göre daha sık bulunmuştur. Bu çalışmada kardiyovasküler olaylar içinde, miyokardiyal infarktüs, akut koroner sendrom ve inme sayılmaktadır (75). 6 yıldır OUAS tanısı olan 449 hastada CPAP tedavisi ile miyokardiyal infarktüs, inme veya revaskülarizasyon prosedürü gerektiren akut koroner sendrom olasılığının azaldığı bildirilmiştir (76). Tedavi edilmeyen OUAS, mevcut koroner arter hastalığı prognozunu kötüleştirir (77).

OUAS ve Kardiyak Aritmiler: OUAS, nokturnal kardiyak aritmilerle ilişkilidir. Ancak nedensel ilişki net olarak bilinmemekle birlikte apne sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının N. vagusu, hipokseminin de karotis cisimciğini uarması ile bradiaritmilerin oluştuğu düşünülmektedir. Guilleminault ve ark. (78) yaptığı bir çalışmada OUAS hastalarının %18'inde bradiaritmi saptanmıştır. Bradikardi ve asistoli, uyku boyunca oluşan OUAS ile ilişkili en belirgin ve önemli ritm bozukluğudur (79-82). Bradiaritmiler etkin CPAP tedavisi ile azalır (78, 83, 84).

OUAS ve İnme: Epidemiyolojik veriler, OUAS ve akut serebrovasküler olaylar arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Artz ve ark. (85) tarafından yapılmış olan gözlemsel kohortta görülmüştür ki orta ve ağır OUAS inme için risk faktörüdür. İnme riski ve mortalitesi OUAS şiddeti ile artmaktadır (86, 87). Mekanizma net olmamakla birlikte multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Bir teoriye göre, şiddetli negatif intratorasik basınç (üst havayolu obstruksiyonunu yenme çabasıyla) obstruktif apne boyunca serebral kan akımını azaltır. Serebral kan akımında yinelenen azalmalar, intrakranial arteriyel stenoz gibi düşük hemodinamik rezervi olan hastalarda özellikle terminal arter alanlarında iskemik değişiklikleri çabuklaştırır (88). Alternatif bir teoriye göre de OUAS, inme için diğer risk faktörlerini tetikler. Böylece OUAS'lı hastalarda sistemik hipertansiyon, kalp hastalıkları, vasküler endotelial hasar,

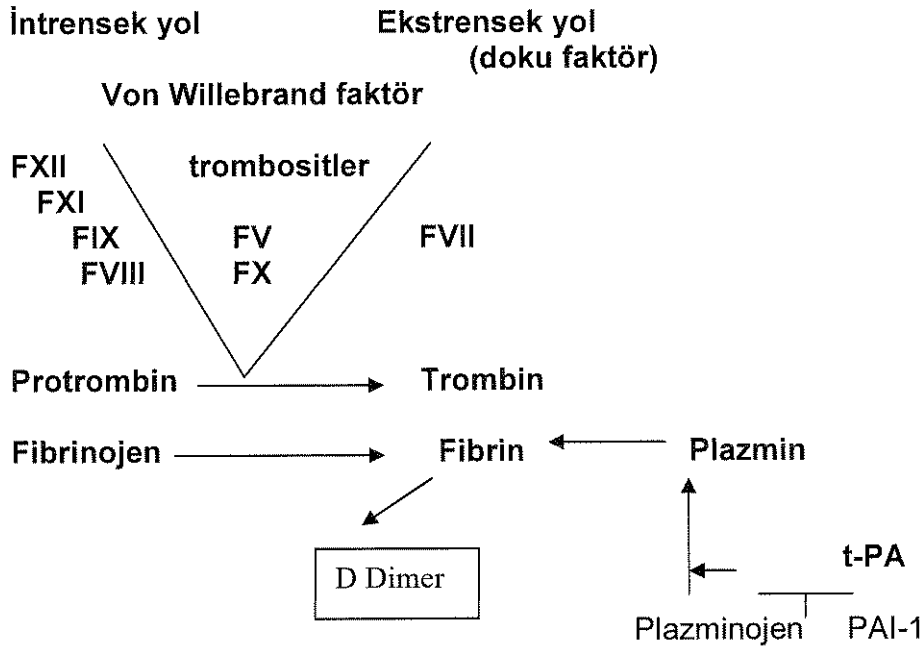
aterogenezisin hızlanması, protrombotik koagülasyon değişiklikleri, proinflamatuvar durumlar ve platelet agregasyonunda artış olur. İnme de uykuda solunum bozukluğunu predispoze edebilir. Bu ilişki, santral solunum kontrol mekanizmalarının bozulması ile santral apne oluşumu yanısıra beyinsapı aracılı üsthavayolu refleksleri ile oluşan obstruktif apne veya hipopneler şeklinde olabilir (89). Ayrıca OUAS ve transient iskemik atak (TİA) arasında bağımsız bir ilişki bazı yayınlarda bildirilmiştir (90, 91). Marin ve ark. (75) OSAS tedavisi ile inme riskinin azaldığını belirtirken, Yaggi ve ark. (92) OUAS tedavisinin bu riski azaltmayacağını bildirmektedir.

Fibrinojen

Molekül ağırlığı 340 kD olan dimerik bir glikoproteindir. Normal plazmanın major ögesidir. Birbirine benzeyen iki subuniteden oluşmuştur. Herbirinde α , β , γ polipeptid zinciri mevcut olup birbirlerine disülfid bağı ile bağlıdır. Plazmadaki düzeyi 1.5-4 g/L arasındadır. Yarılanma ömrü 4 gündür. Üç farklı polipeptid zincirinden oluşur (93, 94). Stabil olmayan yapısı sebebiyle saklanmış plazmada ölçülemez. Plazma fibrinojeni, bir trombüsün yapısını oluşturan başta protein olan fibrinin kaynağıdır. Üretim yeri karaciğerdir. Fibrinojen sentezi, transkripsiyon düzeyinde kontrol edilir.

İki koagülasyon kaskadı tanımlanmıştır (Şekil-2). İntrensek, veya kontakt aktivasyon yolu, pıhtılaşma faktörü 12 ile negatif yüklü yüzeylerin teması ile başlar. Ekstensek veya doku faktör yolu, hasar bölgesinde vasküler hücrelerden salınan doku faktörü ile plazmadaki aktive faktör 7'nin etkileşimi ile başlatılır. Çeşitli serin proteazların aktivasyonundan oluşan kaskadda her iki yol da, faktör 5 varlığında faktör 10'ün aktivasyonuna neden olan ortak bir yola dönüşür. Ek olarak, aktive plateletler, yüzeylerinde faktör 5 ve 8 için bağlanma bölgesi sağlayarak trombosit prokoagulan aktivite gösterirler. Bu adımlar fibrinojeni çözünür fibrine ve son olarak pıhtıya çeviren trombin formasyonu ile sonuçlanır. von Willebrand faktör (vWF); subendotelial yapılara trombosit adezyonu,

agregasyonu ve faktör 8'in dolaşımdaki proteolizden korunması için çok önemlidir. Çeşitli antikoagülan mekanizmalar pıhtı oluşumunu sonlandırır. Mesela, antitrombin III trombine bağlanarak trombin-antitrombin III kompleksinde (TAT) trombin aktivitesini inhibe eder. Fibrinolitik sistem fibrini D-dimer gibi çözümler fragmanlara parçalar. Fibrinoliz, fibrine bağlı plazminojeni fibrin parçalayan plazmine dönüştüren doku-tip plazminojen aktivatörü tarafından başlatılır; t-PA'nın kendisi tip 1 plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) tarafından inhibe edilir. TAT ve D-dimer bariz tromboz olmadan koagülasyonun aktive olduğunu ve aynı yöndeki fibrinolizi gösterir (95).



Şekil-2: Koagülasyon ve fibrinolizis yolağı

Fibrinojen üretimi tıpkı CRP gibi IL-6 tarafından kontrol edilmektedir. Bu süreç IL-6 aracılı gerçekleşir. IL-6, mRNA fibrinojen transkripsiyonunu artırırken, fibrinojen sentezinin inhibisyonunu ise TNF- α ve IL-1 yapar (96, 97). Fibrinojenin hemostazda, doku onarımı ve yara iyileşmesinde önemli işlevleri vardır. Enfeksiyon ve enflamasyona yanıtta artar (98). Koagülasyon

mekanizmasında rol oynayan akut faz reaktanıdır. Akut faz yanıtı fibrinojen düzeyini 2-20 kata kadar yükseltir. Akut faz cevabı esnasında oluşan fibrinojen seviyelerindeki artışının pik yapması 3-5 gün sürer ve enflamasyonun rezolüsyonu ile birlikte yavaşca normal seviyeye düşer (96, 97). Enflamasyonda geç yükselmesi, yarı ömrü uzun olduğundan enflamasyon geçtikten sonra hemen düşmemesi, donmuş plazmada stabilitesi bozulduğu için saklanmış plazmada bakılamaması dezavantajıdır.

Genetik varyasyonlar fibrinojen karakteristiğini değiştirebilir (99). Miyokardiyal enfarktüs, iskemik inme ve sağlıklı kontrollerden oluşan bir çalışmada fibrinojenin genetik varyasyonlarından olan fibrinojen betanın (FGB - 455G/A), plazma fibrinojen düzeylerini artırırken fibrinojen alfanın (FGA Thr312Ala) plazma fibrinojen düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır (100). β fibrinojen geninin bazı varyasyonları yüksek plazma konsantrasyonuna neden olmaktadır. Özellikle sigara içimi ile artmış fibrinojen konsantrasyonları ilişkilendirilmiştir (101, 102). Fibrinojen düzeyleri popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada batılı popülasyonlara oranla ılımlı veya biraz yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır (103). Oldukça değişken seyreden fibrinojen düzeyleri, davranışsal, çevresel, mevsimsel, farmakolojik ve diğer birçok faktörden etkilenir (104). Kadın ve erkek arasındaki fark sadece OUAS prevalansında değil fibrinojen ölçümlerinde de vardır. Kadınlarda plazma fibrinojen ölçümlerinin ortalaması erkeklere göre daha yüksektir (105). Plazma fibrinojen menopoz sonrası artar ve hormon replasman tedavisi sonrası azalır (106). Fibrinojen düzeyleri sigara içenlerde yüksek bulunmuştur (107, 108).

Fibrinojen, platelet agregasyonu ve endotelial hücre hasarı ile ateroskleroz ve trombozisi artırır (104). Düz kas proliferasyonu ve migrasyonunu stimüle ederek damar duvarı hasarına yol açabilir (109). Tablo-7'de fibrinojen hastalıklarını özetleyen sınıflama görülmektedir.

Tablo-7: Fibrinojen hastalıkları sınıflaması

Kantitatif Anormallikler	Kalitatif Anormallikler
Konjenital	Konjenital
Afibrinojenemi (nadir, otozomal resesif)	Disfibrinojenemi (otozomal dominant)
Hipofibrinojenemi (otozomal dominant)	Hipodisfibrinojenemi (otozomal dominant)
Kazanılmış	Kazanılmış
Hipofibrinojenemi (örneğin; tüketim koagülopatisi, DIC)	Karaciğer hastalıkları
Hiperfibrinojenemi (örneğin; inflamasyon, neoplazi)	Malignansiler (örneğin; renal karsinom, hepatoma)
	Antifibrinojen antikorlar

DIC: dissemine intravasküler koagülasyon

Disfibrinojenemi; disfonksiyonel fibrinojen molekül varlığını gösterir. Hipodisfibrinojenemi; hem kalıtsal fibrinojen fonksiyon bozukluğunu hem de düşük plazma düzeylerini (<150mg/dl) ifade eder. Hipofibrinojenemi; dolaşımdaki fibrinojen düzeyinin azalmasıdır (<150mg/dl). Afibrinojenemi; nadir görülen otozomal dominant bu durumda fibrinojenin komplet yokluğu sözkonusudur. En sık kazanılmış disfibrinojenemi nedeni karaciğer hastalıklarıdır. Siroz, akut ve kronik hepatit ile metastatik hepatoma hastalarının büyük çoğunluğunda gözlenir.

Diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak fibrinojen yüksekliğinin kardiyovasküler mortaliteyle ilişkili olduğuna dair ilk net epidemiyolojik veri Maede ve ark. (110) tarafından yapılan çalışma ile bildirilmiştir. Fibrinojen düzeyleri hipertansif vakalarda hipertansif olmayanlara göre yüksek bulunmuş olup özellikle hipertansif vakalarda artmış koagülasyon ve adezyonun düzelmesinin kan basıncı kontrolüne yardım ettiği öne sürülmüştür (111). Hemostatik risk faktörleri içinde en çok plazma fibrinojen düzeyleri ve fibrin yıkım ürünü olan D dimer artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (112-114). Ek olarak erişkinlerde fibrinojen düzeyleri hipertansiyonun yanısıra, glukoz

intoleransı ve yüksek serum kolesterol düzeyi ile de ilişkilidir (108, 115, 116). Periferik arter hastalığı olmayan 1519 vakanın 17 yıl izlendiği bir çalışmanın sonunda vakaların 208' inde semptomatik periferik arter hastalığı saptanmış. CRP, fibrinojen, lipoprotein(a) ve hematokrit düzeyleri periferik arter hastalığı gelişimi ile korele bulunmuştur (117). Trombolitikle tedavi edilen pulmoner emboli vakalarının alındığı bir çalışmada tedavi sonrası bazal düzeylerle karşılaştırıldığında hem streptokinaz hem de alteplaz grubunda fibrinojen düzeylerinde anlamlı azalma saptanmış. Fibrinojen düzeyindeki değişiklikler pulmoner perfüzyondaki düzelme ile anlamlı derecede korele bulunmuş (118). Fibrinojen ile myokardiyal infarktüs ve inme arasında çarpıcı bir ilişki saptanmıştır (108, 119). OUAS ve inme; erkek cinsiyet, ileri yaş, alkol alımı, sigara içimi gibi birçok ortak risk faktörü taşır. İnme ve transient iskemik atak (TİA) sonrası yüksek oranda OUAS raporlanmıştır (120-122). İnme sonrası hiperfibrinojenemi; tekrarlayan inme, myokardiyal infarktüs ve kardiyovasküler ölüm için bağımsız risk faktörüdür (123). Hastalarda çok sayıda biyokimyasal, nörohumoral, inflamatuvar ve metabolik bozukluk OUAS ile uyarılmış ve fibrinojen düzeylerinin artmasına yol açmış olabilir. Yüksek fibrinojen düzeyleri sadece inmeye karşı oluşan bir akut faz reaksiyonu da olabilir. İnme kötüleşmeye başladıkça hastalarda varolan OUAS ile birlikte fibrinojen yüksek bulunur. Fibrinojen inme ile yükselir ve sonrasında yaklaşık 6 hafta yüksek kalır (124).

İntermittant hipoksi ve bununla ilişkili sempatik aktivasyon OUAS fizyolojisinin özüdür. Sempatik aktivasyon ve hipoksinin hemostatik sistem üzerindeki etkilerini araştırmak, OUAS'da vasküler hastalıklara hemostatik sistemin katkısını anlamak açısından önemlidir. OUAS'lı hastalarda yüksek fibrinojen değerlerini açıklayan mekanizma çok net değildir. Çalışmamızda OUAS olan hastalarda plazma fibrinojen düzeylerini ve PSG parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Ocak 2008- Ekim 2008 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı uyku polikliniğinde değerlendirilerek PSG yapılan 83 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar yatak partneri ile birlikte sorgulandı. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve ESS ile değerlendirildi. Hastalarımıza uyguladığımız ESS Türkçe versiyonu aşağıda tablo-8' de görülmektedir. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı), antropometrik ölçümleri (boy, kilo, BKİ, boyun çevresi) kaydedildi. Polisomnografi sonuçlarına göre orta ve ağır OUAS tanısı konulan 50 hasta OUAS grubu, basit horlama olarak değerlendirilen 33 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olgulardan, antikoagülan tedavi alan ve sedimentasyon >15mm/saat olan, serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar ile bilinci kapalı, yazılı onam vermeyen hastalar çalışmaya alınmadılar.

Dışlama kriteri bulunmayan ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayarak araştırmaya katılmayı kabul eden hastaların hepsine PSG öncesi öykü, fizik muayene, ESS ile değerlendirme (tablo-8), posteroanterior akciğer grafisi, SFT, EKG, hemogram, serumun biyokimyasal değerlendirilmesi yapıldı. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Tablo-8: Epworth uykululuk skalası (ESS)

DURUM	Uyuklama olasılığı
1. Oturmuş birşeyler okurken	0 1 2 3
2. Televizyon seyredirken	0 1 2 3
3. Toplum içinde hareketsizce otururken. (örneğin: herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde)	0 1 2 3
4. Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken	0 1 2 3
5. Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda, dinlenmek için uzanmışken	0 1 2 3
6. Birisiyle oturmuş konuşurken	0 1 2 3
7. Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonra sessizce otururken	0 1 2 3
8. İçinde olduğum araba, trafikte birkaç dakika için durduğunda	0 1 2 3
TOPLAM	

0 = hiçbir zaman uyuklamam
1 = nadiren uyuklarım
2 = zaman zaman uyuklarım
3 = büyük olasılıkla uyuklarım

Uyku Çalışması

Bütün hastalara Compumedics uyku izleme sistemi (Compumedics p-series: Compumedics, Melbourne, Australia) kullanılarak tüm gece polisomnografisi (PSG) yapıldı. Bütün katılanlar yaklaşık olarak saat 20:30'da uyku laboratuvarında bulundular ve yaklaşık saat 22:30'da PSG başlatıldı. PSG kaydı iki EEG kaydı (C3/A2 ve O2/A1), iki EOG kaydı, bir submental EMG kaydı ve bir EKG kaydı ile oluşturuldu. Solunum monitörizasyonu oronazal hava akımı ölçümü (oronazal termistör ile), pulseoksimetri ile hemoglobin oksijen satürasyonu (SaO₂ tırnak oksimetri yolu ile ölçülür),

göğüs duvarı (pletismografi ile), karın solunum hareketleri ve vücut pozisyonunun takibi ile yapıldı.

Uyku evrelemesi AASM 2007 standart kriterlerine uygun olarak yapıldı. Uyku süresince nazal hava akımı düzenli ve dikkatli olarak analiz edildi. Apne, hava akımında en az 10 sn durma epizodunun izlenmesi olarak tanımlandı. Hipopne de, termistör sinyal amplitütünde en az 10 sn süren en az % 50 azalma ile birlikte, oksijen satürasyonunda % 3 düşme ya da arousal gelişimi olarak belirlendi. Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile AHİ elde edildi. AHİ \geq 15 olan orta ve ağır şiddette OUAS olan olgular OUAS grubu, AHİ $<$ 5 olan olgular kontrol grubu olarak alındı.

Fibrinojen Ölçümü

Uyku çalışması sonrası tüm hastalardan saat 8:00 ile 9:00 arasında periferik venöz kan örnekleri alındı. Bekletilmeden biyokimya laboratuvarına iletilen örnekler en az 10 dk boyunca 1500 x g'de santrifüj edildikten sonra üst fazdaki plazma alınarak test için gerekli olana dek 15°-25°C'de en fazla 8 saat saklandıktan sonra çalışıldı.

Plazma fibrinojen düzeyi Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Dade Behring marka multifibren U kiti kullanılarak Clauss yöntemi ile kantitatif olarak ölçüldü. Beklenen değerler; 1.8-3.5 g/L idi.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi SPSS13.0 istatistik paket programında yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında t-testi, normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verinin incelenmesi Pearson Ki-kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi ile yapıldı. Fibrinojen düzeyini etkileyen faktörlerin bulunmasında çoklu doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p=0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD Uyku polikliniğine başvuran 83 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalara polisomnografi yapıldı. Polisomnografi sonucuna göre $AHI \geq 15$ olan 50 olgu OUAS, $AHI < 5$ olan 33 kişi kontrol grubu olarak alındı.

OUAS grubunda 43 erkek (%86), 7 kadın (%14), yaş ortalaması 49.6 ± 1.42 ; kontrol grubunda 24 erkek (% 73), 9 kadın (% 27), yaş ortalaması 47.0 ± 2.00 idi. OUAS ve kontrol grubunun demografik özellikleri tablo-9' da görülmektedir. Her iki grup arasında yaş, cins, sigara alışkanlığı açısından fark görülmedi. ESS ve BKİ, OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ek hastalıklar incelendiğinde koroner arter hastalığı ($p=0.42$) ve diabetes mellitus ($p=0.08$) varlığı her iki grup arasında farklı değildi. OUAS grubunda hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak fazla bulundu ($p=0.009$).

Tablo-9: OUAS ve kontrol grubunun bazal karakteristik özellikleri

	OUAS (n=50)	Kontrol (n=33)	P
Yaş (yıl)	49.60±1.42	47±2.00	0.270
Erkek/Kadın	43/7	24/9	0.134
BKİ (kg/m ²)	32.00±0.90	29.20±0.64	0.040
Sigara içen/içmeyen	34/16	17/14	0.233
Sigara paket yılı	15.64±2.19	10.35±2.40	0.124
Koroner Arter Hastalığı	3/47	4/29	0.420
Hipertansiyon	23/27	6/27	0.009
Diabetes Mellitus	8/42	1/32	0.080
ESS	10.5±0.79	4.7±0.61	<0.001

(Değerler ortalama ± standart hata olarak verildi)

Tüm olgulara PSG yapıldı. OUAS ve kontrol grubunun PSG bulguları tablo-10' da özetlenmiştir. OUAS grubunda uyku evrelerinden yavaş dalga uykusu ve uyku süresince ortalama oksijen satürasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük; AHİ, apne-hipopne süresi, arousal indeksi ve oksijen satürasyonunun %90'ın altında geçirdiği süre, ortalama oksijen desaturasyonu, ODİ2 (uyku süresince görülen %2'lik oksijen desaturasyon sayısının saat olarak uyku süresine bölünmesi) ve ODİ3 (uyku süresince görülen %3'lik oksijen desaturasyon sayısının saat olarak uyku süresine bölünmesi) OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$).

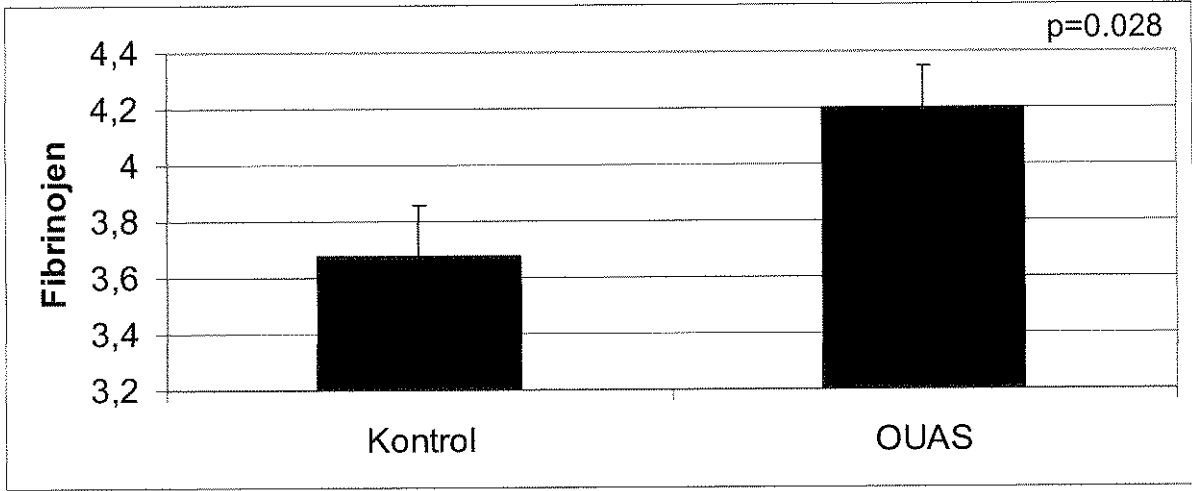
Tablo-10: OUAS ve kontrol grubunun polisomnografik özellikleri (ortalama \pm standart hata)

	OUAS	Kontrol	P
Evre 3 (%total uyku süresi)	7.2 \pm 1.04	16.5 \pm 1.42	<0.001
Hızlı göz hareketleri (%total uyku süresi)	15.2 \pm 1.20	16.5 \pm 1.16	0.480
AHI	48.7 \pm 3.28	1.3 \pm 0.21	<0.001
Apne-hipopne süresi (dk)	139.7 \pm 11.29	2.1 \pm 0.38	<0.001
Arousal indeksi	29 \pm 2.06	14.6 \pm 1.57	<0.001
Uykuda ortalama oksijen satürasyonu (%)	86.8 \pm 1.09	95.1 \pm 0.32	<0.001
Ortalama desatürasyon (%)	9.9 \pm 0.66	3.7 \pm 0.53	<0.001
Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında kalma süresi	82.8 \pm 12.93	1 \pm 0.55	<0.001
ODİ 2	79.2 \pm 3.40	26.4 \pm 2.82	<0.001
ODİ3	68.1 \pm 3.95	11 \pm 1.61	<0.001

Fibrinojen Düzeyleri

Ortalama fibrinojen düzeyi OUAS grubunda (4.2 \pm 0.14 g/L), kontrol grubuna göre (3.6 \pm 0.17 g/L) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,028) (şekil-3). Sigara içen ve içmeyenler arasında fibrinojen değerleri bakımından anlamlı farklılık yoktu (p=0.903). Plazma fibrinojen düzeyi ile yaş (r=0.327, p=0.003), BKİ (r=0.388, p<0.001) ve ESS (r=0.301, p=0.006) arasında pozitif korelasyon saptandı (şekil-4). AHI, apne hipopne süresi, apne-hipopne sayısı gibi parametreler ile fibrinojen arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak plazma fibrinojen düzeyi ile ODİ2 (r=0.281, p=0.010), ODİ3 (r=0.252, p=0.022), ortalama oksijen desaturasyonu (r=0.258, p=0.019), oksijen satürasyonunun % 90'ın altında kalma süresi (r=0.248, p=0.024) ve arousal indeksi (r=0.220, p=0.046) arasında pozitif korelasyon saptandı. Fibrinojen ile uykudaki oksijen saturasyonu (r= -0.254, p=0.029) ve uyanıklıktaki oksijen

saturasyonu ($r = -0.229$, $p = 0.037$) arasında negatif korelasyon mevcuttu. (tablo-11)



Şekil-3: OUAS ve kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri

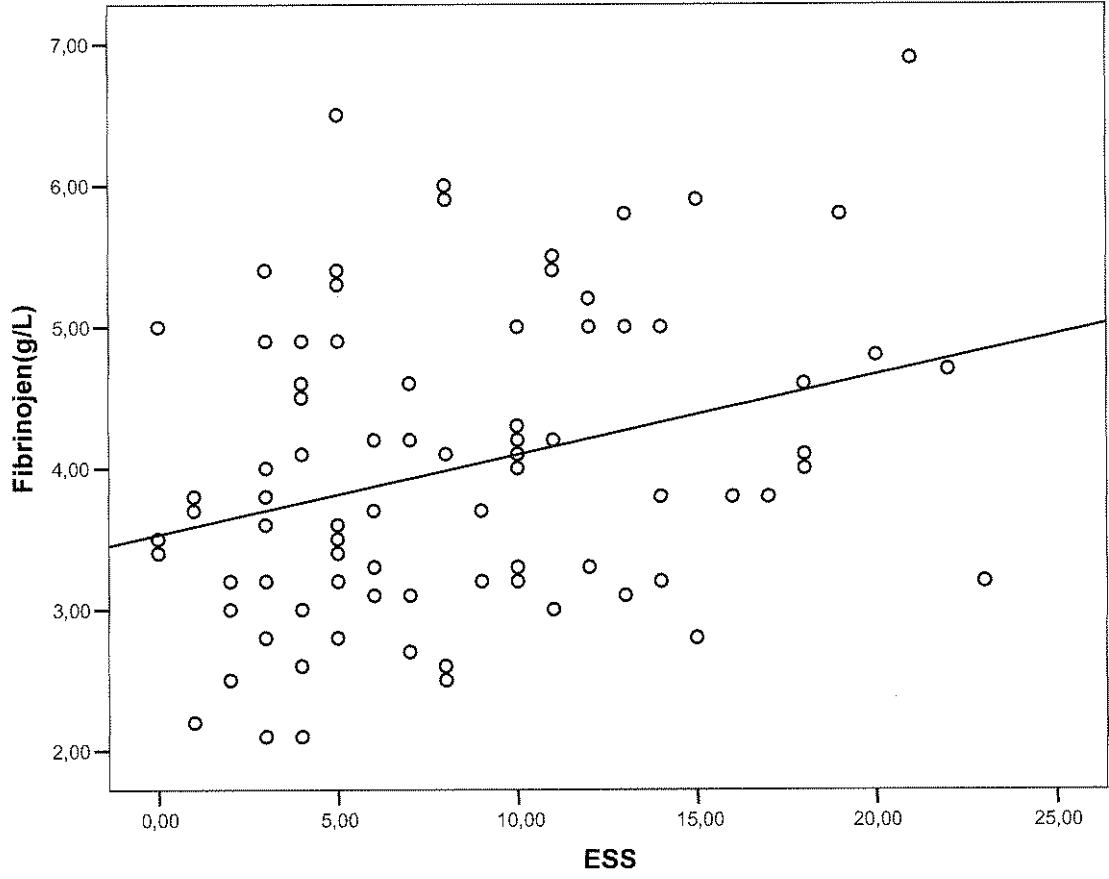
Tablo-11: Tüm gruplarda fibrinojen korelasyon analizi

Değişkenler	Fibrinojen	
	r	P
Yaş	0.327	0.003
BKİ	0.388	<0.001
ESS	0.301	0.006
Uyanık O ₂ saturasyonu	-0.229	0.037
Uyku O ₂ saturasyonu	-0.254	0.029
Ortalama O ₂ desaturasyonu	0.258	0.019
Oksijen satürasyonunun % 90'ın altında kalma süresi	0.248	0.024
ODI2	0.281	0.010
ODI3	0.252	0.022
Arousal indeksi	0.220	0.046

Tablo-12: Çoklu doğrusal regresyon analiz sonuçları

Değişkenler	β	Standart Hata	P
Sabit	1.705	0.629	0.008
BKİ	0.065	0.022	0.004
AHİ	-0.005	0.005	0.29
ESS	0.050	0.024	0.04

BKİ, AHİ, ESS'i içeren çoklu doğrusal regresyon analiz sonuçları tablo-12'de özetlenmiştir. Çoklu doğrusal regresyon analiz ile ESS ve BKİ'nin fibrinojen yüksekliği için AHİ'den bağımsız risk faktörü olabileceği saptandı. (tablo-12)



Şekil-4: Plazma fibrinojen düzeyleri ve ESS korelasyon analizi. ($r=0.301$, $p=0.006$)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda OUAS olan hastalarda plazma fibrinojen düzeylerini ve PSG parametreleri ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmanın sonuçlarına göre OUAS grubunda plazma fibrinojen düzeyleri kontrol gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. İnme öyküsü olan, enfeksiyon ve enflamasyon belirteci ya da semptomu olan olguları dışladığımız çalışmamızda plazma fibrinojen düzeyleri ile ESS ve BKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Bunun yanında plazma fibrinojen düzeyleri ile ODİ2, ODİ3, ortalama oksijen desaturasyonu, oksijen saturasyonunun % 90'ın altında kalma süresi arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcut olup fibrinojen düzeyleri ile uykudaki ve uyanıklıktaki oksijen saturasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada ESS ve BKİ'nin fibrinojen yüksekliği için AHİ'den bağımsız risk faktörü olabileceği belirlenmiştir.

OUAS, kardiyovasküler hastalıklar için en önemli risk faktörlerinden biridir (38, 75, 92, 125, 126). OUAS'lı hastalarda tekrarlayan apne ve hipopneler nedeniyle oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve arousallara bağlı sempatik aktivite artışı kardiyovasküler komplikasyonların ileri sürülen başlıca nedenleridir. OUAS, sistemik hipertansiyon için obezite gibi karıştırıcı faktörlerden bağımsız bir risk faktörüdür (127). Orta ve ağır şiddette OUAS olan hastalarda sol ventrikül hipertrofisi ve diastolik disfonksiyon prevalansı artmıştır (128-137). Minoguchi ve ark (138) ile Drager ve ark.'ın (139) yaptıkları iki ayrı çalışmada; OUAS'lu hastalarda aterosklerozun erken belirtilerinden biri olan karotid intima-media kalınlığı incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, BKİ yönünden benzer olan ve hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içimi dışlanan bu hastalarda karotid intima-media kalınlığının artmış olduğu görülmüştür. Bu iki çalışmanın sonucunda generalize aterosklerozun belirtisi olan karotid ateroskleroz ile OUAS arasında bir ilişki olduğu doğrulanmıştır. Klinik kanıtlar uykuda solunum bozukluğu ve aterosklerotik lezyon patogenezi arasındaki

ilişkiyi desteklemektedir (140). Arteriyel duvarda morfolojik kalınlaşma ateroskleroz için önemli bir özelliktir. Karotid arteriyel değişiklikler asemptomatik genel popülasyonda sistemik ateroskleroz progresyonunu etkileyebilir. Araştırmalardan karotid intima mediadaki kalınlaşmanın obezite ve/veya şiddetli OUAS'ı olan hastalarda arttığı gösterilmiştir (141, 142). OUAS'lı hastalarda karotid arterlerde aterosklerotik plak oluşumu ve/veya intima-media kalınlaşması ve bağımsız olarak hipertansiyon oluşumu arasında direkt bir ilişki ileri sürülmüştür (143-145). Saletu ve ark. (146) horlama ve uykuda solunum bozukluğu olan 142 hastada yaptıkları incelemede, PSG öncesi değerlendirmede ESS' nin karotid arter intima media kalınlığı için bağımsız prediktör olduğunu saptamışlardır. Akut inmeli hastalarda uykuda solunum bozukluğu prevalansı çeşitli serilerde %44-72'dir. Akut faz geçtikten sonra da genel popülasyona göre daha yüksek oranda devam eder (147). McArdle ve ark. (148) OUAS ve TİA arasında güçlü bir ilişki olmadığını belirtmekle birlikte yüksek fibrinojen düzeyleri, miyokardiyal enfarktüs ve sigara içimi öyküsü, hipertansiyon, yüksel kolesterol düzeyleri ile TİA arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Akut iskemik inmeli hastalarda uyku apne, artmış CRP ve fibrinojen düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur (149).

OUAS'ta oluşan hipoksi formu, aralıklı kısa sikluslar şeklinde olan desaturasyon ve takiben hızlı reoksijenizasyon şeklindedir. Ve intermittant hipoksi olarak adlandırılır. Uyku fragmantasyonu, uyku deprivasyonu ve metabolik bozukluklar yanında OUAS'ta tipik patern olan intermitant hipoksi ve reoksinejizasyon, inflamatuvar sürecin başlamasında olası major faktördür. İntermittant hipoksi, kardiyovasküler patogeneizde önemli rol oynar. Hipoksik durumların algılanması ve buna adaptasyon cevabının geliştirilmesinde ortaya çıkan gen ekspresyonundaki esas regülatuar, hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktör-1'dir (HIF-1). HIF-1, oksijen transportunu arttıran (VEGF, eritropoetin, endotelin) veya oksijen azalmasında metabolik adaptasyon için gerekli olan (glikoz transporter-1, glikolitik enzimler) proteinlerin genler tarafından kodlanmasını aktive eder (44).

Peled ve ark., (150) sedimentasyon, CRP ve fibrinojenden oluşan üç inflamasyon belirtecini de OUAS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Ve OUAS grubunda eritrosit adezyon ve agregasyonu kontrol grubuna göre daha güçlü bulunmuştur. Bu sonuçların kardiyovasküler morbiditeyi açıklayabileceği öne sürülmüştür. OUAS'ta TNF- α 'nın yükseldiği birkaç çalışmada gösterilmiştir. IL-8 ve IL-6 seviyeleri ile CRP seviyeleri de OUAS 'ta yüksek bulunmuştur (151-155). Ayrıca ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon molekülleri de OUAS'lı vakalarda artmıştır (156). Fibrinojen, akut veya kronik inflamasyonda yükseldiğinden yayınlarda bizim çalışmamızda da olduğu gibi herhangi bir enflamasyon semptomu varlığında vakalar çalışma dışı bırakılmaktadır (98). Yapılan çalışmalarda inflamatuvar belirteçler ve obezite ile GAUH arasındaki ilişki AHI'den daha güçlü bulunmuştur (157-159). Bizim çalışmamızda da ESS ve BKİ'nin fibrinojen yüksekliği için AHI'den bağımsız risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Obezite, özellikle visseral adipozite kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkilidir. Obezlerde inflamasyon markerlarından CRP ve IL-6'nın dolaşımında artmış olduğu tespit edilmiştir (160, 161). Obez kadınlarda ve birinci derece akrabalarında yapılmış bir çalışmada artmış CRP ve fibrinojen düzeyleri BKİ ve bel çevresi ile ilişkili bulunmuştur (162). GAUH'nin birçok nedeni vardır ve oldukça yaygın bir sorundur. GAUH, yaşam kalitesinde bozulmaya, bilişsel ve sosyal fonksiyonlarda kötüleşmeye yol açar (29). Bixler ve ark. (163) yaptıkları bir çalışmada orijinal bir popülasyonda GAUH prevalansını cinsiyet farkı olmaksızın %8.7 saptanmıştır. GAUH'den yakın hastalar uykuda solunum bozukluğu olsun ya da olmasın depresyon, obezite, diyabet ve metabolik sendrom açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir Ancak en yaygın olarak görülen ve tedavi edilebilir neden uyku apnedir. GAUH, OUAS'ın kardinal semptomlarından biridir. Ancak bu ilişkiyi açıklayabilecek altta yatan mekanizma net değildir. ESS ve apne şiddeti arasındaki ilişki göreceli olarak zayıftır. Popülasyon bazlı çalışmalarda GAUH, OUAS'lı bireylerin çoğunda major şikayet olmadığı da görülmüştür. (164, 165). Bizim çalışmamızda da ESS'nin fibrinojen yüksekliği için AHI'den bağımsız risk faktörü olabileceği saptanmıştır.

Yüksek plazma fibrinojen değerleri kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir belirteçtir (108, 115, 166). Yüzellibin sağlıklı, orta yaş erişkinin incelendiği 31 prospektif çalışmanın metaanalizinde plazma fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığı, inme ve diğer kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite arasında logaritmik doğrusal bir ilişki saptanmıştır (167). Yüksek fibrinojen değerleri hem aterogenezisdeki inflamatuvar süreç için belirteç olup aynı zamanda trombüs formasyonu yoluyla koroner arter hastalığına yol açmaktadır (168). Yirmibin orta yaş erkek olgunun alındığı, 10 yıllık bir prospektif kohortta, bir akut faz reaktanı olan fibrinojenin, damar duvarında altta yatan ateromatöz hastalık ile inflamasyonun yaygınlığı ve derecesinin bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (169). Koroner arter hastalığı ve inme için bağımsız risk faktörü olan fibrinojenin bu etkileri için bir eşik değer kanıtlanamamıştır.

OUAS'ta inflamasyonda ve koagülasyon profilinde özellikle sitokinler ve fibrinojende bozukluk gelişmektedir (170). Çalışmalar göstermiştir ki OUAS'ta, trombosit aktivitesi ve pıhtılaşma faktörlerinde artış ile fibrinolizde bozulma sonucu ortaya çıkan hiperkoagülan bir durum mevcuttur (171, 172). Bu hiperkoagülan durumda olası mekanizma ise uyku boyunca tekrarlayan apneik olayların katekolamin düzeylerinde artışla açıklanan sempatik sinir sistemi aktivitesini arttırmasıdır (173). OUAS trombozisi arttırmaktadır. Bu durum platelet agregasyonu ve aktivasyonunda artış, yükselmiş fibrinojen düzeyleri, fibrinolitik aktivitede azalma ile kanıtlanmıştır (174-177). Sempatik stimülasyon hem trombositleri hem de VWF, TAT, D Dimer artışı ile sonuçlanan koagülasyon ve fibrinolitik enzimleri aktive eder. D Dimer ve oksijen desaturasyonu arasındaki ilişki bu hipotezi desteklemektedir (178).

OUAS' lı hastalarda uvula mukozasında interstisyel ödem ve plazma hücre infiltrasyonu nedeniyle OUAS'ın plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesine neden olabileceği ileri sürülmüştür. Yumuşak damak inflamasyonu uyku boyunca üsthavayolu oklüzyonuna katkıda bulunmaktadır (179). Wessendorf ve ark. (176) yaptığı çalışmada iskemik inme saptanan hastalarda OUAS prevalansı artmış ve hatta OUAS olan inmeli hastalarda yüksek fibrinojen düzeyleri saptanmıştır. Bu çalışmada OUAS, yüksek

fibrinojen düzeyleri ile bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Ayrıca fibrinojen, RDİ, en uzun apne süresi ve ortalama oksijen desaturasyonu ile pozitif korele, ortalama minimum oksijen saturasyonu ve minimal oksijen saturasyonu ile negatif korele bulunmuştur. Araştırmacılar OUAS'lı hastalarda vasküler morbiditenin arttığını ileri sürmüştür. Nobili ve ark., (180) OUAS'lı vakalarda sabah ölçülen fibrinojen düzeylerini yüksek saptamışlardır. Chin ve ark.'nın (181) yaptığı çalışmada OUAS'lı hastalarda sabah fibrinojen düzeyleri öğleden sonra bakılan değerlere göre yüksek bulunmuştur. Sabahları yüksek saptanan fibrinojen seviyesinin CPAP tedavisi sonrası düştüğü gözlenmiştir. Bir diğer çalışmada plazma viskozitesi ve fibrinojen değerleri diürenal farklılık olmaksızın OUAS grubunda daha yüksek saptanmışken, CPAP tedavisi ile fibrinojen düzeylerinde değişiklik gözlenmemiştir (182). Bizim çalışmamızda da OUAS grubunda fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Ancak CPAP tedavisi sonrasındaki fibrinojen düzeyleri değerlendirilmedi. Kaditis ve ark. (183) tarafından, uykuda solunum bozukluğu (horlama ve $AHI > 5$ ile horlama ve $AHI < 5$) olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, horlaması olan çocuklarda fibrinojen değerleri kontrol grubuna (sadece horlama) göre yüksek bulunmuş, fakat fibrinojen değerleri ile AHI ve diğer PSG parametreleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Sigara içmeyen bir popülasyonda uykuda solunum bozukluğu ve fibrinojen düzeyleri arasında negatif ve zayıf korelasyon saptanan tek bir epidemiyolojik veri vardır (184). Ancak bu çalışmada uykuda solunum bozukluğu objektif ölçümlerle değil anketlerle değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Fibrinojen düzeyleri sadece sabah ölçülmüş ve CPAP tedavisi uygulanan olguların tedavi sonrası plazma fibrinojen düzeyleri kontrol edilmemiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada AHI ile fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamakla birlikte plazma fibrinojen düzeyleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. ESS ve BKİ'nin fibrinojen yüksekliği için AHI 'den bağımsız risk faktörü olabileceği saptanmıştır. Ayrıca plazma fibrinojen düzeyleri ile nokturnal desaturasyon arasındaki pozitif

korelasyon, hipoksi ve inflamasyon ilişkisini desteklemektedir. Önemli nokta, OUAS'da fibrinojenin vasküler risk faktörü olabileceğinin göz önünde bulundurulması gerektiğidir. OUAS'lı hastalarda major sağlık yükü, sistemik arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, inme gibi artmış kardiyovasküler risk ile ilişkilidir.

KAYNAKLAR

1. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd edition. Lawrence, KS: Allen Press Inc; 1997. p. 29-31.
2. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları; tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumunu ve boyutu. Tüberküloz Toraks 1998; 46: 187-92.
3. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service -NIH/NIND; 1968.
4. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. American Academy of Sleep Medicine 2007. West Chester, IL.
5. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman P (ed). Pulmonary Disease and Disorders. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Companies; 1998. 1617-37.
6. West P, Kryger MH. Sleep and respiration: terminology and methodology. Clin Chest Med 1985; 6: 691-712.
7. Çuhadaroğlu Ç. Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları. In: Özlü T (ed). Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler. Ankara: Başak Matbaacılık; 2008. 493-508.
8. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667-689.
9. ALA/ATS, International Conference of the American Lung association / American Thoracic Society. Boston. Massachusetts USA, 1998
10. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, et al. Prevalence of sleep disorders breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-13
11. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnoea. Thorax 1993;48:754-64.
12. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995;50:683-9.
13. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. Int J Epidemiol 2006;35:93-9.
14. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. JAMA 2006;295:1549-55.
15. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. Diabetes Obes Metab 2006;8:250-60.
16. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 1991;46:85-90.

17. Ng TP, Seow A, Tan WC. Prevalence of snoring and sleep breathing-related disorders in Chinese, Malay and Indian adults in Singapore. *Eur Respir J* 1998;12:198–203.
18. Baldwin DR, Kolbe J, Troy K, et al. Comparative clinical and physiological features of Maori, Pacific Islanders and Europeans with sleep related breathing disorders. *Respirology* 1998;3:253–60.
19. Li KK, Kushida C, Powell NB, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110:1689–93.
20. Li KK, Powell NB, Kushida C, et al. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 1999;109: 1937–40.
21. Coltman R, Taylor DR, Whyte K, et al. Craniofacial form and obstructive sleep apnea in Polynesian and Caucasian men. *Sleep* 2000;23:943–50.
22. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62–9.
23. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004;59:73–78.
24. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007;132:325–37.
25. Ekim N. Horlama ve apne. In: Barış Yİ (ed). *Obstruktif sleep apne sendromu*. Ankara: Kent Matbaacılık, 1993:14-8.
26. Miçooğulları G, Gözü RO. Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Klinik Değerlendirme. *Türkiye Klinikleri Obstruktif Uyku Apne Sendromu Özel Sayısı*. 2007; 23: 38-41.
27. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikler. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999;47:117-26.
28. Endeshaw Y. Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:1740-4.
29. Engleman HM, Douglas NJ. Sleep 4: sleepiness, cognitive function and quality syndrome of life in obstructive sleep apnoea/ hypopnoea. *Thorax* 2004;59:618–22.
30. Guilleminault C, Abad VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am* 2004;88:611–30.
31. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:372-9.
32. 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 .
33. Izci B, Ardic S, Firat H, et al. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath* 2008;12:161-8.

34. Douglas NJ. Excessive daytime sleepiness and the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a major public health problem? *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:64–6
35. 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.
36. Teran-Santos J, Jimenez-Gomez A, Cordero-Guevara J. The association between sleep apnoea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med* 1999;340:847–51.
37. McNicholas WT. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 15;5:154-60.
38. McNicholas WT, Bonsignore MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156–78.
39. Köktürk O. Uygunun izlenmesi. Polisomnografi. *Tüberküloz Toraks Dergisi* 1999;47:499-511.
40. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois: AASM, 2005.
41. Loube DI, Gay PC, Strohl KP, et al. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest* 1999;116:1495-6.
42. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 1985;103:850-5.
43. Zamarron C, Garcia Paz V, Riveiro A. Obstructive sleep apnea syndrome is a systemic disease. Current evidence. *Eur J Intern Med* 2008;19:390-8.
44. Ryan S, McNicholas WT. Intermittent hypoxia and activation of inflammatory molecular pathways in OSAS. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:261-6.
45. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998;10:227-65.
46. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;41:367-76.
47. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J* 2006;27:121-7.
48. Can M, Açıkgoz S, Mungan G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233-7.
49. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, et al. Sleep apnoea-hypopnoea index is an independent predictor of high-sensitivity C-reactive protein elevation. *Respiration* 2006;73:243-6.
50. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934–9.

51. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27:123–8.
52. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-5.
53. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Tröger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156–62.
54. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne sendromu, endotel disfonksiyonu ve koroner ateroskleroz. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2005; 53: 299-306.
55. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897–1904.
56. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
57. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24:205-10.
58. Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
59. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
60. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
61. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
62. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829–36.
63. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746–52.
64. Ali N, Davies R, Fleetham J, Stradling J. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1526–32.
65. Dimsdale JE, Loredó JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000;35:144–7.
66. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003;21:241-7.

67. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62.
68. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
69. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
70. Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Müller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:2079-83.
71. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnoeas. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
72. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:361-6.
73. Malone S, Liu PP, Holloway R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991;338:1480-4.
74. Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1998;50:998-1004.
75. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-53.
76. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1274-80.
77. Moe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1910-3.
78. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
79. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
80. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982;73:317-21.
81. Zwillich C, Devlin T, White D, et al. Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286-92.
82. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Racionero MA, et al. Cardiac rhythm disturbances and ST-segment depression episodes in

- patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and its mechanisms. *Chest* 2005;127:15-22.
83. Grimm W, Koehler U, Fus E, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-92.
 84. Becker H, Brandenburg U, Peter J, Von Wichert P. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:215-8.
 85. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-51.
 86. Calvin AD, Somers VK. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: time for a trial. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009;6:90-1.
 87. Parra O, Arboix A, Montserrat JM, et al. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J* 2004;24:267-72.
 88. Behrens S, Spengos K, Hennerici M. Acceleration of cerebral blood flow velocity in a patient with sleep apnea and intracranial arterial stenosis. *Sleep Breath* 2002;6:111-4.
 89. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:200-6.
 90. Parra O, Arboix A, Bechich S, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:375-80.
 91. Schulz R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Prevalence of stroke and transitory ischemic attacks in obstructive sleep apnea: a retrospective analysis of 187 consecutive patients. *Pneumologie* 2000;54:575-9.
 92. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
 93. Verhovsek M, Moffat KA, Hayward CP. Laboratory testing for fibrinogen abnormalities. *Am J Hematol* 2008;83:928-31.
 94. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* 2005;3:1894-1904.
 95. Von Känel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest* 2003;124:1956-67.
 96. Green F, Humphries S. Control of plasma fibrinogen levels. *Baillieres Clin Haematol* 1989;2:945-59.
 97. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000;21:1574-83.
 98. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993;14:82-7.
 99. Humphries SE, Ye S, Talmud P, European Atherosclerosis Research Study: genotype at the fibrinogen locus (G-455-A beta-gene) is

- associated with differences in plasma fibrinogen levels in young men and women from different regions in Europe. Evidence for gender-genotype-environment interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:96-104
100. Siegerink B, Rosendaal FR, Algra A. Genetic variation in fibrinogen; its relation to fibrinogen levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *J Thromb Haemost* 2009;7:385-90.
 101. Behague I, Poirier O, Nicaud V, et al. Beta fibrinogen gene polymorphisms are associated with plasma fibrinogen and coronary artery disease in patients with myocardial infarction. The ECTIM Study. *Etude Cas-Temoins sur l'Infarctus du Myocarde*. *Circulation* 1996;93:440-9.
 102. Lee AJ, Fowkes FG, Lowe GD, Connor JM, Rumley A. Fibrinogen, factor VII and PAI-1 genotypes and the risk of coronary and peripheral atherosclerosis: Edinburgh Artery Study. *Thromb Haemost* 1999;81:553-60.
 103. Onat A, Ceyhan K, Sansoy V, et al. Erişkinlerimizin yansında bulunan dislipidemi ve metabolik sendromun ozellikleri ve kombine hiperlipidemi ile ilişkisi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2001;29:274-85.
 104. Eber B, Schumacher M. Fibrinogen: its role in the hemostatic regulation in atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost* 1993;19:104-7.
 105. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997;54:32-40.
 106. Meade TW, Dyer S, Howarth DJ, Imeson JD, Stirling Y. Antithrombin III and procoagulant activity: sex differences and effects of the menopause. *Br J Haematol* 1990;74:77-81.
 107. Tsiara S, Elisaf M, Mikhailidis DP. Influence of smoking on predictors of vascular disease. *Angiology* 2003;54:507-30.
 108. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;311:501-5.
 109. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990;10:263-75.
 110. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980;1:1050-4.
 111. Cheng J, Zhao D, Wang W, et al. Association between plasma fibrinogen concentration and ten-year change in blood pressure. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88:2263-6.
 112. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-77
 113. Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Fibrin d-dimer and coronary heart disease: prospective study and meta analysis. *Circulation* 2001;103:2323-7.
 114. Folsom AR. Hemostatic risk factors for atherothrombotic disease: an epidemiologic view. *Thromb Haemost* 2001;86:366-73.

115. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987;258:1183–6.
116. Korsan-Bengtzen K, Wilhelmsen L, Tibblin G. Blood coagulation and fibrinolysis in a random sample of 788 men 54 years old. II. Relations of the variables to "risk factors" for myocardial infarction. *Thromb Diath Haemorrh* 1972;28:99–108.
117. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ, et al. Inflammatory, haemostatic, and rheological markers for incident peripheral arterial disease: Edinburgh Artery Study. *Eur Heart J* 2007;28:271-3.
118. Mühl D. Changes in oxidative stress and hemostatic parameters in the course of thrombolytic therapy of pulmonary embolism. *Orv Hetil* 2008;149:935-48.
119. Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis* 1990;10:1–7.
120. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401–7.
121. Good DC, Henkle JQ, Gelber D, Welsh J, Verhulst S. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke* 1996;27:252–9.
122. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217–23.
123. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Annu Intern Med* 1992;117:371–5.
124. Beamer NB, Coull BM, Clark WM, et al. Persistent inflammatory response in stroke survivors. *Neurology* 1998;50:1722–8.
125. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25.
126. Somers VK, White DP, Amin R, et al. 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.
127. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000;55:736–40.
128. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens* 2005;23:521–7.

129. Kraiczi H, Peker Y, Caidhal K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *J Hypertens* 2001;19:2071–8.
130. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1632–6.
131. Shivalkar B, Van de Heyning C, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1433–9.
132. Cloward TV, Walker JM, Farney RJ, Anderson JL. Left ventricular hypertrophy is a common echocardiographic abnormality in severe obstructive sleep apnea and reverses with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2003;124:594–601.
133. Usui K, Parker JD, Newton GE, et al. Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1170–5.
134. Dursunoglu D, Dursunoglu N, Evrengul H, et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function. *Eur Respir J* 2005; 26:283–8.
135. Mansfield D, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea, congestive heart failure and cardiovascular disease. *Heart Lung Circ* 2005;14:2-7.
136. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112:375–83.
137. Fung JW, Li TS, Choy DK, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422–9.
138. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:625-30.
139. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613-8.
140. Aboyans V, Lacroix P, Virot P, et al. Sleep apnoea syndrome and the extent of atherosclerotic lesions in middle-aged men with myocardial infarction. *Int Angiol* 1999;18:70–3.
141. Altın R, Ozdemir H, Mahmutyaziciog˘lu K, et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Ultrasound* 2005;33:80-6.
142. Schiel R, Beltschikow W, Rado˘n S, et al. Increased carotid intima-media thickness and associations with cardiovascular risk factors in obese and overweight children and adolescents. *Eur J Med Res* 2007;12:503-8.

143. Baguet JP, Hammer L, Levy P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128:3407–12.
144. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep* 2004;27:129–33.
145. Kaynak D, Göksan B, Kaynak H, et al. Is there a link between the severity of sleep –disordered breathing and atherosclerosis disease of the carotid arteries? *Eur J Neurol* 2003;10:487-93.
146. Saletu M, Sauter C, Lalouschek W, et al. Is excessive daytime sleepiness a predictor of carotid atherosclerosis in sleep apnea? *Atherosclerosis* 2008;196:810-6.
147. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol* 2004;3:333–42.
148. McArdle N, Riha RL, Vennelle M, et al. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 2003;34:2916-21.
149. Dziewas R, Ritter M, Kruger L, et al. C-reactive protein and fibrinogen in acute stroke patients with and without sleep apnea. *Cerebrovasc Dis* 2007;24:412-7.
150. Peled N, Kassirer M, Kramer MR, et al. Increased erythrocyte adhesiveness and aggregation in obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Res* 2008;121:631-6.
151. Çiftçi TU, Köktürk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28:87–91.
152. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, et al. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473–9.
153. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129–34.
154. Inoue K, Tokano H, Yoshikawa T. Interleukin-6, obstructive sleep apnea and obesity. *Chest* 2003;124:1621-2.
155. Saletu M, Nosiska D, Kapfhammer G, et al. Structural and serum surrogate markers of cerebrovascular disease in obstructive sleep apnea (OSA). Association of mild OSA with early atherosclerosis. *J Neurol* 2006;253:746–52.
156. Ursavaş A, Karadağ M, Rodoplu E, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2007;74:525-32.
157. Sanders MH, Givelber R. Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep. *Sleep Med* 2003;4:349-50.
158. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2007;8:12-7.

159. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep Med* 2008;9:149-56.
160. Alam I, Lewis K, Stephens JW, Baxter JN. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007;8:119-27.
161. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999;282; 2131-5.
162. Saraç F, Özgen GA, Yilmaz C, Tüzün M. Cardiovascular risk factors in obese women and their first-degree relatives. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7: 371-7.
163. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4510-5.
164. Reishtein JL, Pack AI, Maislin G, et al. Sleepiness and relationships in obstructive sleep apnea. *Issue Mental Health Nurs* 2006;27:319-30.
165. Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, et al. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472-7.
166. Green D, Foiles N, Chan C, Schreiner PJ, Liu K. Elevated fibrinogen levels and subsequent subclinical atherosclerosis: the CARDIA Study. *Atherosclerosis* 2009;202:623-31.
167. Danes J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005;294:1799-809.
168. Meade TW. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: yes. *J Thromb Haemost* 2005;3:632-4.
169. Rudnicka AR, Mt-Isa S, Meade TW. Associations of plasma fibrinogen and factor VII clotting activity with coronary heart disease and stroke: prospective cohort study from the screening phase of the Thrombosis Prevention Trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2006,4:2405-10.
170. Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Fibrinogen, stroke and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2018-20.
171. Rosito GBA, Tofler GH. Hemostatic factors as triggers of cardiovascular events. *Cardiol Clin* 1996;14:239-50.
172. Koenig W. Hemostatic risk factors for cardiovascular diseases. *Eur Heart J* 1998;19:39-43.
173. Dimsdale JE, Coy T, Ziegler MG et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. *Sleep* 1995;18:377-81.
174. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea

- and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure: a preliminary investigation. *Chest* 1995;108:625–30.
175. Eisensehr I, Noachtar EB, Korbett S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998;51:188–95.
 176. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2039–42.
 177. Ra^ongemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleeurup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995;18:188–94.
 178. Shitrit D, Peled N, Shitrit AB, et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005;94:544-7.
 179. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1996;106:1018–20.
 180. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000;22:21–27.
 181. Chin K, Ohi M, Kita H, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1972–6.
 182. Reinhart WH, Oswald J, Walter R, Kuhn M. Blood viscosity and platelet function in patients with obstructive sleep apnea syndrome treated with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002;27:201-7.
 183. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J* 2004;24:790-7.
 184. Mattiasson I, Lindgarde F. The effect of psychosocial stress and risk factors for ischaemic heart disease on the plasma fibrinogen concentration. *J Intern Med* 1993;234:45–51.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim esnasında asistanı olmaktan kıvanç duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. Nihat ÖZYARDIMCI'ya, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. R. Oktay GÖZÜ'ye, akademik bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, çalışkanlığı yücelten tutumlarını ve desteklerini daima hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Ercüment EGE, Prof.Dr.Mehmet KARADAĞ, Prof.Dr. Esra UZASLAN, Doç Dr. Dane EDİGER'e, tezimin hazırlanmasındaki katkıları ve sınırsız desteği için hocam Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ'a teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bilgilerinden faydalandığım Uzm. Dr. Funda Coşkun'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ve yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma, bütün Göğüs Hastalıkları hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Annem, babam, kardeşim ve tüm sevdiklerime hep yanımda oldukları ve sevgileri için çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

22.10.1977'de Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa Atatürk İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Bursa Kız Lisesi'nde 1994 yılında tamamladım. 2001 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 5 Kasım 2003 tarihinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilimdalında araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.