



**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA GÜNDÜZ AŞIRI  
UYKULULUK HALİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

**Hakan ÇELİKHİSAR<sup>1</sup>, Gülay DAŞDEMİR İLKHAN<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Eşrefpaşa Hastanesi, İzmir, Sorumlu Yazar, hcelikhisar@gmail.com*

*<sup>2</sup>Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul, gulaydasdemir@gmail.com*

**ÖZET**

Bu çalışmanın amacı, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) olan hastalarda aşırı gündüz uykululuk halini karakterize ederek klinik ve polisomnografik değişkenlerle ilişkisini belirlemektir. Apne hipopne indeksi 5 ve üzeri olan OUAS'lı hastalar (n = 143) çalışmaya dahil edilmiş olup, OUAS'lı hastalardan Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ)  $\geq 10$  olanlar gündüz aşırı uykululuğu pozitif kabul edilmiştir (n:73). EUÖ  $<10$  olanlar gündüz aşırı uykululuğu negatif kabul edilmiştir. (n:70). EUÖ pozitif hastalar, EUÖ negatif hastalar ile karşılaştırıldığında; belirgin şekilde daha yüksek apne hipopne indeksi, gece daha düşük ortalama oksijen satürasyonu ve daha düşük ortalama desatürasyon indeksi gösterdi. EUÖ pozitif hastalarda solunumsal uyarılma indeksi ve ortalama apne süresi daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. OUAS'lılarda solunumsal uyarılma indeksi, apne hipopne indeksi, ortalama apne süresi ve gece oksijen satürasyonundaki düşmeler GAUH'ni belirlemede önemli rol oynayabilirler.

**Anahtar kelimeler:** Gündüz Aşırı Uykululuk Hali, Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Polisomnografi



**FACTORS INFLUENCING EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS in PATIENTS with  
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME**

**ABSTRACT**

The aim of this study is to investigate the relationship between clinical and polysomnographic variables by characterizing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). OSAS patients with apnea hypopnea index 5 and above (n = 143) are included in the study. Epworth Sleepiness Scale (EAP)  $\geq 10$  patients with OSAS are considered to be positive for daytime sleepiness (n: 73). Those with EEI  $<10$  are considered negative in daytime excessive sleepiness (n: 70). When compared with the Epworth Sleepiness Scala (ESS) negative patients; significantly higher apnea hypopnea index, lower mean oxygen saturation at night, and lower mean desaturation index. Respiratory arousal index and mean apnea duration were higher in ESS positive patients. The respiratory arousal index, apnea hypopnea index, mean apnea duration and night oxygen saturation decrease in OSAS patients may play an important role in determining excessive-daytime sleepiness.

**Key words:** Excessive Daytime Sleepiness, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, polysomnography



## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apnesi (OUAS), solunum çabası ile uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan, kısmi (hipopneler) veya komple (apne) tıkanıklığı ile karakterize, genellikle bozulan gaz değişimine, değişken derecelerde hipoksi ve hiperkapniye neden olan uyku ile ilgili bir solunum bozukluğudur (1, 2). OUAS için gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH), ICSD-3 tanı ölçütlerine olası bir klinik özellik olarak dâhil edilen sık bildirilen bir semptomdur, ancak önemli sayıda OUAS hastası bu semptomu rapor etmemektedir. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) pozitif hastalarda, yaşam kalitesinde ve işyeri verimliliğinde azalma aynı zamanda işle ilgili yaralanma riskinde artış vardır (3, 4).

GAUH, önemli bir halk sağlığı problemi olarak yer almaktadır ve yaklaşık prevalansının %18 olduğu tahmin edilmektedir (5). OUAS prevalansı erkeklerde %13, kadınlarda %6 civarındadır (6). Yakın zamanda yapılan geniş popülasyon temelli bir çalışmada OUAS; apne hipopne indeksi (AHİ)  $\geq 5$  ve EUÖ  $\geq 10$  iken, erkeklerde % 4-6 ve kadınlarda % 2-4 bulunmuştur (7). OUAS için puanlama kriterleri yalnızca AHİ tarafından tanımlandığında OUAS prevalansı birkaç kat daha yüksektir, bu da büyük oranda OUAS'ının GAUH'den şikâyet etmediğini göstermektedir (8-10). Klinik ortamda, en sık rastlanan GAUH nedenlerinden ikisi, obstrüktif uyku apnesi ve periyodik bacak hareket bozukluğudur (11). Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (AASM), GAUH'ni günün belli başlı uyanıklık dönemlerinde uyanıklığın sürdürülememesi, uykunun istemeden veya uygunsuz zamanlarda neredeyse en az 3 ay boyunca gerçekleşmesi olarak tanımlamaktadır (12). OUAS ve GAUH arasındaki ilişki, bir dizi faktörden etkilenmiş gibi gözükmemekte ve uykululuk duyarlılığında bireyler arası önemli değişkenliğin olduğu görülmektedir. OUAS ve periyodik bacak hareket bozukluğunun GAUH'a neden olan olası mekanizmaları, aralıklı gece hipoksemisi, uyku bölünmesi ve otonomik düzensizliği araştırmaya devam eden çalışmalar sürmekte ve tartışmalar da devam etmektedir.



Yorgunluk ve uykululuk kavramları içiçe gibi görünse de yorgunluk uykululuktan farklıdır; uykululuk tipik olarak hareketsizlik hali sırasında ortaya çıkar, yorgunluk ise zihinsel uyanıklığı etkilemeden fiziksel aktiviteleri sınırlar. Yine de, hastalar sık sık bu terimleri duygu durumlarını tanımlamak için birbirlerinin yerine kullanırlar. EUÖ, bireysel davranış uykululuklarını değerlendiren ve bireysel davranışları ölçen bir anketi temel alan en yaygın kullanılan klinik araçtır (13). Basit, ucuz ve geniş uygulama alanına sahiptir ancak subjektiftir. Objektif araçlar, merkezi sinir sistemi kaynaklı şüpheli narkolepsi durumunu tanımlamak için Çoklu Uyku Gecikme Testi (MSLT) veya tedavi sonucunu değerlendirmek için Uyanıklık Sürdürme Testi (MWT) ile değerlendirilmektedir. MSLT ve MWT, EUÖ için iyi belirlenmiş objektif yöntemlerdir, ancak GAUH'de uyku ile ilişkili solunum bozukluğunun değerlendirilmesinde zahmetli ve klinik pratikte kullanımları sınırlıdır (13).

Çeşitli tıbbi durumlar uykululuk durumuna katkıda bulunabilir veya taklit edebilir; dikkate alınması gereken olası patolojilerden bazıları depresyon, hipotiroidi, demir eksikliği ve D vitamini eksikliğidir. Reçeteli ve reçetesiz yatıştırıcı veya uyarıcı maddelerin kullanımının belirlenmesi de önemlidir. Klinisyenler, hastalarını gündüz uykululuk riski altında bırakan faktörlerin farkında olmalıdır; çünkü bu durum tıbbi açıdan yasal etkileri olan ve potansiyel olarak tehlikeli bir semptomdur. Tedavi seçeneği altta yatan nedenlere hitap etmeli ve iyi bir uyku hijyeni sağlayarak uyku miktarını ve uyku kalitesini arttırmalıdır. OUAS'a bağlı gündüz aşırı uykululuk hali, sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisi alan hastaların % 90'ından fazlasında iyileştirilebilir (12).

Bu çalışmanın amacı, obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) tanılı hasta grubunda aşırı gündüz uykululuğunu (GAUH) karakterize etmek ve klinik ve polisomnografik değişkenlerle ilişkisini araştırmaktır. OUAS'lı hastalardan gündüz aşırı uykululuk tarifleyenlerin ve OUAS'lı olup gündüz aşırı uykululuk tariflemeyenlerin, demografik ve polisomnografik parametrelerinden istatistiksel



olarak anlamlı olanlar saptanmak istenmiştir. GAUH'un engellenmesi, bireyin sağlığı kadar, toplum sağlığı ve ekonomisi için de önemli olduğundan patogenezinin ve etiolojisinin aydınlatılması önem arz etmektedir.

## YÖNTEM ve GEREÇ

Çalışmamız retrospektif olarak planlandı. Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Eşrefpaşa Belediye Hastanesi Uyku Laboratuvarına başvuran hastalardan, apne hipopne indeksi  $\geq 5$  olanlar çalışmaya alındı. Polisomnografi (PSG) kaydının ardından Epworth uykululuk Ölçütü (EUÖ) verileri toplanan hastalardan,  $EU\ddot{O} \geq 10$  ise gündüz aşırı uykululuk pozitif,  $EU\ddot{O} < 10$  olan hastalar ise gündüz aşırı uykululuk negatif olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya 113'ü (% 79) erkek, 30'u kadın (%21) 143 hasta dâhil edildi. OUAS dışı solunum ilişkili uyku bozukluğu olanlar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kronik karaciğer hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, majör psikiyatrik bozukluk, hipnotik veya antidepresan ilaç alımı olanlar çalışmaya dâhil edilmedi. HT, DM, koroner arter hastalığı ve hiperlipidemisi olanlar çalışmaya dâhil edildi.

**Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ);** Tüm hastalarda, EUÖ'nin onaylanmış Türk versiyonu kullanıldı (9). EUÖ, gündüz uykululuğunun genel seviyesini ölçmek için tasarlanmış, kendi kendine uygulanan bir ankettir. Hastalar günlük yaşamda sık karşılaşılan sekiz farklı durumda uykuya dalma ihtimallerini 0-3 arasında derecelendirir. Toplam EUÖ skoru 0 ile 24 arasında değişmektedir; yüksek puanlar subjektif uyku hali olduğunu gösterir. 0-9 arası puanlar normal kabul edilirken, 10-24 arası puanlar aşırı uykululuk anlamına gelir.

**İstatistik Analiz:** Verilerin analizleri Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc. Chicago IL), sürüm 22 ile yapıldı ve ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Gruplar



arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında  $X^2$  testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student T test kullanıldı. P değerleri  $<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma Ocak 2015 ile Aralık 2017 tarihleri arasında yaşları 32 ile 54 arasında değişmekte olan, 113'ü (% 79) erkek, 30'u kadın (%21) 143 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları ortalaması  $42,2\pm5,5$ 'tir. Vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları  $32,4\pm3,7$  'dir. Hastaların 33'ünün (%23,1) sistemik hastalığı varken, 110'unun (%76,9) sistemik hastalığı yoktu. Hastaların 43 'ü (% 30.1) hiç sigara içmemişken, 24'ü (%16,8) içip bırakmıştı, 76'sı (%53,1) halen sigara içiyordu. Hastalık ağırlığı açısından 39'u (%27,3) hafif, 52'si (%36,4) orta, 52' si ( %36,4) ağır obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) grubundaydı.

Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ) sonucuna göre 143 UOAS'lı hastadan 70'inin (%49) EUÖ skoru $<10$  iken, 73'ünün (%51) EUÖ skoru  $\geq 10$  idi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri

|                              |                      |
|------------------------------|----------------------|
| Yaş (yıl) (ort±sd) (min-max) | 42,2±5,5 (32-54)     |
| Cinsiyet (n,%)               |                      |
| Erkek                        | 113 %79,0            |
| Kadın                        | 30 %21,0             |
| VKİ*(ort±sd) (min-max)       | 32,4±3,7 (23,1-41,0) |
| Sistemik hastalık (n,%)      |                      |
| Var                          | 33 %23,1             |
| Yok                          | 110 %76,9            |
| Sigara içiciliği(n,%)        |                      |
| Hiç içmemiş                  | 43 %30,1             |
| Bırakmış                     | 24 %16,8             |
| Halen içen                   | 76 %53,1             |
| OUAS grup(n,%)               |                      |
| Hafif                        | 39 %27,3             |
| Orta                         | 52 %36,4             |
| Ağır                         | 52 %36,4             |
| Epworth grup(n,%)            |                      |
| Epworth (-)                  | 70 %49,0             |



Epworth (+)

73 %51,0

\*VKİ: *Vücut Kitle İndeksi*

EUÖ skorunun pozitif ve negatiflik durumuna göre hastaların temel demografik ve polisomnografik özellikleri karşılaştırıldığında, yaş, cinsiyet dağılımı, VKİ, sigara içiciliği, ek sistemik hastalık, her iki grupta da benzerdi ve istatistiksel olarak fark yoktu ( $p > 0,005$ ). Hafıza zayıflığı açısından EUÖ pozitif grup ile negatif grup kıyaslandığında EUÖ pozitif grup istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. EUÖ pozitif hastalar, belirgin bir şekilde daha yüksek apne hipopne (AHİ), gece daha düşük ortalama oksijen satürasyonu ve daha düşük ortalama desatürasyon indeksi (ODİ) gösterdi ( $p < 0,005$ ).

Supin AHİ, Nonsupin AHİ, Rem AHİ, NREM AHİ; EUÖ pozitif hastalarda daha yüksekti ( $p < 0,005$ ). EUÖ pozitif hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte minimum oksijen satürasyonu daha düşüktü. Yine EUÖ pozitif hastalarda solunumsal uyarılma indeksi (ARİ) ve ortalama apne süresi daha yüksekti ( $p < 0,005$ ). Ortalama hipopne süresi istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte EUÖ pozitif grupta daha yüksekti. Uyku latansı, Rem latansı, uyku etkinliği, toplam uyku süresi, REM, NREM1, NREM2, NREM3 süreleri arasında EUÖ pozitif olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p < 0,005$ ).

**Tablo 2.** Epworth gruplarına göre demografik ve kognitif verilerin karşılaştırılması

|                   | Epworth (-)<br>N=70 | Epworth (+)<br>N=73 | P değeri |
|-------------------|---------------------|---------------------|----------|
| Yaş               | 42,3±6,2            | 42,2±4,8            | 0,909    |
| Cinsiyet          |                     |                     | 0,342    |
| Erkek             | 53 %75,7            | 60 %82,2            |          |
| Kadın             | 17 %24,3            | 13 %17,8            |          |
| VKİ*              | 31,8±3,6            | 33,0±3,8            | 0,046    |
| Sistemik hastalık |                     |                     | 0,392    |
| Var               | 14 %20,0            | 19 %26,0            |          |
| Yok               | 56 %80,0            | 54 %74,0            |          |



|                  |          |          |        |
|------------------|----------|----------|--------|
| Sigara içiciliği |          |          | 0,203  |
| Hiç içmemiş      | 24 %34,3 | 19 %26,0 |        |
| Bırakmış         | 8 %11,4  | 16 %21,9 |        |
| Halen içen       | 38 %54,3 | 38 %52,1 |        |
| Hafıza zayıflığı | 28 %35,8 | 50 %64,1 | <0,001 |

\*VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Epworth gruplarına göre klinik özelliklerin karşılaştırılması

|                             | Epworth (-)<br>N=70 | Epworth (+)<br>N=73 | P değeri |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| OUAS* grup                  |                     |                     | <0,001   |
| Hafif                       | 31 %44,3            | 8 %11,0             |          |
| Orta                        | 31 %44,3            | 21 %28,8            |          |
| Ağır                        | 8 %11,4             | 44 %60,3            |          |
| AHİ**                       | 17,6±10,3           | 40,7±23,8           | <0,001   |
| Supin AHİ                   | 37,6±24,2           | 60,7±27,2           | <0,001   |
| Nonsupin AHİ                | 12,5±20,8           | 26,9±26,8           | <0,001   |
| REM AHİ                     | 28,8±22,4           | 46,0±25,7           | <0,001   |
| NREM AHİ                    | 15,4±11,5           | 39,0±25,4           | <0,001   |
| ARİ***                      | 14,7±6,5            | 27,7±6,3            | <0,001   |
| ODİ****                     | 14,1±9,4            | 34,5±21,6           | <0,001   |
| Ortalama O <sub>2</sub> SAT | 94,4±1,2            | 93,2±2,5            | <0,001   |
| Minimum O <sub>2</sub> SAT  | 83,7±6,7            | 79,8±9,4            | 0,005    |
| Ortalama apne               | 16,3±4,6            | 20,1±7,1            | <0,001   |
| Ortalama hipopne            | 20,6±4,5            | 24,2±15,5           | 0,060    |
| Uyku latansı                | 10,7±8,7            | 9,7±9,2             | 0,494    |
| REM latansı                 | 128,4±61,2          | 133,6±74,6          | 0,651    |
| Uyku etkinliği              | 100,8±96,0          | 115,8±147,0         | 0,470    |
| Toplam Uyku süresi          | 429,1±34,6          | 433,4±36,6          | 0,474    |
| REM*****%                   | 22,3±31,1           | 18,1±8,7            | 0,274    |
| NREM*****1 %                | 8,2±5,1             | 7,1±4,8             | 0,181    |
| NREM2 %                     | 54,6±12,1           | 56,2±12,7           | 0,443    |
| NREM3 %                     | 19,6±9,4            | 19,2±9,1            | 0,799    |

\*OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, \*\*AHİ: Apne hipopne indeksi, \*\*\*ARİ: Solunumsal uyarılma indeksi, \*\*\*\*ODİ: Ortalama desatürasyon indeksi, \*\*\*\*\*REM: Rapid eye movement, \*\*\*\*\*NREM: Non-rapid eye movement.

Ek olarak çoklu regresyon analizine göre, hastanın hafif OUAS'a göre orta OUAS'lı olması, orta OUAS'a göre ağır OUAS'lı olması, supin ve non supin AHİ değerleri, ARİ değeri, ortalama ve minimum O<sub>2</sub> satürasyon değerleri ve ortalama apne süresi uykululuk durumunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı klinik özellikler olarak bulunmuştur (p<0.005) (Tablo 4).



**Tablo 4.** Uykululuk durumu için belirlenen faktörlerin çoklu regresyon analizi

|   | OR(Odds Ratio) | %95 CI<br>(Confidence interval) | p değeri |
|---|----------------|---------------------------------|----------|
| <b>OUAS* orta-hafif OUAS'a göre</b>       | 149,506        | 1,626-13746,597                 | 0,030    |
| <b>OUAS ağır -orta OUAS'a göre</b>        | 27,014         | 1,413-516,262                   | 0,029    |
| <b>AHİ**</b>                              | 1,292          | 0,735-2,274                     | 0,374    |
| <b>Supin AHİ</b>                          | 0,944          | 0,898-0,993                     | 0,026    |
| <b>Nonsupin AHİ</b>                       | 0,880          | 0,785-0,986                     | 0,028    |
| <b>REM*** AHİ</b>                         | 1,038          | 0,931-1,158                     | 0,500    |
| <b>NREM**** AHİ</b>                       | 0,935          | 0,631-1,454                     | 0,767    |
| <b>ARİ*****</b>                           | 1,705          | 1,371-2,121                     | <0,001   |
| <b>ODİ*****</b>                           | 1,106          | 0,866-1,413                     | 0,420    |
| <b>Ortalama O<sub>2</sub> Satürasyonu</b> | 0,332          | 0,153-0,723                     | 0,005    |
| <b>Minimum O<sub>2</sub> Satürasyonu</b>  | 1,265          | 1,028-1,556                     | 0,026    |
| <b>Ortalama apne süresi</b>               | 1,268          | 1,040-1,545                     | 0,019    |

\*OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu, \*\*AHİ: Apne hipopne indeksi, \*\*\*REM: Rapid eye movement, \*\*\*\*NREM: Non-rapid eye movement, \*\*\*\*\*ARİ: Solunumsal uyarılma indeksi, \*\*\*\*\*ODİ: Ortalama desatürasyon indeksi.

Yine Tablo 4'de görüldüğü gibi çoklu regresyon analizine göre Total AHİ değeri, REM AHİ değeri ve NREM AHİ değerlerinin gündüz aşırı uykululuğunu saptamada istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmektedir. Bu durum uyku evrelerinden ve mimarisinden çok uyku pozisyonları ile aşırı uykululuk hali arasında ilişki olabileceğini istatistiksel olarak düşündürmektedir.

## TARTIŞMA

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)'ın teşhisinde ana semptomatik kriterlerden biri gündüz uykululuk düzeyidir. Epworth uykululuk ölçeği (EUÖ), değerlendirmesi OUAS için gündüz aşırı uykululuğunun belirlenmesinde en sık kullanılan araç olmuştur (13, 14). OUAS hastalarında oluşan gündüz aşırı uyku hali (GAUH)'nin patogenezi halen tartışmalı ve belirsizdir.

Yapılan çalışmalar, gece hipoksemi ve otonom uyarılmanın gündüz aşırı uykululuğunun gelişiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir. OUAS'lı Çinli hastalar arasında yapılan bir araştırma, oksijen desatürasyon indeksi ve apne hipopne indeksi (AHİ)'nin, EUÖ skorunun en güçlü belirleyicisi olduğunu göstermiştir (15, 16). Biz de çalışmamızda benzer şekilde gece ortalama



oksijen satürasyonu, ortalama desatürasyon indeksi (ODİ) ve AHİ ile GAUH arasında pozitif korelasyon olduğunu saptadık. GAUH patogenezinde çok çeşitli mekanizmaların etkili olduğu düşünülmektedir. Kemirgen modelleri, kronik aralıklı hipokseminin, uyanıklık düzenlemesinde yer alan beyin bölgelerinde oksidatif hasara neden olan zararlı enzim seviyelerini arttırdığını göstermektedir (17, 18). Benzer şekilde çalışmamızda EUÖ pozitif hastalarda, EUÖ negatiflere göre oksidatif stresi tetikleyen hipoksemiye yol açan, ortalama oksijen satürasyonu ve ODİ düşüklüğü vardı ( $p < 0.001$ ). EUÖ negatif ve EUÖ pozitif grubundaki ortalama AHİ, araştırmamızda sırasıyla  $17,6 \pm 10,3$  ve  $40,7 \pm 23,8$  olup EUÖ pozitif grupta anlamlı düzeyde yüksekti ( $p < 0.001$ ). OUAS'lı hastalarda EUÖ pozitif olanların sayısı OUAS şiddeti ile paralel artış gösteriyordu ve anlamlıydı ( $p < 0,001$ ).

Uyku evreleri açısından GAUH değerlendirildiğinde çalışmamızda N1, N2, N3 ve REM uyku süreleri arasında anlamlı bir fark yoktu ( sırasıyla  $p:0,181$ ;  $p:0,443$ ;  $p:0,799$ ;  $p: 0,274$  ). Mediano ve arkadaşlarının yaptığı benzer çalışmada N1, N2 ve N3 yüzdesinde gruplar arasında fark görülmemiştir ancak Seveide ve ark. EUÖ pozitif grubunda N3'de, EUÖ negatif olanlara göre bir artış olduğunu bildirmişlerdir (19). Bizim çalışmamızda da Mediano ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu olarak tüm uyku evrelerinde (N1, N2, N3, REM) gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (14).

Obezite OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Semptomatik OUAS geliştirme riskini, genel orta yaşlı yetişkin popülasyonda yaklaşık 10 kat artırır (19). Hastalarımızın tümünde vücut kitle indeksi (VKİ) $>30$  idi ve bizim çalışmamızda da benzer çalışmalarda tespit edildiği gibi VKİ ile GAUH arasında pozitif korelasyon mevcuttu. Bu sonuçlar, OUAS hastalarında VKİ ile GAUH arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Ancak bizim çalışmamızda gruplar arasında VKİ'de fark olsa da diğer çalışmalardaki kadar belirgin değildi. Genel olarak EUÖ pozitif grupta VKİ daha yüksek saptansa



da, benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında değerler birbirine yakındı. Çalışmamızda iki grup arasında VKİ farkının az olmasının şu şekilde açıklanabileceği düşüncesindeyiz. EUÖ pozitif hasta grubunun genç erişkin hastalarla gerçekleştirilmiş olması önemli bir fark olarak dikkat çekicidir. Benzer çalışmalarla karşılaştırıldığında yaşları itibarıyla kompanzasyon mekanizmaları ve rezervlerinin daha iyi olması ve ileri yaş grubuna göre daha kısa süreli OUAS geçmişleri olması ve buna bağlı hastalık maruziyetlerinin de nispeten kısa olması ile açıklanabileceğini düşündük. Elbette genetik faktörler ve henüz yeterince aydınlatılmamış bazı fizyopatolojik mekanizmalar da rol alabilir.

Çalışmamızda uyarılma indeksi için ortalama değerlerin dağılımı EUÖ pozitif ve EUÖ negatif hastalar için sırasıyla ( $27,7 \pm 6,3$ 'e  $14,7 \pm 6,5$ ) idi. Bu değerler her iki grup arasındaki AHİ değerlerine ( $40,7 \pm 23,8$ 'e  $17,6 \pm 10,3$ ) benzerdi. Yapılan benzer çalışmalarda ARİ sonucuyla ilgili farklılıklar olsa da Sun ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EUÖ pozitif olanlar negatif olanlarla karşılaştırıldığında çalışmamızla benzer olarak, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulmuşlardır (20). Bu iki grup arasındaki uyarılma indeksindeki farkın, temel olarak AHİ'deki farka atfedilebileceğini düşündük. Her ne kadar mikroarousalların apneyi sonlandırmak için gerekli olup olmadığı hala tartışılabilir olsa da yüksek oranda tekrarlayan uyarılma uykunun sürekliliğini bozuyor gibi görünmektedir (21). Apne hipopne, hipoksemi ve uyku bölünmesi, OUAS için ana patolojik sorunlar olarak kabul edilir (6,8). GAUH hastalarında uyarılma indeksindeki artış, parçalanmış uykuyu yansıtan tek parametre olarak değerlendirilmiş olup bölünmüş uykunun EUÖ pozitif hastalarda, EUÖ negatif hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir ( $p < 0,001$ ). Bu nedenle, mevcut sonuçlar artmış uyarılmanın GAUH'nin uykunun parçalanması ile bağlantısında önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir.

OUAS mutliorgan sistemlerini olumsuz yönde etkileyerek; hafıza, düşünme, algı vb. bilişsel işlevleri bozar (6). Her ne kadar bu çalışmada hafıza, dikkat ve öğrenme kabiliyeti gibi nörobilişsel



fonksiyonların nicel bir analizini yapmamamıza rağmen, hafızası zayıf olan hastaların yüzdesi OUAS hastalarında (% 64,1;  $p<0,001$ ) daha yüksek ve aynı şekilde EUÖ pozitif hastalarda negatif olanlara göre hafıza zayıflığı yakınmasının anlamlı fazla olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ).

Çalışmamızda OUAS'lı GAUH olan hastaların polisomnografik parametreleri arasında REM ve NREM (N1, N2, N3) uyku evrelerinin sürelerindeki değişikliğin EUÖ pozitif ve negatif olanlarda anlamlı fark olmadığını ancak hem REM AHİ'si ve NREM AHİ'sinin GAUH üzerine anlamlı etkisi olduğunu saptadık ( $p<0,001$ ). Bu durum uyku evrelerinin süresinden çok, uykudaki solunum olaylarının önemli olduğunu düşündürdü. Hayvan çalışmalarının gösterdiği gibi aralıklı hipoksemi; gece uykusu ve GAUH arasındaki değişikliklere aracılık etmede rol oynayabilecek çok çeşitli anormal beyin biyokimyasal değişikliklerine yol açabilir (21). Epigenetik olarak, spesifik genlerin DNA metilasyon düzenindeki değişiklikler, OUAS'lı kişilerde GAUH ile ilişkili olabilir (22). İleri sürülen bir başka mekanizma da, uyarılmaların kardiyak otonomik düzensizliğine yol açarak GAUH'ne neden olabileceğidir (23).

Sonuç olarak mevcut çalışmalar ışığında uyarılma indeksi, apne hipopne olaylarının şiddeti ve gece oksijen satürasyonundaki düşmeler GAUH'ni belirlemede önemli rol oynayabilirler.

Bulgularımız, diğer çalışmalarda saptandığı gibi, gece hipoksemisinin OUAS'lı hastalarda gündüz uykululuk patogenezinde katkıda bulunan önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (24). Diğer yandan GAUH olan hastalar, anlamlı derecede yüksek uyarılma indeksi sergilediler, böylece artan uyku parçalanma seviyesinin, GAUH oluşumunda rol oynayan önemli bir diğer parametre olarak karşımıza çıktığını söyleyebiliriz.

OUAS, genellikle AHİ değerine dayanarak teşhis edilir. Halen, uyku apnesinin ciddiyeti için yeni endeksler bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Muraja ve arkadaşlarının yapmış olduğu



çalışmada apne ve hipopne sayılarının toplamından ibaret AHİ değerine alternatif apne ve hipopne sürelerinin toplamıyla ortalama desatürasyon düzeyi çarpımı sonucu elde edilen yeni bir indekse dikkat çekmektedir (25). Bizim çalışmamızda da apne süresi, EUÖ pozitiflerde negatiflere göre GAUH'ni etkileyen bir parametre olarak istatistiksel anlamlı bulunmuştur (sırasıyla  $16,3 \pm 4,6$ ;  $20,1 \pm 7,1$ ;  $p < 0,001$ ). Ancak çalışmamızda hipopne süresi ile GAUH arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmemiştir ( $p < 0,06$ ). Apne süresi uzadıkça uykuda uyarılma ile uyanma-uyanayazma ihtimalini arttırdığı gibi hipoksemiye de arttırarak uyku bütünlüğü ile beraber uyku kalitesini de bozmaktadır. Benzer şekilde çalışmamızda ortalama oksijen satürasyonu ve minimum oksijen satürasyonu değerleri de GAUH için anlamlı parametreler olarak bulunmuştur (sırasıyla  $p < 0,001$ ;  $p < 0,005$ ). Çalışmamızda GAUH üzerine etkili parametreler sorgulanmıştır. Bu bize günümüzde subjektif anketlerle sorgulanan GAUH tespiti için objektif olarak kullanılabilircek polisomnografik parametrelerin esas alınarak hesaplanacağı GAUH indeksi oluşturma imkânı sağlayabilir.

Ek olarak çoklu regresyon analizine göre, hastanın hafif OUAS'a göre orta OUAS'lı olması, orta OUAS'a göre ağır OUAS'lı olması, supin ve non-supin AHİ değerleri, ARİ değeri, ortalama ve minimum O<sub>2</sub> satürasyon değerleri ve ortalama apne süresi uykululuk durumunu öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı klinik özellikler olarak bulunmuştur ( $p < 0,005$ ).

Düşüncemiz genetik risk değerlendirmesi yapılması, yeni biyobelirteçlerin bulunması, hastanın spesifik patolojisinin belirlenmesi GAUH'nin sosyal, ekonomik ve sağlık üzerine olumsuz etkilerinin önlenmesine katkı sağlayacaktır. Bunun için konuyla ilgili destekleyici çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Sateia MJJC. International classification of sleep disorders. 2014;146(5):1387-94.



2. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TMJS. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. 2004;27(3):453-8.
3. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E, et al. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. 2014;18(1):61-73.
4. Mulgrew A, Ryan C, Fleetham J, Cheema R, Fox N, Koehoorn M, et al. The impact of obstructive sleep apnea and daytime sleepiness on work limitation. 2007;9(1):42-53.
5. Garbarino S, Scoditti E, Lanteri P, Conte L, Magnavita N, Toraldo DMJFin. Obstructive sleep apnea with or without excessive daytime sleepiness: clinical and experimental data-driven phenotyping. 2018;9:505.
6. Zhou J, Camacho M, Tang X, Kushida CAJSm. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. 2016;23:99-108.
7. Prasad B, Steffen AD, Van Dongen HP, Pack FM, Strakovsky I, Staley B, et al. Determinants of sleepiness in obstructive sleep apnea. 2018;41(2):zsx199.
8. Littner MR, Kushida C, Wise M, G. Davila D, Morgenthaler T, Lee-Chiong T, et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. 2005;28(1):113-21.
9. Johns MWJs. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. 1991;14(6):540-5.
10. Al-Abri MA, Al-Adawi S, Al-Abri I, Al-Abri F, Dorvlo A, Wesonga R, et al. Daytime sleepiness among young adult Omani car drivers. 2018;18(2):e143.
11. Lanza A, Mariani S, Sommariva M, Campana C, Rubino A, Nichelatti M, et al. Continuous positive airway pressure treatment with nasal pillows in obstructive sleep apnea: long-term effectiveness and adherence. 2018;41:94-9.



12. Patel S, Kon SS, Nolan CM, Barker RE, Simonds AK, Morrell MJ, et al. The Epworth Sleepiness Scale: minimum clinically important difference in obstructive sleep apnea. 2018;197(7):961-3.
13. Thorarinsdottir EH, Bjornsdottir E, Benediktsdottir B, Janson C, Gislason T, Aspelund T, et al. Definition of excessive daytime sleepiness in the general population: Feeling sleepy relates better to sleep-related symptoms and quality of life than the Epworth Sleepiness Scale score. Results from an epidemiological study. 2019:e12852.
14. Ramar K, Olson EJ. Management of common sleep disorders. American family physician. 2013;88(4):231-8.
15. Chen R, Xiong KP, Lian YX, Huang JY, Zhao MY, Li JX, et al. Daytime sleepiness and its determining factors in Chinese obstructive sleep apnea patients. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. 2011;15(1):129-35.
16. Castiglioni P, Lombardi C, Di Rienzo M, Lugaresi E, Montagna P, Cortelli P, et al. What are the causes of excessive daytime sleepiness in patients with sleep-disordered breathing? The European respiratory journal. 2008;32(2):526-7.
17. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. A major, medicine cc. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. 2002;165(9):1217-39.
18. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu Y-J, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. 2004;27(2):194-201.
19. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. 2013;62(7):610-6.
20. Sun Y, Ning Y, Huang L, Lei F, Li Z, Zhou G, et al. Polysomnographic characteristics of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea syndrome. 2012;16(2):375-81.



21. Swanson LM, Arnedt JT, Rosekind MR, Belenky G, Balkin TJ, Drake C J. Sleep disorders and work performance: findings from the 2008 National Sleep Foundation Sleep in America poll. 2011;20(3):487-94.
22. Chen Y-C, Chen T-W, Su M-C, Chen C-J, Chen K-D, Liou C-W, et al. Whole genome DNA methylation analysis of obstructive sleep apnea: IL1R2, NPR2, AR, SP140 methylation and clinical phenotype. 2016;39(4):743-55.
23. Castiglioni P, Lombardi C, Cortelli P, Parati G. Why excessive sleepiness may persist in OSA patients receiving adequate CPAP treatment. 2012;39(1):226-7.
24. Bixler E, Vgontzas A, Lin H-M, Calhoun S, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. 2005;90(8):4510-5.
25. Muraja-Murro A, Nurkkala J, Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, Kokkarinen J, et al. Total duration of apnea and hypopnea events and average desaturation show significant variation in patients with a similar apnea–hypopnea index. 2012;36(8):393-8.