



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA OLASI ASPİRİN DİRENCİ

UZMANLIK TEZİ
UTKU OĞAN AKYILDIZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali AKYOL

AYDIN – 2009

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU HASTALARDA OLASI ASPİRİN DİRENCİ

UZMANLIK TEZİ
UTKU OĞAN AKYILDIZ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Ali AKYOL

AYDIN - 2009

Bu araştırma

Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından
(TPF 07028) desteklenmiştir.

Büyütlere, eęitenlere, öğretenlere, destekleyenlere...

Aileme,

Hocalarıma,

Dostlarıma...

Saygı ve şükranlarımla...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler	1
Tablo Dizini	2
Şekil Dizini	3
Simgeler ve Kısaltmalar	4
Ekler Dizini	5
Giriş ve Amaç	6
Genel Bilgiler	6
Tarihçe	6
Tanım	6
Epidemiyoloji	7
Patofizyoloji	7
OUAS Nedenleri	11
OUAS Tanısı	14
OUAS'ın Sonuçları	20
OUAS Tedavisi	26
Asetil Salisilik Asit Direnci ve Klinik Önemi	27
OUAS ve Asetil Salisilik Asit Direnci	33
Materyal ve Metot	33
Bulgular	35
Tartışma	38
Sonuç ve Öneriler	40
Özet	41
Summary	41
Kaynaklar	43
Ekler	54

TABLO DİZİNİ

Tablo: I. OUAS hastalarının idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri kontrol grubundan yüksek idi ($p=0,005$).

Tablo: II. İdrar 11-DHTBxB2 düzeyleri ile diğer değişkenler arasında ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo: III. HOPE çalışmasında idrar 11-DHTBxB2 düzeylerinin iskemik olaylar için riski

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil: 1. Üst hava yollarının açıklığının dengesi.

Şekil: 2. Taralı alan en sık üst hava yollarının daraldığı bölgeyi göstermektedir.

Şekil: 3. OUAS'ın mekanizması.

Şekil: 4. Mallampati sınıflaması.

Şekil: 5. Sagittal MRG görüntülemesinde normal ve OUAS hastasındaki üst havayolları patolojisi.

Şekil: 6. 5 dakikalık PSG epeğunda Obstrüktif Apneler izlenmektedir.

Şekil: 7. 5 dakikalık PSG epeğunda Obstrüktif Hipopneler izlenmektedir.

Şekil: 8. 3 dakikalık PSG epeğunda Santral Apne izlenmektedir.

Şekil: 9. 3 dakikalık PSG epeğunda Mikst tip Apneler (ok) izlenmektedir.

Şekil: 10. 5 dakikalık PSG epeğunda solunumsal olay sırasında gelişen bradikardi izlenmektedir.

Şekil: 11. OUAS'a bağı gelişebilecek inmenin olası nedenleri.

Şekil: 12. CPAP tedavisi prensibi.

Şekil: 13. Tromboksan oluşumu ve ASA'nın antiplatelet etkisi.

Şekil: 14. ASA direncinin olası mekanizmaları.

Şekil: 15. HOPE çalışmasında idrar 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi artışı ile vasküler olay riski belirgin artmaktadır.

Şekil: 16. OUAS hastaları ve kontrol grubu arasında Epworth uykululuk ölçeğı puanları anlamlı farklılık taşıyordu ($p=0,0001$)

Şekil: 17. OUAS hastaları ve kontrol grubu arasındaki idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AF	Atrial Fibrilasyon
AHI	Apne Hipopne İndeksi
ANP	Atrial Natriüretik Peptid
ASA	Asetil Salisilik Asit
COX	Siklooksigenaz
CPAP	Continouous Positive Airway Pressure (Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı)
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
GAU	Gündüz Aşırı Uykululuk
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone (Büyüme Hormonu Serbestleştirici Hormon)
IGF-1	İnsulin Growth Faktor-1 (İnsulin Büyüme Faktörü-1)
LDL	Low Density Lypoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)
NREM	Non Rapid Eye Movement (Hızlı Olmayan Göz Hareketi)
OUAS, OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Obstructive Sleep Apnea Syndrome
PSG	Polisomnografi
REM	Rapid Eye Movement
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
TXA2	Tromboksan A2
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
11-DHTBxB2	11-Dehidrotromboksan B2

EKLER DİZİNİ

Ek: 1. Epworth Uykululuk Ölçeği

GİRİŞ VE AMAÇ

OUAS toplumda sık görülen, ciddi mortalite ve morbiditeye neden olan bir hastalıktır. OUAS sonucunda ortaya çıkan kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar, gelişen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleridir. Günümüzde vasküler olaylar geçiren ya da geçirme riski olan olgulara birincil veya ikincil korunmada asetil salisilik asit, en sık kullanılan farmakolojik ajandır. Ancak bilinmektedir ki ASA kullanan hastalar da iskemik olaylarla karşı karşıya kalabilmektedirler. Bunun nedeninin gelişen ASA direnci olabileceği düşünülmektedir. Direncin gelişiminde birçok faktör rol oynamaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız, OUAS hastalarında olası ASA direncinin varlığını ortaya koymaktır. Saptanabilecek ASA direnci, OUAS hastalarında vasküler olayların gelişimini önlemek için kullanılacak tedaviyi değiştirebilecektir.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

OUAS tarihi, aslında insanın uykuya ilk daldığı andan itibaren başlamaktadır. Biliyoruz ki her uyuyan insan az veya çok apne ve/veya hipopne dönemlerine girmektedir. Milattan önce 3. yüzyılda bugünkü Karadeniz Bölgesi'nde yaşayan Dionysius'un uykusunda horladığı ve solunumunun durduğu, çevresindekilerin de onu iğne batırarak uyandırmak zorunda kaldıkları belirtilmektedir (1, 2, 3). Onsekizinci yüzyıla geldiğimizde ise OUAS ile özdeşleştirilmiş olan Charles Dickens'in "The Posthumous Papers of the Pickwick Club" kitabında yer alan Joe karakteri ile karşılaşırız. Joe, şişman, yüzü kızarıklık, horlaması çok gürültülü, hemen her yerde uyuyan ve anlaması biraz zayıf bir kişiliği temsil etmektedir. Joe tipik bir "Pickwick Sendromu" hastası idi.

OUAS ile ilgili ilk çalışmalar, Berger'in Elektroensefalografiyi bulması ile başlayabilmiştir. 1965 yılında Polisomnografi'nin ilk kez Gastaut tarafından bulunması ile uyku araştırmalarının önü de açılmıştı. C. Guilleminault Stanford Üniversitesinde 1973'de OUAS'ı tanımlamış ve ardı sıra OUAS ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır.

Tanım

Obstrüktif apne, üst hava yollarının geçici tıkanmasının ve/veya direncinin artmasının neden olduğu, en az 10 saniye süren, nazal veya oral hava akımının kesildiği, bu sırada toraks ve abdomenin solunumsal çabasının devam ettiği periyodu tanımlamaktadır (4). Hipopneler ise yine en az 10 saniye süren nazal veya oral hava akımının tam kesilmeyip bazal akımın

%30 veya %50 azalıp oksijen saturasyonunda %4 veya %3'lük bir düşüşün takip ettiği periyodu tanımlar (4). Tüm gece boyunca toplam apne ve hipopnelerin saatteki sayısına ise "Apne-Hipopne İndeksi" adı verilmektedir. OUAS tanısı, klinik bulgulara (gündüz aşırı uykululuk, horlama, tanıklı apne vb.) laboratuvar bulgularının eşlik etmesi ile konulmaktadır. Hastalarda klinik bulgular varlığında saptanan AHI ≥ 5 , klinik bulgular olmaksızın saptanan AHI ≥ 15 ise anlamlıdır. Amerikan Uyku Tıbbı Birliği'nin aldığı karar ile AHI 5-15 hafif, AHI 16-30 orta ve AHI >30 ise ağır OUAS'ı belirtmektedir (4).

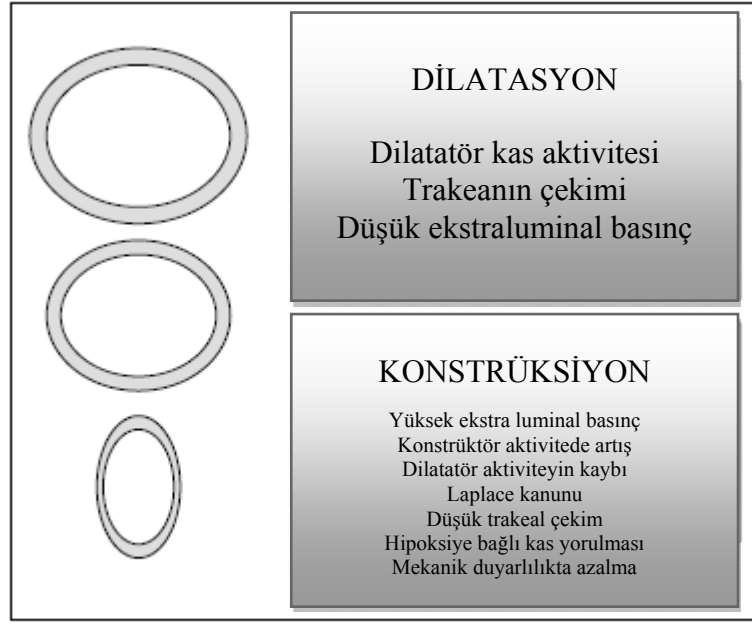
Epidemiyoloji

OUAS toplumda erkeklerde kadınlardan en az iki kat daha fazla görülen, nadir olmayan bir hastalığı tanımlamaktadır. Yaklaşık olarak, orta yaşlı erkeklerde %2-4, orta yaşlı kadınlarda %1-2 sıklıkta izlenmektedir (5, 6). Wisconsin Uyku Kohort çalışmasında yaşları 30-60 arasında değişen 602 olgu, PSG ile değerlendirilmiş; erkeklerde %24, kadınlarda %9 oranında OUAS tespit edilmiştir (7). Ancak bu çalışmada, kriterlere AHI > 5 ve gündüz aşırı uykululuk yakınması da eklendiğinde, bu oran, erkeklerde %4, kadınlarda %2'ye düşmektedir. Yaş ilerledikçe bu oran yedinci ve sekizinci dekada doğru artış gösterip daha sonra bir plato çizmektedir (8). Erkek cinsiyet, premenopozal kadına göre OUAS için bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak kadınların riski, postmenopozal dönemde artış göstermektedir (9). Diğer bir risk faktörü ise kilo ve boyun çevresi uzunluğudur (10, 11). Her %10'luk kilo artışı, OUAS riskini 6 kat arttırmaktadır.

Ülkemize ait prevelans çalışmasında, habitüel horlaması olan olguların %0,9-1,9'unda OUAS saptanmıştır (12).

Patofizyolojisi

Hava akımını akciğerlere ulaştıran üst solunum yolunda, iki denge bulunmaktadır. Bu dengeler, bir yandan solunum yolunun kollapsına neden olurken diğer kuvvetler ise hava yolunun açık kalmasını sağlamaktadır (Şekil 1) (13). Basınç dengesi olarak adlandırılan bu denge içinde farengeal kasların neden olduğu dışa doğru kuvvetler ile nefes alırken oluşan intraluminal negatif basınç karşılıklı etkileşim içindedir (14). Burada genioglossus kasının aktivitesi önem taşımaktadır. Bu kas, özellikle inspiyum sırasında üst hava yollarının kollabe olmasını önlemektedir. Birkaç nokta, hava yolu direncini belirlemektedir (15) ;



Şekil: 1. Üst hava yollarının açıklığının dengesi. Sleep Apnea; Current Diagnosis and Treatment 2006 Karger kitabından modifiye edilmiştir.

a. Üst hava yolunun boyutu:

Küçük ve dar hava yolu önemlidir. Çünkü Laplace Kanunu'na göre dar yollardan geçen hava daha fazla basınca ihtiyaç duymaktadır. Bu nedenle dar olan yollar daha kolay kollabe olabilmektedir. Bununla birlikte küçük ve dar hava yolları kolaylıkla kapanabilmektedir. Dar hava yollarını açmak için daha yüksek basınçta havaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı hava yollarının fiziksel yapısı OUAS'ı belirleyebilir.

b. Göğüs duvarının anatomik yapısı:

Ekspiryum pasif bir olay iken inspiyum aktif bir olaydır. Göğüs duvarı inspiyumda aktif rol oynamaktadır. Yapısal olayları (pektus ekskavatum, pektus karinatum vb.), kas yapısını ve çalışmasını etkileyen olaylar (primer kas hastalıkları, kas sinir kavşağı bozuklukları, motor nöron hastalıkları, nöropatiler vb.), inspiyumu yetersiz kılarak OUAS'a neden olabilmektedir. Özellikle REM döneminde sadece diafragmanın aktif olduğu düşünülürse bu yetersizlik, REM'de daha da belirgin hale gelmektedir.

c. Üst hava yolu kompliansı:

Farengial dilatatör ve konstrüktör kasların aktivitesi belirleyicidir. Tonik aktivite gösteren bu kaslar, REM döneminde aktivitelerini kaybetmektedirler. Dilatatör

kaslar ve genioglossus kasının aktivitesindeki azalma, üst hava yollarının kollapsına neden olmaktadır. Genioglossus ve geniohyoid kas, dilin protüre olmasını sağlamakta ve inspirasyon sırasında hava yolunun tıkanmasını engellemektedir. Bununla birlikte tensor palatini kasının aktivitesi ile yumuşak damak gerilmekte ve hava yolu açıklığı sağlanmaktadır. Uyku sırasında –özellikle REM döneminde- bu kasların tonusunun kaybı veya azalması ile dil arkaya gitmekte, yumuşak damak çökmekte, mandibula arkaya giderek ve farinks kollabe olarak üst hava yolları daralmaktadır. Nörofizyolojik nedeni tam bilinmese de dorsal raphe nükleusundan kalkan, solunum merkezlerine ve alt kranyal sinir nükleuslarına projekte olan serotonerjik uyarıların kontrolünün önemli olduğu düşünülmektedir.

d. Nörolojik faktörler:

Normalde üst hava yollarındaki negatif basınç, refleks olarak bu bölgedeki kasların aktivitesini arttırmakta ve kollapsı engellemektedir. Ancak OUAS hastalarında bu refleks döngüsü bozulmuştur. Ayrıca OUAS hastalarında genioglossus kasında bulunan tip 2 kas lifleri artmaktadır. Bunun sonucunda da kasta erken yorulma ortaya çıkmaktadır. Buna neden olan faktörün vibrasyona bağlı travma olduğu düşünülmektedir (16). Bu travmanın, aynı zamanda dilatör kas disfonksiyonuna da neden olan nöropatik değişiklikler de yarattığı bilinmektedir. OUAS hastalarında uykuda izlenen genioglossus kasındaki inaktivasyonun nazal mukozadaki refleks döngünün bozulması sonucu oluştuğu da düşünülmektedir (17). Bu döngüde nazal soğuk reseptörlerin uyarılması ile normal şartlarda genioglossus kas aktivitesinin artması gerekmektedir. Ancak OUAS hastalarında bu döngü bozuktur.

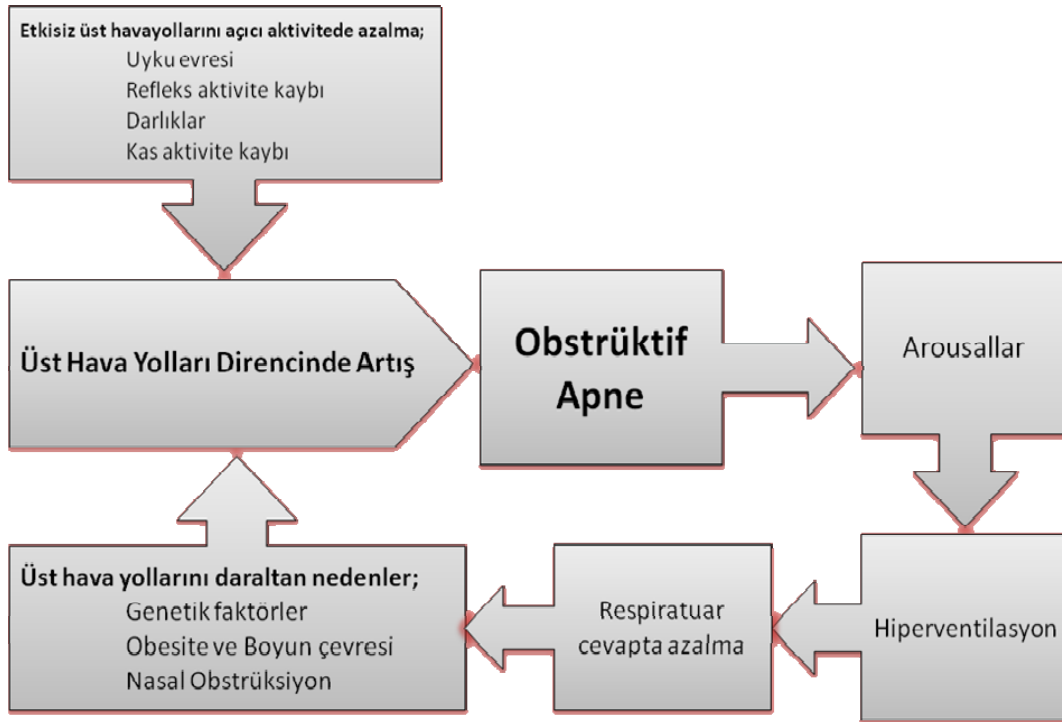
Uyku sırasında oluşan üst hava yollarındaki direncin başlangıcı, uyku ile birlikte oluşan üst hava yolları direncindeki artıştır. Nazal dirençteki bir artış, arkaya uzanıp faringeal direnci arttırarak hava yollarında kollapsa neden olmaktadır (18). Bu kollaps, genellikle faringeal bölgenin ilk birkaç santimetresini kapsamaktadır (Şekil 2) (19). Ancak OUAS hastaları endoskopik yöntemlerle incelendiğinde, tıkanma yerinin hastaların yarısında yumuşak damak bölgesinde olduğu görülmektedir (20, 21).

OUAS hastalarında önemli bir bulgu horlamadır. Horlama ise yumuşak damak, uvula ve faringeal mukozanın dil kökü ve farenks arka duvarı arasındaki vibrasyonu sonucu ortaya çıkan sestir. Bu bölgedeki kasların çeşitli nedenlerle tonusunu yitirmesi ile horlama artmakta ve daha ileri dönemde apne ve/veya hipopneler ortaya çıkmaktadır.



Şekil: 2. Taralı alan üst hava yollarının en sık daraldığı bölgeyi göstermektedir. Sleep Apnea; Current Diagnosis and Treatment 2006 Karger kitabından modifiye edilmiştir.

Kısaca, uyku sırasında oluşan bu döngü; çeşitli nedenlerle üst hava yollarının kompliansı az olan kişilerde, uykuya dalınca üst hava yollarında direncinin artması, intratorasik negatif basıncın artması ile faringeal daralmanın belirginleşmesi ile hiperkapni ve hipoksi, uyarılan kemoreseptörler ile “arousal” yanıtının oluşup üst hava yollarındaki kas aktivitesinin artarak ile faringeal daralmanın düzelmesi şeklinde özetlenebilir (Şekil: 3).



Şekil: 3. OUAS'ın mekanizması. McNicholas WT, Ryan S. Obstructive sleep apnoea syndrome: translating science to clinical practice. *Respirology*. 2006 Mar;11(2):136-44. makalesinden alınmıştır.

OUAS Nedenleri

OUAS'ın nedenleri patofizyolojisi üzerinden açıklanabilir. Bunlar üst hava yollarını daraltan nedenler, üst hava yollarının kas aktivitesini bozan nedenler ve göğüs duvarını etkileyen nedenler olarak ayrılaştırılabilir.

a. Üst hava yolunu daraltan nedenler:

i. Obesite:

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin önemli sağlık sorunlarından biri olan obesite, birçok hastalık gibi, OUAS'ın da major nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü VKİ > 30kg/m² olan kişileri obez olarak değerlendirmektedir. Adipoz dokunun santral ve boyun bölgesinde birikimi ile üst hava yollarında daralma ortaya çıkmaktadır. Benzer mekanizmalar ile obezlerde solunum kası gücü de azalma göstermektedir (22). Daha kilolu kişilerde ise göğüs duvarı yapısı da bozularak total respiratuvar kompliyansla birlikte fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite ve total akciğer kapasitesi de azalmaktadır. OUAS hastaları kilolu ise kilo vermeleri birçok hekim tarafından önerilmektedir. Ancak obesite ve OUAS arasında “yumurta-tavuk ilişkisi” bulunmaktadır. Obesite, bilinen nedenlerden dolayı OUAS riskini arttırırken OUAS da çeşitli nedenlerden dolayı obesite riskini arttırmaktadır. OUAS hastalarında artmış serum leptin düzeyleri, hastaların kilo almalarına neden olmaktadır. Leptin, adiponektin dokudan salınan ve beslenme ile adipoz dokuyu kontrol eden bir hormondur. AHI arttıkça leptin düzeyi artmakta ve OUAS hastaları, kilo vermek bir yana kilo almaya başlamaktadırlar (23, 24). OUAS hastalarında artmış insülin direnci nedeni ile diabetes mellitus riski artmakta ve hastalar kilo almaktadırlar (23,25).

ii. Sigara:

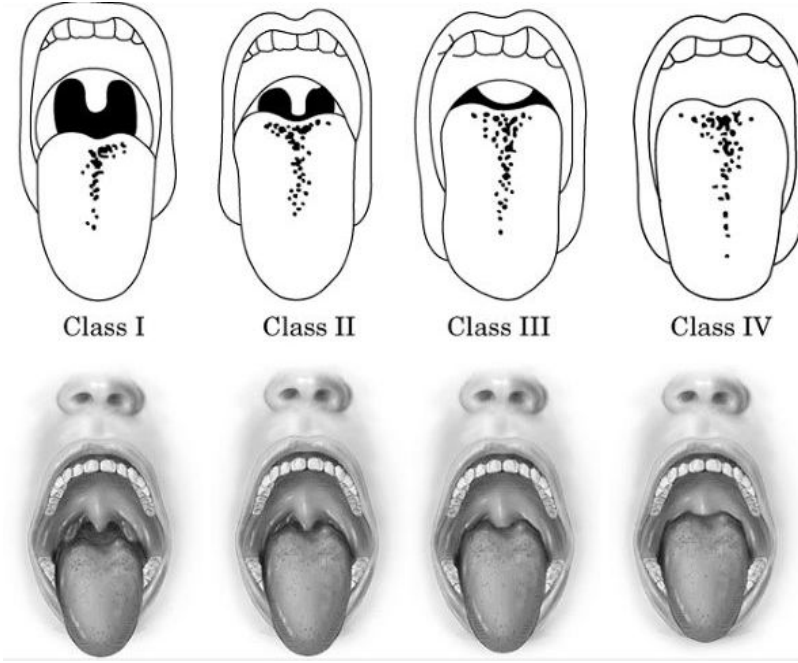
Nikotin ve sigara dumanının yaptığı toksik etki ile mukozit gelişmekte ve yumuşak damak, faringeal kaslar etkilenmektedir.

iii. Uyku pozisyonu:

Özellikle sırt üstü pozisyonda yatıldığında apne ve/veya hipopne sıklığı artmaktadır. Dil ve yumuşak damağın tonik kas aktivitesi sırt üstü yatış sırasında azalmakta ve üst hava yollarında direnç oluşmaktadır. Bu durum, atoninin belirleyici rol oynadığı REM döneminde daha önemli hale gelmektedir.

iv. *Üst hava yolu obstrüksiyonları:*

Üst hava yolları direncini artıran önemli nedenlerden biridir. En sık nazal polipler, septum deviasyonları ve kronik rinitler neden olmaktadır. Tüm OUAS hastalarında yapılacak nazal bakı ile basit nedenler kolaylıkla dışlanabilecektir. Bu obstrüksiyonlar aynı zamanda OUAS tedavisinde kullanılan CPAP için de engelleyici rol oynamaktadır. Tonsil ve adenoid hipertrofileri diğer bir tıkaçıcı nedendir. Özellikle çocukluk çağı OUAS hastalarında en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Mallampati sınıflaması ile tonsillerin ne kadar tıkaçıcılığı olduğu sınıflandırılabilir (Şekil 4) (26). Derece arttıkça OUAS riski de artmaktadır. Faringeal bölgede yer alan kistler ve cepler, üst hava yolları direncinin diğer bir nedenidir. Akromegali ve hipotiroitide bu bölgedeki doku artışı, obstrüksiyonu artırabilmektedir. Romatoid artrit hastalarında gelişebilecek krikoaritenoid artrit sonucu vokal kord bölgesinde tıkanıklık meydana gelebilir (27). Kranyofasial anomaliler, OUAS için diğer bir risk faktörüdür. Aslında, çok sık olmamakla birlikte, OUAS hastaları görüntüleme yöntemleri ile incelendiğinde üst hava yollarının değişik derecelerde morfolojik değişikliklere sahip olduğu görülmektedir. Bu değişiklikler, genetik ya da hastalığın doğal seyrinde görülebilecek yumuşak doku değişiklikleri olabilir. Apnelerin neden olduğu travma sonucu gelişen ödem, yumuşak dokuların yapısını değiştirebilmektedir. Mandibular hipoplazi, retrognati asıcı kasları etkileyerek özellikle sırt üstü yatar konumda apne ve/veya hipopne gelişimine neden olmaktadır. Pierre Robin anomalisi (mikrognati, yumuşak damağın arkaya yer değiştirmesi ve genellikle yarı damak), Treacher Collins Sendromu (mandibular hipoplazi, işitme kaybı), kranyosinostozis ile giden anomaliler (Apert, Crouzon ve Pfeiffer sendromları), akondroplazi, Down sendromu ve Smith Magenis sendromu OUAS için önemli risk faktörleridir. Mukopolisakkaridozlar da (Hunter, Hurler ve Schein sendromu gibi) özellikle üst hava yollarında birikime neden olarak OUAS riskini arttırmaktadırlar.



Şekil: 4. Mallampati sınıflaması.

b. Hormonal faktörler:

Hormonal faktörlerin belirleyici etkisi, erkek ve kadınlarda OUAS görülme oranı ile izlenebilir. Postmenapozal dönemde kadınlardaki risk artarak erkekleri yakalamaktadır (9). Postmenapozal kadınlarda uygulanan hormon replasman tedavisinin (östrojen+progestin) OUAS riskini azalttığı gösterilmiştir (28). Tiroid patolojileri de risk üzerinde belirleyicidir. Özellikle hipotiroidik hastalarda ortaya çıkan ödem ve miyopati üst hava yolları direncini arttırıp OUAS'a zemin hazırlamaktadır (29, 30). Yapılan çalışmalarda, hipotiroidik OUAS'lı hastalarda uygulanan CPAP tedavisi ile kan TSH düzeylerinin normal sınırlara geldiği izlenmiştir (31). Cushing sendromlu hastalarda da OUAS riski artmaktadır. Patofizyolojisinde yine miyopati ve gelişen obesite yer almaktadır (32). Diabetes mellitus, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Diabete bağlı gelişen obesite ve nöropati, üst hava yollarındaki direnci arttırmaktadır. OUAS da, aslında, diabetes mellitus için risk oluşturmaktadır. OUAS hastalarında hipoksilere bağlı gelişen insulin direnci diabetes mellitus için riski arttırmaktadır. Daha önce tartışılan artmış leptin düzeyleri, obesiteyi arttırmakta ve diabetes mellitus için risk oluşturmaktadır (23, 24, 25, 33). Riski arttıran bir diğer hormonal bozukluk da akromegalidir. Üst hava yolu elemanlarının büyümesi ile direnç artmakta ve OUAS gelişmektedir.

c. Nörolojik bozukluklar:

OUAS, nörolojik hastalıklara neden olmakla birlikte bazı nörolojik hastalıklar da OUAS riskini artırmaktadır (15, 34). Kas hastalıkları, kas sinir kavşak hastalıkları, motor nöron hastalıkları, nöropatiler (özellikle inflamatuvar), nörodejeneratif hastalıklar (multi sistem atrofi, demansiyel hastalıklar, Parkinson hastalığı, demyelinizan hastalıklar), serebrovasküler olaylar (özellikle beyin sapı iskemik olayları), Arnold Chiari malformasyonu, siringobulbi, serebral palsiler, OUAS riskini artırıp hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir bulgu olarak karşımıza çıkar.

d. Diğer:

Alkol ve benzodiazepinler, benzer etkiler ile OUAS riskini artırır. Her iki madde de arousabilityyi azaltıp kişilerin hiperkapni sırasında kemoreseptörlerin uyarılma eşiğini yukarı çeker. Aynı zamanda kas tonusunu azaltarak da üst hava yolları direncini artırır.

OUAS'ın Tanısı

OUAS tanısı, klinik ve laboratuvar bulgularının bütünlüğü ile konulabilir. Tanı, “tipik” hasta için kolay olabilir. Şişman, kısa boyunlu, sürekli uyuyan ve uykusunda nefesi duran biri için OUAS tanısı oldukça kolay olmaktadır. Ancak tanı için laboratuvar incelemesi şarttır. Polisomnografik inceleme, OUAS tanısı için “altın standart” olarak kabul edilmektedir (35). Hastaların bulgularını ikiye ayırarak incelemek mümkündür:

I. Klinik Bulgular:

a) Horlama:

En bilinen semptomlarından biridir. OUAS hastalarının %70-95’inde bulunur (36). Ancak duyarlılığı azdır. Bilinenin aksine, horlamayan kişinin o anda apneye girmesi oldukça zordur. Toplumda oldukça sık rastlanan bir bulgu olması nedeniyle OUAS tanısını koymakta pek de faydalı bir bulgu değildir. İngiltere’de telefonla yapılan sorgulamada toplumun %40’ında (erkeklerde daha sık) bulunan bir semptomdur (37). Yarattığı ses ile eşler arasında sorun çıkarıp yaşam aktivitesini olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmada, tedavisi ile aile bireylerinin yaşam aktivitesinde artış izlenmiştir (38). Genellikle sorgulandığında horlayan bireyler tarafınca yanlış bilgi verilmeye müsait bir yakınmadır. Ancak horlaması olan kişilerde OUAS gelişme riski yüksektir (39).

b) Gündüz aşırı uykululuk:

Horlama gibi GAU da toplumda sık görülen bir yakınmadır. En sık görüle nedeni uyku yetersizliği olmasına rağmen toplumda görülme oranı yaklaşık %30 civarındadır (40). OUAS hastalarının kardinal bulgularından biridir. Tüm gece boyunca apne ve/veya hipopneler sonucu oluşan hiperkapni nedeni ile oluşan arousallar nedeni ile kişiler gece boyunca mikrouyanmalar yaşamaktadırlar. Bunun sonucunda da hastalar gün içinde aşırı uyku halinde olmaktadır. Gece yaşanan solunumsal olaylar ile GAU yakından ilişkili bulunmuştur (41). GAU, “Epworth Uykululuk Testi” ile ölçülebilir (42). Toplam 24 puan üzerinden değerlendirilen teste, belli durumlara yönelik uyku hali sorgulanmaktadır (Ek 1). Ortalama 10 puan ve üzeri alan hastalar, aşırı uyku olarak değerlendirilebilir. GAU, çeşitli bulgular ile ilişkili olabilir. Araç kullanırken uyuma, dikkatte azalma, yorgunluk, bunlardan bazılarıdır. Özellikle OUAS hastalarının araç kullanırken yaptığı kaza oranı, epileptik hastaların yaptıkları kazalardan daha fazladır.

c) Tanıklı apne:

En önemli ve tanıya en yardımcı bulgulardan biridir. Hasta yakını tarafından verilen bilgiye dayanmaktadır. Özellikle uzayan apne ve/veya hipopnelerin eşler tarafından oldukça korkutucu algılandığı, “öldü” izlenimi verdiği görülür. Horlamalar, bu noktada bir alarm görevi görür. Horlamanın kesildiği anda hasta yakını, durumu fark edebilir. Apne ve/veya hipopne sonucu oluşan arousala bağlı uyanma sırasında derin bir inspiyum izlenir. Hastalar, bu durumda, bazen “boğuluyormuş hissi” ile uyanabilir. Paroksizmal nokturnal dispne ile ayırt edici bulgusu hasta uyandığı anda hava açlığı biter. Bunun aksine paroksizmal nokturnal dispnede, hava açlığı bir süre daha devam etmektedir.

d) Diğer:

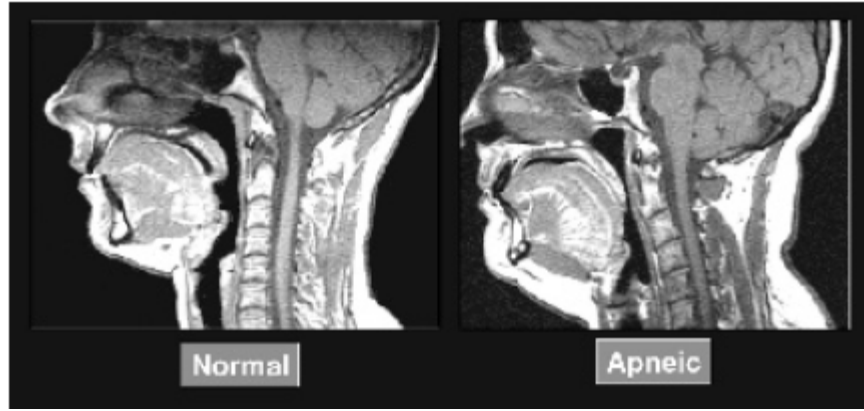
OUAS hastalarında kontrol edilemeyen hipertansiyon, koroner arter hastalıkları, gastroözefagial reflü, depresyon, kognitif kayıplar, noktüri, impotans, frontal baş ağrıları gibi bulgulara da rastlanmaktadır (43, 44, 45).

II. Laboratuvar Bulgular:

a) Radyoloji:

Tanı için yetersiz bilgi verse de üst hava yollarında direnç nedeni olabilecek patolojileri göstermede değerli olabilir. Kullanılacak yöntemler değişkendir.

Manyetik rezonans görüntüleme ile üst hava yollarının anatomik yapısı hakkında bilgi edinilmiş olup gerekirse cerrahi yönlendirebilir (Şekil 5).



Şekil: 5. Sagittal MRG görüntülemesinde normal ve OUAS hastasındaki üst havayolları patolojisi. Principles and Practice of Sleep Medicine, 4. ed. Saunders, Philadelphia, 2005. modifiye edilmiştir.

b) Endoskopi:

Teknolojik gelişmeye paralel olarak daha ince ve çözünürlüğü daha yüksek fiber optik nazofarengoskoplar ile burundan glottise kadar olan bölüm kolaylıkla incelenebilmektedir. Bu sırada uygulanacak olan “Müller Manevrası” ile varsa kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenebilir (46).

c) Polisomnografi:

OUAS tanısında “Altın Standart” metottur (35). Polisomnografi, uyku konusunda uzmanlaşmış kişilerin olduğu uyku merkezlerinde yapılmaktadır. Özel donanım, uzmanlaşmış ekip ve uygun fiziksel şartlar gerektirdiğinden uygulanması zor ve pahalı bir yöntemdir. Uygulama sırasında nörofizyolojik ve kardiorespiratuar bilgiler kaydedilmektedir. OUAS tanısı için standardize edilmiş parametreler kullanılmaktadır. Amerika Uyku Tıbbı Derneği'nin 2008 yılı için önerdiği yönergeye göre aşağıdaki parametreler olmalıdır:

- i. EEG; en az 3 kanal olmak üzere karşı mastoid ile referanslanan tercihen F3-M2, C3-M2, O1-M2 elektrodları “Uluslararası 10-20” sistemine göre yerleştirilmiş.
- ii. EOG; her iki göz bölgesinde sağdaki epikantusun 1cm dışı ve yukarısı ile solda 1cm ve aşağısı olmak üzere sağ mastoid ile referanslanmış.

- iii. Çene EMG; biri orta hatta olmak üzere en az 2 elektrotun submental kas kaydı.
- iv. Nazal kanül; hava akımını kaydedebilecek.
- v. Horlama mikrofONU; ayrı bir aparat olarak da kullanılabilen trekeanın lateraline yerleştirilen mikrofON, bazen nazal kanül kaydı şeklinde de olabilir.
- vi. Toraks kaydı; pletismograf ile kaydedilen.
- vii. Abdomen kaydı; pletismograf ile kaydedilen.
- viii. Pulse oksimetri; gece boyunca oluşacak desatürasyonları belirleyebilecek.
- ix. EKG; oluşan kardiak olayları belirleyecek.
- x. Bacak kayıtları; her iki tibialis anterior kasına yerleştirilen elektrotlar ile bacak hareketlerinin kaydını yapacak.
- xi. Pozisyon kaydı; gece boyunca hastanın pozisyonunu belirleyecek.

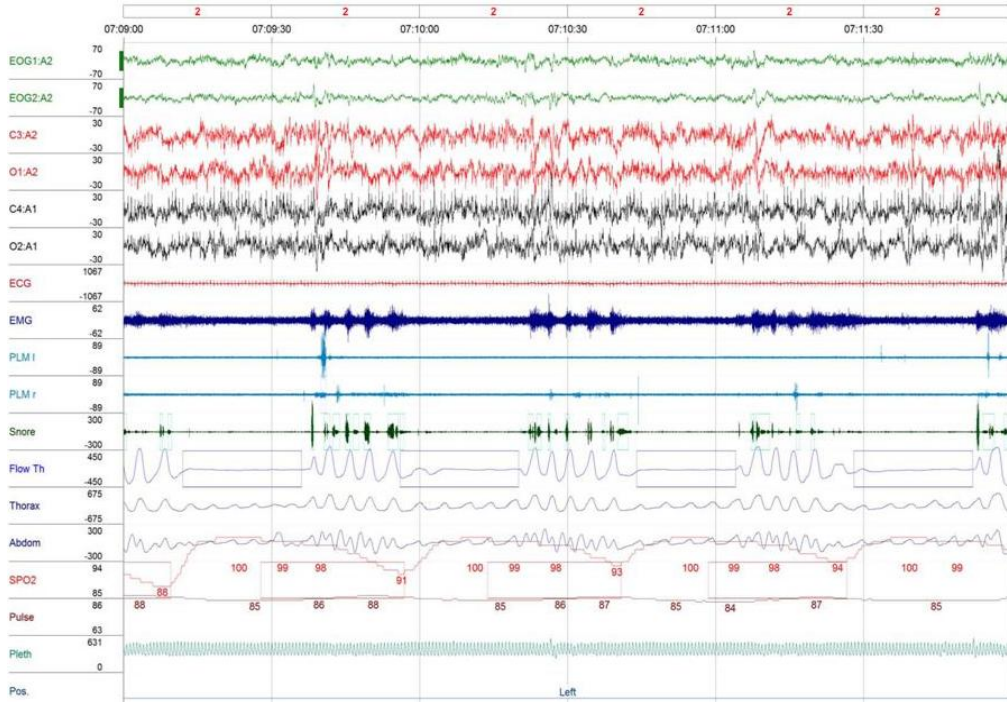
OUAS hastalarında belirgin bazı bulguları PSG’de görebilmekteyiz;

- i. Yüzeysel uykuda artma (N1-2), derin uyku (N3) ve REM’de azalma,
- ii. Sık tekrarlayan apne ve/veya hipopneler (saatte en az 5 kez),
- iii. Apne ve/veya hipopnelere eşlik eden desatürasyon dönemleri,
- iv. Apne ve/veya hipopneler ile desatürasyonlara eşlik eden arousal dönemleri,
- v. Apne ve/veya hipopnelere eşlik eden kardiyak ritim bozuklukları,
- vi. Horlama,
- vii. Paradoksal solunum paterni.

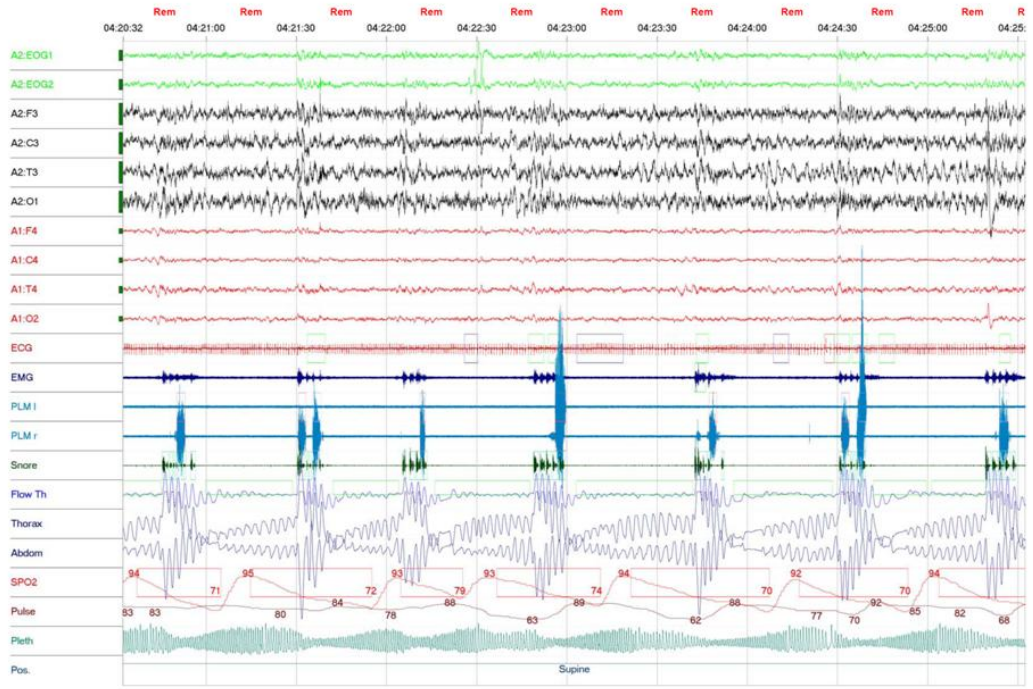
Klinik ve laboratuvar bulgular birlikte değerlendirildiğinde hastalara OUAS tanısı koymak kolay olmaktadır. Klinik bulguların varlığı zor ulaşılan PSG tetkikini yapmak için belirleyici olmaktadır. Gündüz aşırı uykululuk, horlama ve tanıklı apnesi olan olgunun yapılan “Epworth Uykululuk Ölçeği” puanı da yüksek ise olgunun OUAS olma riski yüksek olmaktadır. Bu hastalar laboratuvara alınmadan önce kısa “Kulak Burun Boğaz” bakısı olması gereklidir. Bu sayede üst hava yollarını etkileyen sorunlar önceden belirlenebilmektedir.

Klinik bulguları olan hastalara uygulanan polisomnografik inceleme sonrasında, tüm gece olan apne ve/veya hipopneler belirlenip indeksleri hesaplanarak Apne-Hipopne İndeksi elde edilir. Apneler, nazal akımın kesilip (bazal solunum çabasının %90 azı) en az 10 sn

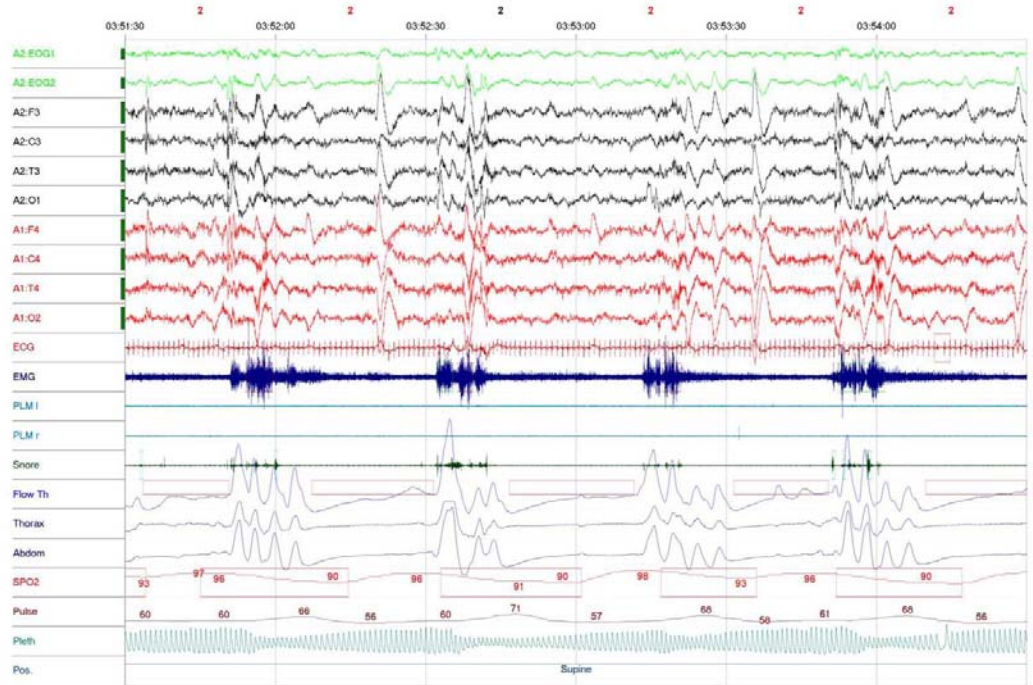
sürmesi ile tanımlanır. Bu dönemde eğer toraks ve abdomen çabası varsa olay “Obstrüktif”, yoksa “Santral”; eğer önce santral sonra obstrüktif tarzda ise “Mikst” apne olarak değerlendirilmektedir (Şekil 6, 7, 8, 9). Apneler için desatürasyon kriteri aranmazken hipopneler için desatürasyon gereklidir. Hipopneler, en az 10 saniye süren nazal veya oral hava akımının tam kesilmeyip bazal akımın %30 veya %50 azalıp oksijen satürasyonunda %4 veya %3'lük bir düşüşün takip ettiği periyodu tanımlar (4). Hastayı değerlendirirken tek bir kıstas seçilip buna uyulmalıdır.



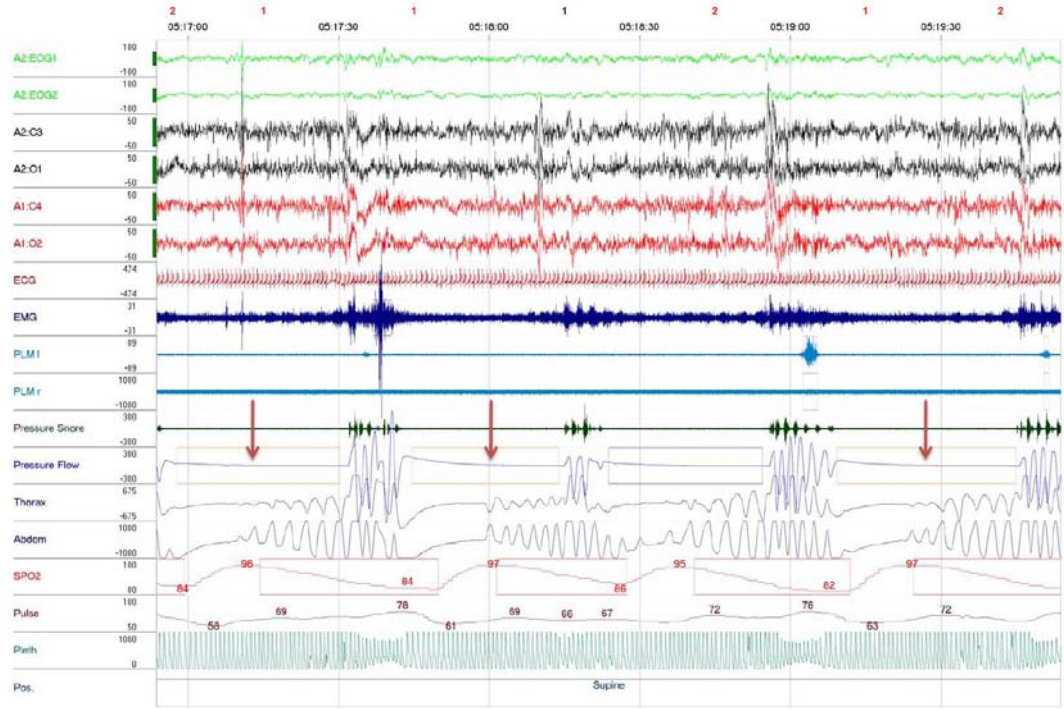
Şekil: 6. 5 dakikalık PSG epeğunda Obstrüktif Apneler izlenmektedir. Apne bir arousal yanıt ile sonlanmakta ve gelişen desatürasyon normale dönmektedir. Apne sırasında torakal ve abdominal solunum çabası devam etmektedir.



Şekil: 7. 5 dakikalık PSG epeğunda Obstrüktif Hipopneler izlenmektedir. Hipopneye desatürasyon eşlik edip bir arousal yanıt ile sonlanmaktadır. Solunumsal olay sırasında horlama durmuştur.



Şekil: 8. 3 dakikalık PSG epeğunda Santral Apne izlenmektedir. Nazal akımın olmamasına torakal ve abdominal çabanın da kaybı eşlik etmektedir.



Şekil: 9. 3 dakikalık PSG epogunda Mikst tip Apneler (ok) izlenmektedir. Santral apne ile başlayan olay torakal ve abdominal solunum çabasının eklenmesi ile obstrüktif tipe dönüşmüştür.

OUAS'ın Sonuçları

Uyku, beden ve beynimiz için bir “yenilenme” dönemidir. Bu dönemdeki herhangi bir aksaklığın bedende ve beyinde bazı hasarlara yol açması gayet doğaldır. OUAS uyku hastalıkları arasında en fazla morbidite ve mortaliteye neden olanıdır. Tüm gece boyunca ortaya çıkan desatürasyon, hiperkapni ve asidoza eşlik eden sık arousallar ve otonom değişiklikler, gelişen komplikasyonların başlıca nedenidir. Ancak mortalitenin en sık nedeni kardiyovasküler olaylar, serebrovasküler olaylar ve trafik kazalarıdır. OUAS'ın neden olduğu bazı sorunlar aşağıda belirtilmiştir:

1. Hipertansiyon:

OUAS, hipertansiyonun önlenabilir nedeni olarak kabul edilmektedir (47, 48). OUAS hastalarında hipertansiyon sıklığı, %40-60 civarındadır. Gece boyu yaşanan solunumsal olayların ve arousalların neden olduğu parasempatik-empatik alternan deşarjlar, baroreseptör refleksi yapısını bozmaktadır. Apnelerin ilk periyodunda düşen kan basıncı, apne sonunda sempatik aktivitenin etkisi ile hızla yükselmektedir. Buna ek olarak apne sırasında artan intratorasik negatif basınç, kardiyak yükü ve kan basıncını artırmaktadır (15, 48). Aynı zamanda hipoksinin uyardığı norepinefrin

salgılanımı, artmış endotelin-1 düzeyleri ve nitrikoksit gelişen hipertansiyona katkıda bulunmaktadır (49). Tansiyon yükseklikleri, sistemik hipertansiflerden farklı olarak daha çok sabah saatlerinde belirgin olmaktadır. AHI değeri ne kadar yüksek ise hipertansiyon riski de o kadar yükselmektedir (15). AHI'deki her artışın hipertansiyon riskini %1 ve gece oluşan %10'luk desatürasyonun ise riski %10 arttırdığı görülmüştür (48). Uygulanan CPAP tedavisi ile tansiyon düzeyleri, normal sınırlara gelebilmektedir (50, 51).

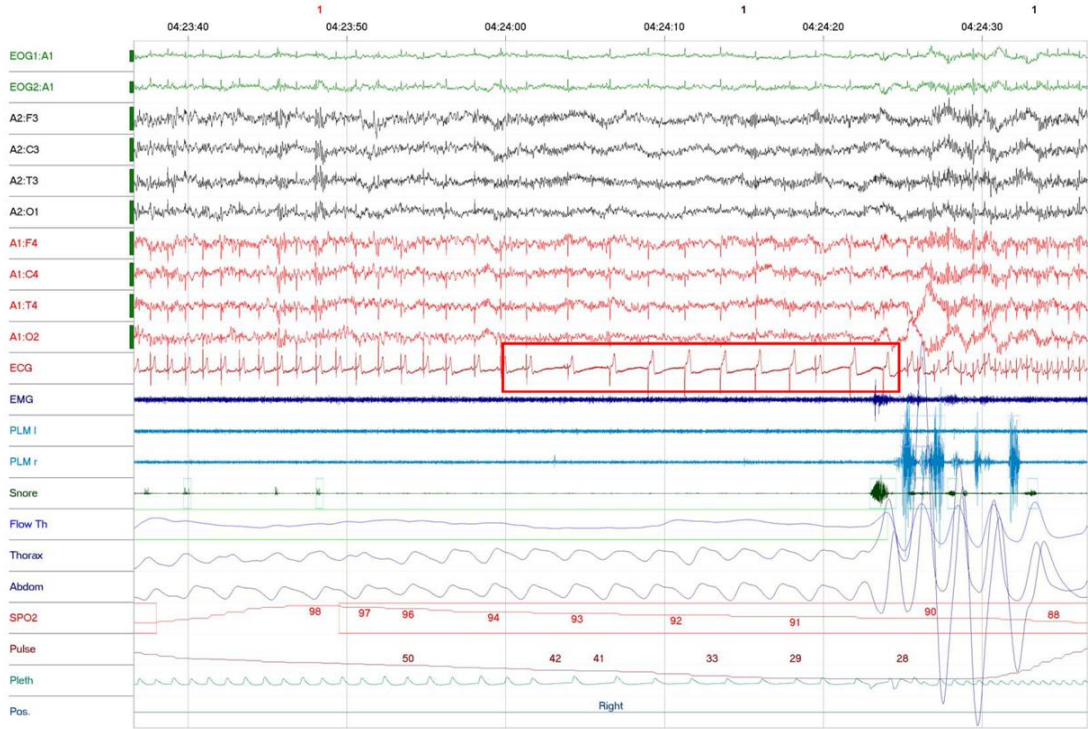
2. Pulmoner hipertansiyon:

Pulmoner arter basıncındaki değişiklikler, apne dönemlerinde belirgin hale gelmektedir. Apne sırasında basınç düşmekte ve daha sonraki dönemde basınç hızla yükselmektedir. Aslında pulmoner arterdeki basınç değişiklikleri, sistemik kan basıncı değişiklikleri ile paralellik göstermektedir. Gelişen hipoksi sonucunda, pulmoner hipoksik vazokonstrüksiyon gelişmektedir. Bu vazokonstrüksiyon oluşan hipoksi ile paraleldir. Hipoksi ile salgılanan endotelin sonucunda, pulmoner vazokonstrüksiyon gelişmektedir. Gelişen resistans sonucunda da sağ kalp yetmezliği ortaya çıkmaktadır (52). OUAS hastalarında hafif veya yüksek derecede pulmoner hipertansiyon görülme oranı yaklaşık %20 olup CPAP tedavisi ile pulmoner arter basıncı normal değerlere dönmektedir (53, 54).

3. Kardiyak ritim bozuklukları:

Hastaların yaklaşık yarısında gece boyunca kardiyak ritim bozuklukları izlenebilir. Bunların birçoğu, gece boyunca gelişen apne ve/veya hipopneleri takip eden dönemde izlenen bradikardi/taşikardi periyodlarıdır. Apne sırasında hava akımının olamaması ve hipoksi ile tetiklenen "dalma refleksi", vagal stimulusa bağlı bradikardiye neden olmaktadır. Apne epizodu arousal ile sonlanırken oluşan sempatik aktivite ile de taşikardi periyodu oluşmaktadır. Tüm gece boyunca bradikardi/taşikardi periyodlarından yüzlerce kez tekrarlamakta ve kardiyak iletim defektlerini tetiklemektedir. OUAS hastalarının %10'unda kalp ileti blokları izlenmektedir (55). Kardiyak ritim problemleri arasında belki de en önemli olanı gelişen atrial fibrilasyonlardır. OUAS hastalarının yarısında, uyku sırasında AF izlenmektedir (56, 57). AF gelişmesine neden olan faktörler arasında: (a) hipoksi ve arousallara bağlı sempatik hiperaktivite, (b) negatif intratorasik basınca bağlı baroreseptör dengesinde bozulma, (c) OUAS'a eklenen kardiyak iskemi ve yetmezlik, (d) negatif intratorasik

basınca bağlı genişlemiş atrial boşluk sayılabilir (15,57). Gelişen atrial fibrilasyon ise iskemik inme için önemli bir risk oluşturmaktadır. (Şekil 10)



Şekil: 10. 5 dakikalık PSG epeğunda solunumsal olay sırasında gelişen bradikardi izlenmektedir. İşaretli alanda kardiyak ritim, dakikada 26'ya düşmüştür.

4. **Konjestif kalp yetmezliği:**

İntratorasik negatif basınç, pulmoner hipertansiyon, sistemik hipertansiyon, kardiyak iletim sorunları ve kardiyak iskemi sonucu kalp yetmezliği gelişmektedir.

5. **Endokrinolojik bozukluklar:**

Solunumsal olaylara bağlı olarak gece boyunca ortaya çıkan uyanmalar sonrasında NREM dönemde salgılanan GHRH ve IGF-1 azalmaktadır. Bunun sonucunda da vücutta yağ depolanması artmakta ve kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır. LH ve Testesteron düzeyindeki azalmalar ile erektil fonksiyon bozukluğu ve gündüz aşırı uykululuk ortaya çıkmaktadır (58).

Artan sempatik aktivitenin pankreas beta hücrelerinden insulin salgılanımını uyarmasıyla insulin direnci oluşup hem diabetes mellitus riskini artırmakta hem de obesiteye neden olmaktadır (23, 24, 25, 32). İnsulin resistansı LDL düzeyini de arttırmakta, kardiyak ve serebral iskemik olaylar için ek yük oluşturmaktadır.

OUAS hastalarında artan diğer bir madde de leptindir (24, 25). Artan leptin nedeni ile de kilo artmakta ve kilo artışına bağlı komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

6. Diğer:

Apne sırasında artmış intratorasik basınca bağlı genişleyen sağ atriyumdan salgılanan ANP'ye bağlı nokturi ve gastroözefagial reflü gelişmektedir. Hiperkapnilere bağlı artmış kafa içi basınca bağlı olarak sabah saatlerinde frontal, sıkıştırıcı baş ağrıları izlenmektedir. Özellikle ağır OUAS hastalarında araba kullanırken uyumalar ve sık trafik kazaları gözlenmektedir (15).

7. Serebrovasküler / Kardiyovasküler olaylar:

En önemli mortalite ve morbite nedenlerinden biridir. OUAS'da vasküler olay (serebrovasküler, kardiyovasküler) riskinin artmasında suçlanan temel 4 teori bulunmaktadır (59, 60, 61, 62, 63):

i. Sempatik aşırı aktivite:

OUAS'lı hastaların üriner katekolamin yıkım ürünlerinin artış gösterdiği bilinmektedir. Bu artış tedavide CPAP kullanımı ile azalmaktadır. Diğer bir bulgu ise sempatik sinir aktivitesindeki artıştır. Bu durum da yine uygulanan CPAP tedavisi ile düzelme göstermektedir. Sempatik aşırı aktivitesinin deneysel olarak hipertansiyona neden olduğu gösterilmiştir. Sempatik aktivitenin diğer göstergeleri olan sempatik deri yanıtları ve RR interval değişiklikleri OUAS'lı hastalarda farklılık gösterebilmektedir. Bu da vasküler olay için kanıtlanmış bir risk faktörüdür.

ii. İnflamasyon:

Sistemik inflamasyon, ateroskleroz ve dolayısı ile vasküler olaylar için bilinen bir risk faktörüdür. C reaktif protein, Tümör nekroz faktör α , İnterlökin 6, Homosistein gibi bilinen risk faktörleri dışında son zamanlarda güncel çalışmalarda Hipoksi İnducible Faktör 1 (HIF-1), Transkripsiyon faktör, nükleer faktör kappa B (NF κ B) gibi faktörler de inflamasyonu gösteren parametreler olarak karşımıza çıkmaktadır. OUAS'ta ortaya çıkan intermitant hipoksi/reoksijenasyon geçişlerinin inflamasyonu tetikleyen mekanizmanın başlangıcı olduğu düşünülmektedir.

iii. *Endotel disfonksiyonu:*

Endotel vasküler hemostasin major düzenleyicisidir. Vazokonstrüksiyon – vazodilatasyon endotel tarafından düzenlenmektedir. OUAS'lı hastalarda endotel ilişkili vazodilatasyonda yetersizlik olduğu bilinmektedir. CPAP tedavisi ile bu durum düzelmektedir.

Major vazodilatatör olan Nitrik oksit (NO) endotel hücrelerinden salgılanmaktadır. Kan NO düzeylerinin düşmesi belki de aterosklerozun erken bulgusu olabilmektedir.

Endotelin-1 (ET-1) ise yine endotel ürünü olan vazokonstrüktör bir maddedir. ET-1 düzeyindeki artışlar da vasküler olaylar için risk oluşturmaktadır. Homosistein ise endotel disfonksiyonu yaratmaktadır. Vasküler olay riski için homosistein, artık, kesin risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

iv. *Metabolik disregülasyon:*

OUAS ile metabolik sendrom arasında öngörülen bir ilişki bulunmaktadır. Obesite ile OUAS arası ilişki ilginçtir. OUAS'lı hastaların vücut kitle indeksi, normal popülasyona göre daha yüksektir. OUAS'lı hastaların tedavisi için kilo vermeleri söylene bile bu hastalar kilo verememektedir. Bunun bir nedeni de bu hastalarda insulin resistansının olması olabilmektedir. Bu da OUAS'ın mı obesite yarattığı yoksa obesitenin mi OUAS'a neden olduğu sorusunu getirmektedir. Leptin, diğer bir metabolik disregülasyonun göstergesidir. Adipoz dokudan salgılanmakta, vücut kilosunu korumayı sağlamaktadır. Leptin, trombosit agregasyonunu ve vasküler olay riskini arttırmaktadır. Birçok çalışma, OUAS'lı hastalarda kanda artmış leptin düzeylerini göstermektedir. AHI ile leptin düzeyleri arasında paralel bir ilişki var iken uygulanan CPAP tedavisi ile leptin düzeyleri düşüklük göstermektedir.

Ghreltin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığını düzenlenmesinde görev alan bir peptid hormondur. Ghreltin düzeyi ile OUAS arasında da Leptine benzer bir ilişki ortaya konmuştur (64).

Tüm bu risk faktörleri, kişinin premorbid taşıyıcılığı ile birleşerek toplam vasküler olay riskini oluşturmaktadır. OUAS hastalarında artmış miyokard infarktüsü (MI) ve inme önemli bir sorundur. OUAS'da inme ve Mİ riskini arttıran mekanizmalar, sınıflandırılmıştır:

1. Hipertansiyon,
2. Kronik hipoksinin neden olduğu ateroskleroz,
3. Eklenen kardiyak sorunlar;
 - a. Kardiyak aritmiler,
 - b. Hipotansiyon,
 - c. Düşmüş kardiyak çıkış,
4. Koagülasyon bozuklukları;
 - a. Artmış fibrinojen,
 - b. Artmış kan viskozitesi,
 - c. Trombosit aktivasyonu,
 - d. Azalmış fibrinolizis,
5. Serebral kan akımında değişiklikler;
 - a. Artmış intrakraniyal basınç,
 - b. Serebral kan akımında azalma.

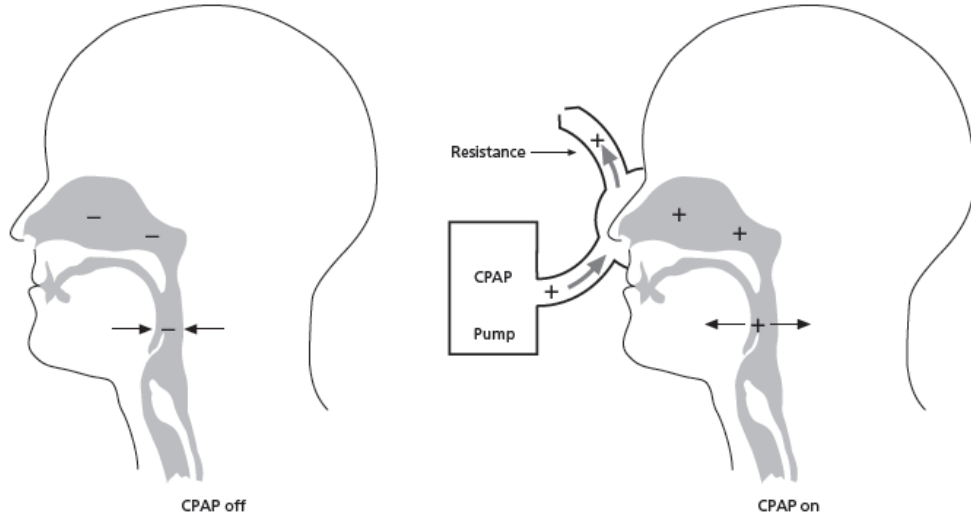
Bu nedenler toplamında OUAS hastalarında inme ve Mİ en sık ölüm ve sakatlık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Şekil 11).



Şekil: 11. OUAS'a bağlı gelişebilecek inmenin olası nedenleri.

OUAS Tedavisi

Günümüzde kabul edilen yegâne tedavi yöntemi noninvaziv ventilasyondur (3, 11, 15, 34). Bu grupta en sık kullanılan CPAP'dır. Basit olarak nazal ve/veya oral uygulanan sürekli pozitif hava basıncı ile üst hava yollarının açık kalması prensibine dayanmaktadır (Şekil 12). AHI 15 ve üstü olan her hastanın kullanması, AHI 5-15 arasında olanların ise eşlik eden yüksek vasküler olay riski varsa kullanması önerilmektedir. CPAP kullanımı ile gelişebilecek komplikasyonlar önlenmektedir. Hastaların kilo fazlalıklarını vermesi, alkol veya sedatif ilaç kullanmamaları önerilmelidir. Üst hava yollarında herhangi bir engel saptanır ise KBB uzmanının önerisi ile uygun cerrahi tedavi uygulanabilir. Bu cerrahi uygulama orta ve ağır OUAS hastalarında uygulanacak CPAP tedavisine uyumu arttıracığı için önemlidir.



Şekil: 12. CPAP tedavisi prensibi. Sürekli uygulanan pozitif basınç ile daralan üst hava yolları açılmaktadır. Sleep Apnea; Current Diagnosis and Treatment 2006 Karger kitabından modifiye edilmiştir.

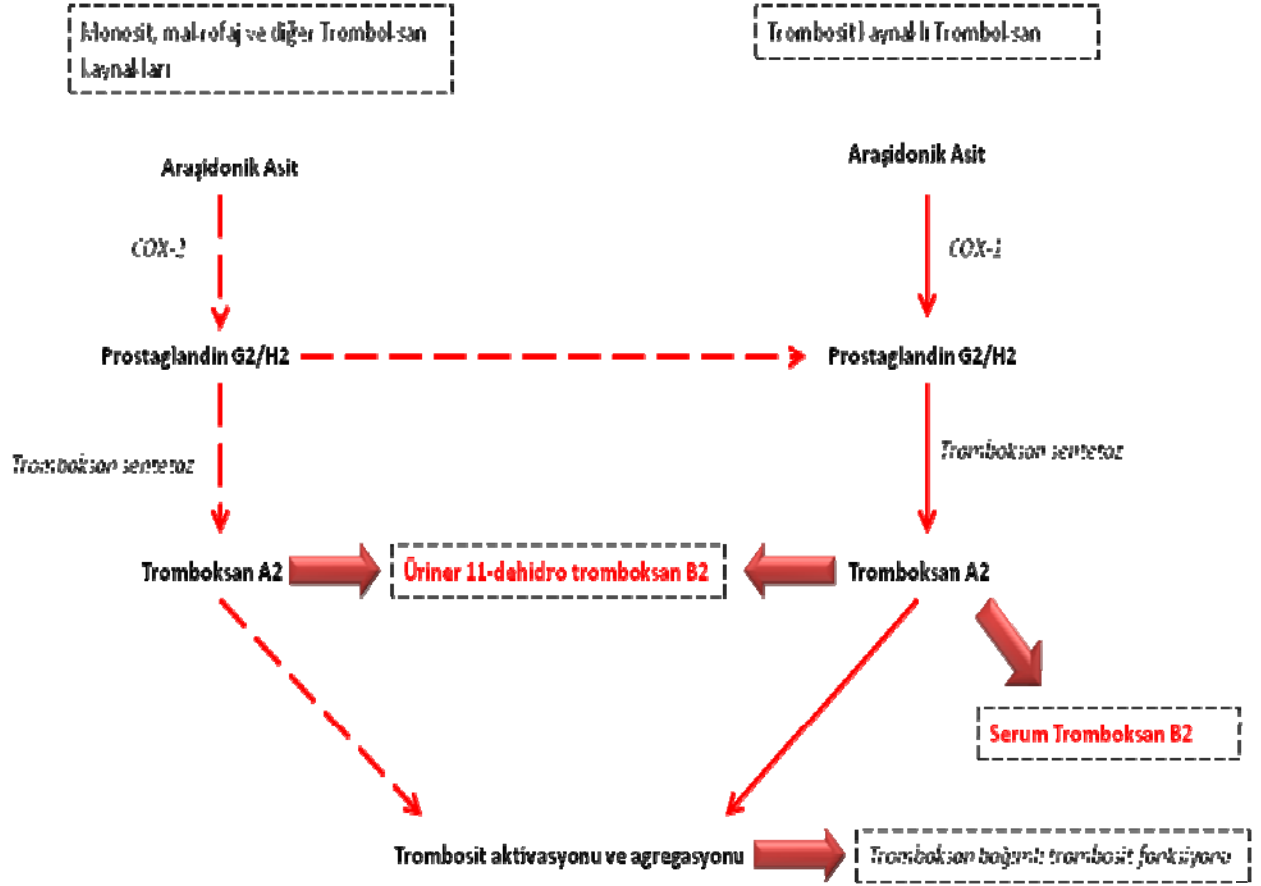
Asetil Salisilik Asit Direnci ve Klinik Önemi

Yaklaşık 3500 yıllık bir tarihe sahip olmasına rağmen koroner arter hastalarında etkisini gösteren Craven'den sonra ASA, gerçek değerini bulmuştur (65). Birkaç yıl sonra da serebral oklüzyon riskini azalttığı bildirmiştir (66). Günümüzde ASA, koroner ve serebral aterotrombotik olayları engellemekte en önemli ajan olarak karşımızdadır. ASA'nın koroner arter hastalarında birincil korunmada etkinliği "Physicians Healty Study" isimli çalışmada gösterilmiştir (67). ASA kullanan grup plaseboya oranla %44 oranında risk azalmasına sahip olduğu izlendi. ASA'nın benzer hasta grubunda ikincil korunmada etkinliğini ise ISIS-2 çalışması göstermiştir (68). Miyokard infarktı geçiren hastalara verilen ASA'nın, ikinci olayın gelişmesini belirgin olarak azalttığı gözlemlenmiştir. İskemik inmede ise "The International Stroke Trial" çalışması ile birincil, "The Canadian Cooperative Study Group" çalışması ile de ikincil korunmada etkinliği kanıtlanmıştır (69, 70).

A. ASA Nasıl Etki Gösterir?

ASA COX enziminin 530. pozisyonunda yer alan "serin" proteini geri dönüşümsüz olarak asetilleyerek etki göstermektedir (71). Düşük dozları trombositlerden tromboksan sentezini kalıcı olarak inhibe ederken epitel hücrelerinin TXA2 sentezine herhangi bir etkisi olmaz. Trombositlerdeki tromboksanın azalması ile trombosit agregasyonu engellenir ve kanama zamanında uzama ortaya çıkar. ASA, esterazlar tarafından parçalanarak

salisilata dönüşür ki bu metabolitin pıhtılaşma üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. Şekil 13'te ASA'nın antiplatelet etkisi ve tromboksan yolu gösterilmektedir.



Şekil: 13. Tromboksan oluşumu ve ASA'nın antiplatelet etkisi. Kesik oklar Aspirin ile atlanmaktadır. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. Lancet. 2006 Feb 18;367(9510):606-17 yayınından alınmıştır.

B. ASA Direnci Nedir ve Nasıl Belirlenir?

2004 yılında yapılan açıklamaya göre halihazırda ASA kullanan olguların %40'ında ASA direnci mevcuttur (72). Klinik olarak direnç, uygun dozda kullanımın olmasına rağmen tromboembolik olayların gelişimi olarak tanımlanmaktadır (73, 74, 75). Laboratuvar olarak ise uygun dozda olmasına rağmen TXA2 inhibisyonunda yetersizlik veya in-vitro koşullarda optik agregometri ölçümü ile 10µmol ADP ilavesi ile %70 ve üzerinde ya da 0,5mg/ml araşidonik asit ilavesi ile %20 veya üzerinde trombosit agregasyonu gerçekleşmesi olarak tanımlanır. Herhangi birinin varlığı direnç tanımı için yeterlidir (73, 74, 75). ASA direnci, çeşitli yollarla belirlenebilir (74, 75, 76,

77). Kullanılan laboratuvar yöntemine bağlı olarak ASA direnci, %5,5-61 arasında değişiklik göstermektedir (75). Bunlardan klinik çalışmalarda en sık kullanılanları aşağıda belirtilmiştir;

i. Optik agregometri:

Spektrofotometri kullanılarak trombosit örneğine bazı maddeler konularak yapılan bir işlemdir. Bu yöntemde ADP, araşidonik asit, epinefrin gibi agregasyonu arttıran maddeler kullanılmaktadır. Testte 10µmol ADP ilavesi ile %70 ve üzerinde ya da 0,5mg/ml araşidonik asit ilavesi ile %20 veya üzerinde trombosit agregasyonu gerçekleşmesi olup olmadığına bakılır. Ancak örneklerin hazırlanmasında güçlük ve sonuçların yapan kişiye bağlı olması nedeniyle uygulanımı kısıtlıdır. Total standart sapması %3,6-7,7 arasında bildirilmiştir (77).

ii. PFA-100:

Test in vitro koşullarda trombozu taklit ederek sonuçları ortaya koyar. Testte, sodyum sitrat ile antikoagüle kan örneğinin kollajen ve diğer trombosit aktive eden maddelerden zengin bir yüzeye püskürtülüp oluşan pıhtılaşmanın tıkaçıcılığının oluşması için gereken süre belirlemeye çalışılır. ASA direnci kollajen ve epinefrinden zengin yapıda kapanma zamanının 186 saniyenin altında olması ile tanımlanmaktadır (78). Ancak test trombosit sayısı, trombosit fonksiyonu, eritrosit sayısı ve von Willebrand düzeylerinden etkilenebilmektedir (75).

iii. Ultegra RPFA:

Test, trombin aktive edici peptid içeren odacıklara tam kanın yerleştirilip trombosit agregasyonunun optik dansitesinde oluşacak farklılıklar hesaplanarak yapılır. Hızlı bir yatak başı test olarak kullanılabilir. Ancak tanısal “cut-off” düzeyleri net değildir.

iv. İdrar 11-Dehidrotromboksan B2 ölçümü:

Tromboksan B2, tromboksan A2'nin kararlı bir metabolitidir. ELİSA yöntemi ile ölçülmektedir. İdrar ölçümü ile trombositleri agregasyonu hakkında bilgi vermektedir. İdrar tromboksan B2 düzeyi, çok büyük olasılıkla COX-1 düzeyine bağlıdır. ASA kullanmayan

kişilerde de ASA direnci hakkında bilgi verebilmektedir (75, 76, 77). Tromboksan A2, aynı zamanda makrofaj ve monositlerde de salgılanabilmektedir. Bu nedenle akut enfeksiyon dönemlerinde kan ya da idrar tromboksan B2 düzeyleri etkilenebilmektedir (75). Böbrek yetmezliği, tromboksan atılımını etkileyerek test sonuçlarını bozabilmektedir.

v. *Işık ya da optik agregasyon:*

Tarihsel bir “altın standart” testtir. Pıhtılaşan kandan geçen ışık miktarı ölçülerek ASA direnci değerlendirilmektedir. Test; yaşa, cinse, ırka, diyete ve hematokrit düzeylerine bağlı olarak değişim göstermektedir (75).

vi. *İmpedans agregometri:*

Optik agregometri yöntemine benzer bir yapıdadır. Aradaki fark, değerlendirmede ışık yerine pıhtılaşan kandan geçen akımın kullanılmasıdır. Bu test de yaşa, cinse, ırka, diyete ve hematokrit düzeylerine bağlı olarak değişim göstermektedir (75).

C. ASA Direnci Neden Olur?

Weber ve arkadaşları ASA direncini üç gruba ayırmıştır (79):

i. *Tip I direnç farmakokinetik tip:*

ASA'nın kollajen ile uyarılan trombosit agregasyonunu inhibe edemediği halde in vitro 100µmol ASA ile tam trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunun sağlandığı tabloyu betimler.

ii. *Tip II direnç farmakodinamik tip:*

İn vitro eklenen ASA'nın kollajenin uyardığı trombosit agregasyonu ve tromboksan oluşumunu inhibe edemediği tabloyu betimler.

iii. *Tip III direnç yalancı tip:*

ASA'nın in vivo tromboksan oluşumunu tam inhibe etmesine rağmen in vitro kollajen ile trombosit agregasyonunun devam ettiği tabloyu betimler.

ASA direnci, bazı nedenlerden ötürü ortaya çıkabilir (Şekil 14) (74, 75, 76, 77);

1) *İlaç uyumsuzluğu:*

Hastaların yaklaşık %40'ı ilaca uyumsuzluk gösterebilmektedir. İlacı unutabilirler ya da yan etkilerinden dolayı kullanımında zorluk gösterebilirler. En sık görülen nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

2) *Doz yetersizliği:*

Günümüzde daha az rastlanan sorundur. Ülkemizde yer alan ASA preparatları, en az 80mg etken madde içermektedir. ASA'nın 30 mg/gün'den daha düşük dozlarda kullanımı etkin trombosit agregasyonunu engellemeyi sağlayamamaktadır. Çalışmalar da ASA'nın inme ve kardiyak olaylarda koruyuculuğu 75-1300mg/gün arasında aynı oranda olduğunu göstermektedirler (80).

3) *COX-1'e bağlanmada yarışma:*

Diğer NSAİİ ASA'nın COX-1 bölgesine bağlanımını engelleyebilmektedir (81).

4) *Trombosit dışı kaynaklı tromboksan A2/B2 yapımı:*

Özellikle makrofaj ve monosit kaynaklı tromboksan A2/B2 akut enfeksiyon durumlarında artmaktadır. Bunun dışında sigara içimi de her iki maddenin kanda artmasına neden olmaktadır (81).

5) *Trombosit yapımındaki artış:*

Dolaşıma çeşitli nedenlerden dolayı (enfeksiyon, koroner arter by-pass grefti vb.) yeni katılan trombositler, ASA etkisinden kurtulmayı başarabilmektedir.

6) *Taşiflaksi:*

ASA, kullanılmaya başlandıktan sonraki ilk aylarda COX-1 üzerine tam inhibisyon yapmasına rağmen ilerleyen dönemlerde etkisini kaybetmektedir. Tam oluşum mekanizması bilinmemektedir.

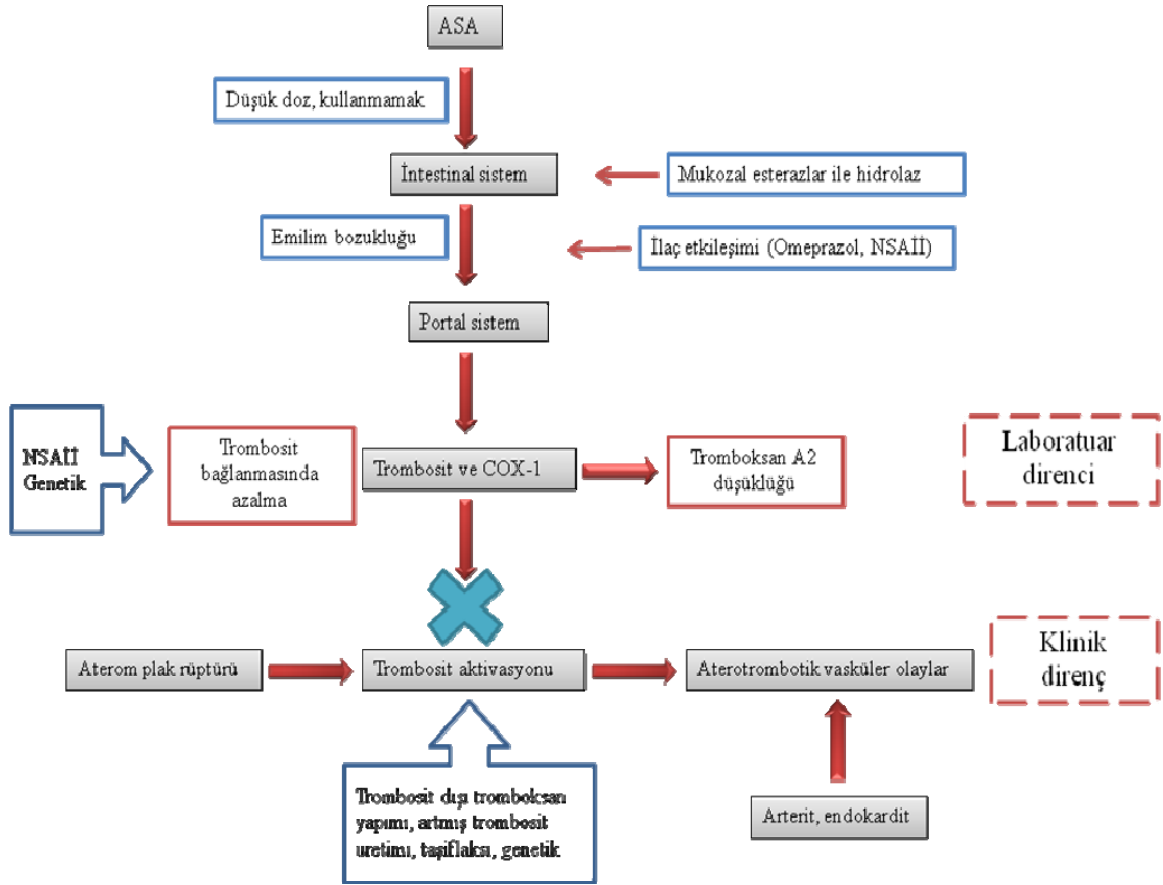
7) *Genetik polimorfizm:*

COX-1 enzim gen polimorfizmi (529. serini etkileyen gen polimorfizmi), glikoprotein IIIa gen polimorfizmi (erken dönemde ateroskleroz gelişimi ile ilişkili), 807C/T (873 G/A) gen polimorfizmi

(İntegrin ailesine üye, artmış tromboza nedeni) ve P2Y1 tek nükleotid polimorfizmi (trombosit agregasyonu ile ilişkili) bulunabilir.

8) *Prostaglandin F2a biyosentezi:*

Serbest radikallerin hücre membranını yıkması sonucu oluşan vazokonstrüktör ve trombositleri agrege eden bir maddedir. Özellikle kararsız anjina pectoris, sigara kullanımı ve diabetes mellitusta artış gösterebilir.



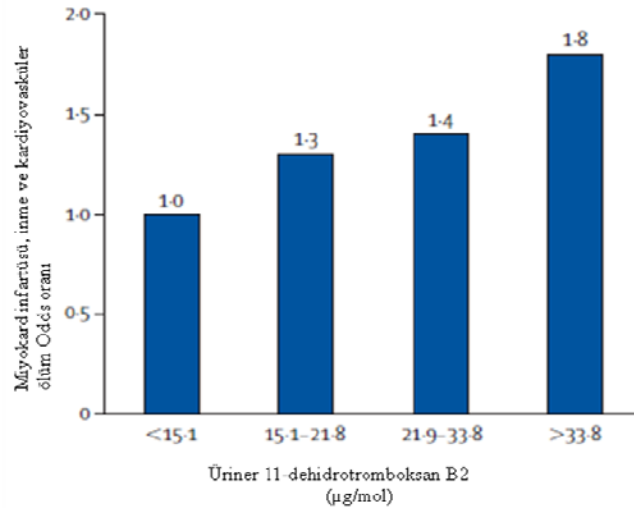
Şekil: 14. ASA direncinin olası mekanizmaları.

D. ASA Direncinin Klinik Önemi:

ASA, kardiyovasküler ve serebrovasküler İskemik olaylarda rutin kullanılan bir maddedir. Günümüzde, birincil ya da ikincil korunma için ASA kullanan milyonlarca insan bulunmaktadır. Bu hastalar, ASA'yı "korunmak" için kullanmaktadırlar. Ancak ASA direnci bulunan hastalar bu korunmadan yoksun kalmaktadırlar. Gum ve arkadaşları ASA direnci olan ve olmayan olguların kardiyovasküler risklerini araştırdığı çalışmada, ASA direnci olan olgularda, artmış ani ölüm, iskemik inme ve miyokard infarktüsü riski olduğunu göstermiştir (83). Diğer

bir uzun dönemli takipli HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) çalışmasında ise idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri yüksek hastalar 5 yıl takip edilmiş ve tromboksan B2 yüksekliği ile iskemik olaylar arasında yüksek bir ilişki saptanmıştır (Şekil 15) (84). Periferik arter hastalığı nedeni ile anjioplasti uygulanan hastaların takibinde ise ASA direnci olan olgularda yüksek restenoz oranları görülmüştür (85). Benzer şekilde iskemik inme geçiren olgularda ikincil korunma amacı ile kullanılan ASA'ya direnç var ise 10 kat artmış vasküler olay riski taşıdıkları saptanmıştır (86). Tüm bu bulgular ASA direncinin önemini ve klinik yansımaları gözler önüne sermektedir.

Şekil: 15. HOPE çalışmasında idrar 11-dehidrotromboksan B2 düzeyi artışı ile vasküler olay riski belirgin artmaktadır.



OUAS ve Asetil Salisilik Asit Direnci

OUAS hastalarının yüksek iskemik olaylar ile karşı karşıya kalacağı bilinmektedir (59-63). Bu hastalar öyle veya böyle mutlak birincil veya ikincil korunma için ASA kullanacakları aşikârdır. Çalışmalarda OUAS hastalarında trombosit fonksiyonunun bozulduğunu ve CPAP tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir (87, 88, 89). Ancak ASA direnci ile ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

MATERYAL VE METOT

Çalışmada, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Polikliniğine başvuran hastalar değerlendirilmiştir. Hastaların dahil etme ve dışlama kriterleri belirlenmiştir:

A. Dahil etme kriterleri:

- i. 18-80 yaş arası olmak,
- ii. PSG incelemesinde ağır OUAS tanısı almak,
- iii. ASA ve NSAİİ kullanmıyor olmak,
- iv. Sigara içmiyor olmak,
- v. Diabetes mellitusu olmamak,
- vi. Bilinen hipertansiyonu olmamak,
- vii. Son 2 haftada herhangi bir cerrahi işlem, iskemik olay veya enfeksiyon geçirmemiş olmak,
- viii. Herhangi bir böbrek yetmezliği tanısının olmaması.

B. Dışlama kriterleri:

Dahil etme kriterlerine uymamak.

Kontrol grubu, dahil etme kriterlerine uyan ancak OUAS kliniği olmayan (tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk ve horlama) kişilerden seçilmiştir.

Hastalar genel nörolojik bakılarının yanı sıra uyku hastalıkları için yapılandırılmış görüşmeye alındı. Hastalardan gündüz aşırı uykululuk, horlama ve tanıklı apne şikayeti olanlar değerlendirilip Türkiye için geçerlilik ve güvenilirliği bulunan “Epworth Uykululuk Testi” uygulandı (90). Kontrol grubuna da aynı test uygulandı. Hastaların rutin biyokimya ve hemogram değerleri incelendi. Her hasta KBB ve Göğüs Hastalıkları tarafınca konsülte edildi. Hastalara tüm gece PSG incelemesi yapıldı. PSG incelemesi uyku laboratuvarında saat 22.00’de başlatıldı. PSG montajı, “AASM Manual for Scoring Sleep” temel alınarak yapıldı. PSG kayıtları, SOMNOscreen EEG10-20 (Somnomedics GmbH – Randersacker, Germany) cihazı kullanılarak yapılmıştır. Sekiz EEG kanalı (F3,C3,O1,T5,F4,C4,O2,T6) karşı mastoide montajlanarak “Uluslararası 10-20” sistemine göre yerleştirildi. Her iki EOG kanalı, nazal akım, toraks ve abdomen sensörü (pletismograf), çene EMG’si, pulse oksimetri, derivasyon II EKG, her iki bacak EMG’si ve sistolik kan basıncı tüm gece boyunca kaydedildi. Ertesi günün sabahı hastalardan idrar örnekleri alınıp -80C⁰’de biyokimyasal analize kadar saklandı. Kontrol grubunun da sabah ilk idrar örnekleri toplandı. İdrar örnekleri alındıktan hemen sonra biyokimya laboratuvarında bulunan derin dondurucuda -85° de donduruldu. Örnekler Cayman Chemical’a ait (Ann Arbor, Miami, USA) katalog numarası 519501, lot numarası 206839 olan ticari kit ile çalışıldı. Çalışılmadan hemen önce çözündürüldü ve 1,4 dilüe edilerek çalışıldı. Çıkan sonuçlar dilüsyon faktörü ile çarpılarak pg/ml olarak verildi. Örnek

sonuçları kit içinde bulunan standartlar kullanılarak ($x = \% B/B_0$ değerleri; $y =$ standart değerler pg/ml) çizilen log log grafiği yardımı ile $y = 203,3x^{-0,3518}$ denkleminde her örnek değerini y yerine koyarak x (analit miktarı pg/ml cinsinden) saptanmıştır. Hastaların PSG kayıtları, Türk Uyku Tıbbı Derneği tarafından sertifikalı doktor tarafından incelendi. Değerlendirme, “AASM Manual for Scoring Sleep” yönergesine bağlı kalınarak yapıldı. ICSD II’ ye göre ağır OUAS tanısı alan hastalar ($AHI \geq 30$) değerlendirilmeye alındı.

Sonuçlar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı ile değerlendirilirken normal dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değerler Mann-Whitney testi, normal dağılım gösteren değerler ise t testi ile değerlendirildi. İki değişken arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise normal dağılım gösterenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya 30 ağır OUAS hastası ve 30 kontrol grubu alınmıştır. Hasta grubunda 11 kadın ve 19 erkek, kontrol grubunda 15 kadın ve 15 erkek bulunmaktaydı. Her iki grupta bulunan erkek ve kadın bireyler arasında herhangi bir istatistiksel farklılık izlenmedi ($p = 0,29$). Hasta grubun yaş dağılımı 51 ± 22 (SD=11) ve kontrol grubunun yaş dağılımı 54 ± 24 (SD=12) olarak bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından bir farklılık izlenmedi ($p = 0,42$). VKİ hasta grubunda $34,8 \pm 10,8$ kg/m² (SD=5,14 , %95 CI 32,7-36,8 kg/m²) ve kontrol grubunda $29,3 \pm 7,6$ kg/m² (SD= 3,8 , %95 CI 27,8-30,6) saptandı. Hasta grubunun VKİ değerleri kontrol grubuna göre daha fazlaydı ($p < 0,001$). Hasta grubunda Epworth puanları 12 ± 8 (SD=4 , %95 CI 10-14), kontrol grubunda ise 2 ± 2 (SD=1 , %95 CI 1-3) olarak bulundu. Bu sonuca göre hasta grubunun Epworth uykululuk ölçeği puanı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti (Şekil 16) ($p < 0,001$). Hasta grubunda saptanan idrar 11-DHTBxB2 düzeyi $26,7$ pg/dl (%95 CI 17,8-35,7 pg/dl) ve kontrol grubunda ise $12,7$ pg/dl (%95 CI 7,3-18,1 pg/dl) olarak saptandı. Hasta grubunda idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı (Tablo I, Şekil 17) ($p = 0,005$). Ancak bu farklılık cinsiyet, yaş ve VKİ düzeylerinden bağımsız idi ($p > 0,05$).

Hasta grubunun alt analizi yapıldığında idrar 11-DHTBxB2 düzeyindeki bu yüksekliğin cinsiyet, yaş, VKİ, Epworth uykululuk ölçeği puanı, AHI, ortalama apne süresi,

ortalama hipopne süresi, ortalama apne-hipopne süresi, total apne-hipopne süresi, desatürasyon indeksi, ortalama desatürasyon süresi, ortalama düşük desatürasyon, ortalama SpO₂ ve ortalama desatürasyon ile ilişki göstermediği saptanmıştır (Tablo II). Hasta grubunda Epworth uykuölçümü puanlarının desatürasyon indeksi ile orta derecede ilişkili olduğu görülmüştür (p=0,02, rho=0,424).

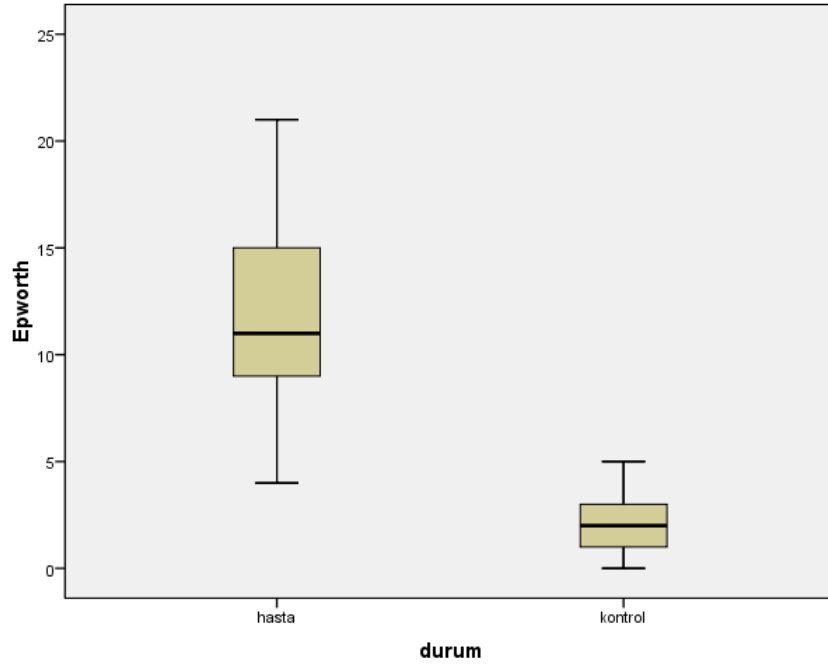
Çalışmanın power değeri 0,77 olarak ölçülmüştür.

Tablo: I. OUAS hastalarının idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri kontrol grubundan yüksek idi (p=0,005).

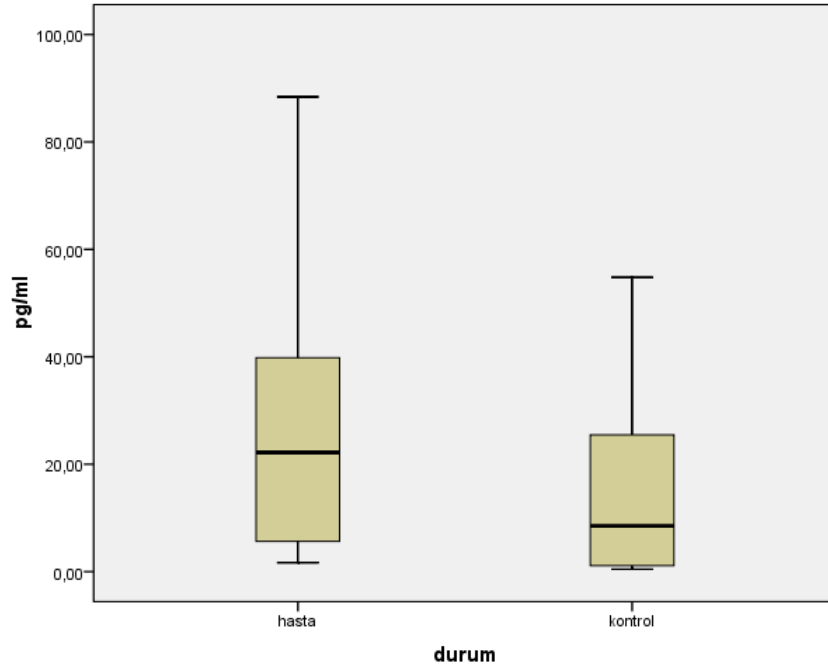
	Ortanca (pg/dl)	CI (%95) (pg/dl)	p
Hasta (n:30)	26,7	17,8-35,7	0,005
Kontrol (n:30)	12,7	7,3-18,1	

Tablo: II. İdrar 11-DHTBxB2 düzeyleri ile diğer değişkenler arasında ilişki saptanmadı (p>0,05)

		VKI	Epworth	AHI	Ort. Apne Süresi	Ort. Hipopne Süresi	Ort. Apne- Hipopne Süresi	Total Apne- Hipopne Süresi	Desat. İndeksi	Ort. Desat. Süresi	Ort. Düşük Desat.	Ort. SpO ₂	Ort. Desat.
11- DHTBxB2	Korelasyon Katsayısı (rho)	,162	,007	,079	,293	,222	,206	,186	,015	,275	-,200	-,075	-,218
	p	,394	,970	,678	,117	,239	,275	,324	,938	,141	,289	,695	,247
	N	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30



Şekil: 16. OUAS hastaları ve kontrol grubu arasında uykululuk ölçeği puanları anlamlı farklılık taşıyordu ($p=0,0001$)



Şekil: 17. OUAS hastaları ve kontrol grubu arasındaki idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, OUAS hastaları ile kontrol grubu arasında sabah idrarındaki 11-DHTBxB2 düzeyleri arasında anlamlı fark olduğu ortaya çıkmıştır. OUAS hastalarında idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri OUAS olmayan kontrol grubuna göre daha yüksek idi ($p= 0,005$). Bu bulguların ışığı altındaki çıkarımımız OUAS hastalarında olası ASA direncinin OUAS olmayanlara göre daha fazla olduğudur. Bu durum artmış kardiyoserebrovasküler olay riskini işaret edebilir.

OUAS hastalarında artmış kardiyoserebrovasküler iskemik olayların nedenleri arasında bozulmuş koagülasyon ve agregasyon önemli bir yer tutmaktadır (87, 88, 89). Trombositler, hipoksiden kolaylıkla etkilenebilmektedir. Postiskemik serebral mikrosirkülasyonda hipoksi/reoksijenasyon ile trombositlerin fonksiyonunun bozulduğu ve protrombojenik yapı kazandıkları gösterilmiştir (91). OUAS hastalarında gece boyu tekrarlayan hipoksi ve salgılanan epinefrin/norepinefrinin etkisi ile trombosit agregasyon ve aktivasyonlarının arttığı, ağır OUAS hastalarında da trombosit kaynaklı P-selektin (CD62P) ekspresyonunun yüksek olduğu izlenmiştir (92, 93). Bu değerlerin uygulanan etkili bir CPAP tedavisi ile düştüğü görülmüştür (94, 95).

ASA, günümüzde kardiyoserebrovasküler olayların önlenmesinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte ASA kullanan hastalarımızda bahsedilen olayların görülme olasılığı da vardır. ASA tedavisi altında olan hastaların %10-20'sinde tekrarlayan vasküler olayların görüldüğü bilinmektedir (74, 76, 84, 96). Bu noktada ASA direnci ortaya çıkmaktadır. ASA direnci çeşitli yollarla ölçülebilmektedir. İdrar 11-DHTBxB2 ölçümü daha noninvazif ve uygulanabilirliği kolay, sensitivite ve spesifitesi yüksek olan bir yöntemdir (75, 77, 97). Çalışmamıza, ASA kullanmayan hastalar dahil edilmiştir. Bunun nedeni, ASA kullanırken ortaya çıkacak diğer direnç mekanizmalarının karıştırıcı faktör olabileceğidir. Bu nitelikte çalışmamızda “de novo ASA direnci” belirlenmeye çalışılmıştır. ASA direnci inkomplet tromboksan A2 inhibisyonunu metaboliti olan 11-DHTBxB2'nin idrar miktarı ile gösterilebilir. OUAS hastalarında bu konuda yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Literatürde Eikelboom ve ark. yaptığı HOPE çalışmasının devamında ASA kullanan olgularda idrar 11-DHTBxB2 düzeyleri ölçülmüş ve takipte bu hastalardaki gelişen olaylar ile 11-DHTBxB2 düzeyleri arasında yakın bir ilişki izlenmiştir (Tablo III) (84). İdrar 11-DHTBxB2 düzeylerindeki artış kardiyoserebrovasküler olay ve buna bağlı ölümler için belirleyici risk oluşturmaktadır. Buradaki inme riskinin istatistiksel anlamsızlıkta ($p=0,34$)

çıkmasının nedenini yazarlar, olgu sayısındaki azlık (80 olgu) ile açıklamışlardır. Ancak tablo I'de de görüldüğü gibi son iki çeyreklik değerlerde risk oranı artmaktadır. Bizim çalışmamızda da OUAS hastalarındaki 11-DHTBxB2 düzeyleri 26,7 pg/dl (%95 CI 17,8-35,7 pg/dl) ve kontrol grubunda ise 12,7 pg/dl (%95 CI 7,3-18,1 pg/dl) olarak izlenmiştir. Eikelboom ve ark. çalışmasına uygun olarak kontrol grubunun aterotrombotik olay ile karşılaşma olasılığı az görülmektedir. Bununla birlikte OUAS hastalarında Eikelboom ve ark. sonuçlarına atfen 1,4 OR risk artışı söz konusudur. Bu hastalar, ASA kullansalar dahi kontrol grubuna göre baştan yüksek bir ASA etkisizliği olasılığı ile karşı karşıya kalacaklardır.

Tablo: III. HOPE çalışmasında idrar 11-DHTBxB2 düzeylerinin iskemik olaylar için riski

SONUÇ	Odds Ratio (>33,7pg/ml)	P değeri
MI (n:378)	2.0	0,006
İnme (n:80)	0.6	0,34
Kardiyovasküler Ölüm (n:244)	3.5	<0,001
MI+İnme+Kv Ölüm (n:488)	1.8	0,009

Çalışmamızda, OUAS hastalarında idrar 11-DHTBxB2 düzeylerinin cinsiyet, yaş, VKİ, Epworth uykululuk ölçeği puanı, AHI, ortalama apne süresi, ortalama hipopne süresi, ortalama apne-hipopne süresi, total apne-hipopne süresi, desatürasyon indeksi, ortalama desaturasyon süresi, ortalama düşük desatürasyon, ortalama SpO₂, ortalama desatürasyon ile ilişkisi saptanmamıştır (Tablo II). AHI ile idrar 11-DHTBxB2 düzeyi arasında bir ilişkinin çıkmamasının nedeni tüm hastaların ağır OUAS olması (AHI>30) olabilir. Beklenen; hipopsiyi ve maruz kalınma süresini belirleyen AHI, ortalama apne-hipopne süresi, total apne-hipopne süresi, desatürasyon indeksi, ortalama desatürasyon süresi, ortalama düşük desatürasyon, ortalama SpO₂, ortalama desatürasyon ile doğru bir korelasyon çizmesi idi. Çalışmamızdaki hasta sayısının az olması bu yönde bir ilişkiyi göstermekte yetersiz kalmış olabilir.

Hasta grubu ile kontrol grubu değerlendirildiğinde Epworth uykululuk ölçeği değerleri arasında alt grup analizlerinde uykululuk düzeyini belirleyen subjektif test Epworth uykululuk ölçeğinin desatürasyon indeksi ile orta derecede pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür (p=0,02, rho=0,424). Bu sonuç gece boyu oluşan hipoksi sayısının gündüz uykululuğunun

derecesini belirlediğini desteklemektedir (98, 99). Epworth uykululuk ölçeği ilk kez 1991 yılında kullanılmaya başlanmıştır (100). Toplam 8 uyku durumu sorusuna uyku durumunu betimleyen 0 ile 3 arasında puan verilmesi istenmektedir. Altı puan ve altı normal olarak değerlendirilirken 16 puan ve üstü ciddi uykululuk anlamına gelmektedir. Gündüz uykululuğu belirlemede altın standart olan “çoklu uyku latans testi” zayıf bir korelasyon bulunmaktadır (101,102). Bununla birlikte OUAS ile de güçlü bir korelasyon izlenmemektedir (103). Ancak alınan puan arttıkça OUAS ile korelasyonu artmaktadır. Bizim çalışmamızda hasta grubunun hepsi ağır OUAS idi. Hasta grubunda saptadığımız Epworth uykululuk ölçeği puanları 12 ± 8 (SD=4 , %95 CI 10-14) ve kontrol grubunda ise 2 ± 2 (SD=1 , %95 CI 1-3) olup hasta grubu kontrol grubuna göre daha fazla gündüz uykululuğa sahipti ($p<0,001$). Kontrol grubumuzun hiçbiri 6 puan almamıştır. Bununla birlikte OUAS hastalarımızın orta derecede uykululuğu bulunmaktaydı. OUAS hastalarında gece boyunca gelişen desatürasyonların saatlik indeksi hesaplandığında Epworth uykululuk ölçeği ile zayıf pozitif yönde ilişkili olduğu izlenmiştir. Gece boyunca ortaya çıkan desatürasyonlar arousallar yaratmakta ve uyku mimarisi bozularak hastaların “dinlendirici” uykuyu (N3 ve REM) uyumaları zorlaşmaktadır. Bunun sonucunda da hastalar gündüz aşırı uykululuktan şikayet etmektedirler. Roure ve ark. yakın zamanda yaptıkları çalışmada 1649 gündüz aşırı uykululuk yakınması olan (Epworth uykululuk ölçeği 15 ± 3) hastanın uyku yapısını incelemişler ve gündüz aşırı uykululuğun arousal indeks ($p<0,0001$) ve AHI ($p<0,005$) ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (104).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, ağır OUAS hastalarında olası ASA direncinin varlığını ortaya koymayı amaçlamıştık. OUAS hastalarında artmış idrar 11-DHTBxB2 ekstraksiyonunu ve dolayısı ile “de novo” ASA direncinin varlığını gösteren bu çalışma, literatürde ilktir. Çalışma grubumuzdaki hasta sayısının azlığı bu sonucun ne ile bağıntılı olduğunu açıklamakta yetersiz kalmış olabilir. OUAS hastalarında saptanan artmış idrar 11-DHTBxB2 itrahi, gelişebilecek kardiyoserebrovasküler olaylar açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır.

Bizim çalışmamız, OUAS hastalarında kardiyoserebrovasküler olayların primer ve/veya sekonder profilaksi için farklı tedavi stratejileri planlanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

ÖZET

OUAS, toplumda %2-4 oranında görülen, kardiyoserebrovasküler olay riskini arttıran bir durumdur. Özellikle OUAS'ın yarattığı hipoksi ve buna bağlı gelişen diğer olaylar bu riski oluşturmaktadır. Bu hastalar, kardiyoserebrovasküler olay riskini azaltmak için primer ve/veya sekonder koruma amacı ile ASA kullanmaktadırlar. OUAS'ın trombosit fonksiyonunu bozduğu ve aterotrombotik olaylara zemin hazırladığı bilinmektedir. ASA, trombositlerden tromboksan sentezini kalıcı olarak inhibe etmektedir. Direnç varlığında bu inhibisyon olmamakta ve kanda tromboksan düzeyi artmaktadır. Tromboksan metaboliti 11-DHTBxB2 olarak idrarla atılmaktadır. Bu metabolitin ölçümü, ASA direncini göstermektedir. Biz çalışmamızda OUAS hastalarında olası ASA direncini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 30 ağır OUAS ve 30 kontrol çalışmada değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun sabah ilk idrarları alınıp biyokimyasal incelemeye kadar -80 C⁰ 'de saklanmıştır. ELİSA yöntemi ile idrar 11-DHTBxB2 düzeyi ölçülüp, olası ASA direnci değerlendirilmiştir. OUAS hastalarında kontrol grubuna göre idrar 11-DHTBxB2 düzeyi daha yüksekti (p=0,005). Bu da OUAS hastalarında olası ASA direncinin varlığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, OUAS, kardiyoserebrovasküler olay için bir risk faktörüdür. Bu hastaların riski, ASA direnci nedeni ile daha da artmaktadır. Bu nedenle OUAS hastalarında kardiyoserebrovasküler olayların primer ve/veya sekonder profilaksi için farklı tedavi stratejileri planlanması gerekmektedir. Bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: OUAS, iskemik olay, ASA, ASA direnci.

SUMMARY

Possible ASA Resistance in OSAS Patients

OSAS, seen in 2-4% of the population, increases the risk of cardiovascular incidence. Especially OSAS-related hypoxia and its causes result in this risk. OSAS patients use ASA as a primary and/or secondary protection to reduce the risk of cardiovascular incidence. It is known that OSAS interferes with the thrombocyte function and initiates atherothrombotic events. ASA permanently inhibits the synthesis of thromboxane from thrombocytes. In the presence of resistance the inhibition does not take place and blood thromboxane level rises. Thromboxane metabolite is discarded as 11-DHTBxB2 via urine. The measure of this

metabolite shows the ASA resistance. In our study we aimed to investigate the possible ASA resistance in OSAS patients. For this purpose 30 intensive OSAS and 30 controls were evaluated in this work. The first urine samples of the patients and the control group were collected in the morning and stored at -80°C until biochemical analysis. Urine 11-DHTBXB2 level was detected by ELISA and possible ASA resistance was evaluated. OSAS patients exhibited a higher urine 11-DHTBXB2 level than the control group ($p=0.005$). This finding supports the existence of ASA resistance among OSAS patients.

As a result, OSAS is a risk factor for cardiovascular incidence. The risk further increases due to the ASA resistance. For this reason new treatment strategies must be designed for the primary and/or secondary prophylaxis of cardiovascular incidences in OSAS patients.

Keywords: OSAS, ischemic incidence, ASA, ASA resistance.

KAYNAKLAR

1. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4
2. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Eds: Fairbanks NF ve Fujita S. Raven Pres, Ltd, New York 1994; 1-16
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea syndromes. Ann Rev Med 1976; 27: 465-484.
4. AASM Manual for Scoring Sleep, 2007.
5. Stradling JR, Davies RJO. Sleep 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 2004; 59: 73–8.
6. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. Thorax 1991; 46: 85–90.
7. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. N Eng J Med 1993; 328: 1230-1235.
8. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walslaben JA, Enright PL, Samet JM. Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162:893–900.
9. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:1186–1192.
10. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. J Am Med Assoc 2000; 284:3015–3021.
11. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2002; 347:498–504.

12. Köktürk O, OUAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998;46(2):193–201.
13. Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19(10): 827–53.
14. Isono S, Remmers J. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. *Principles and Practice of Sleep Medicine –Kryger, Roth, Dement.* WB Saunder’s Company, 1994; 63: 642-656
15. John M. Shneerson, *Sleep Medicine: A Guide To Sleep and Its Disorders Chapter Obstructive Sleep Apnoeas And Snoring, Second Edition Published By Blackwell Publishing Ltd 2005 Isbn-13: 978-1-4051-2393-8.*
16. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 586–93.
17. Basnee RC, Ringler J, Schwartzstein Richard M, Weinberger Steven E, Weinberger Steven E, Sparrow D, Weis W. Effect of inspired air tempature on genioglossus activity during nose breathing in awake humans. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68: 1098-1103
18. Kuna S, Sant’Ambrogo G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389.
19. Cole P, Chaban R, Hoffstein V. Site of upper airway obstruction in patients with idiopathic obstructive sleep apnea, *Laryngoscope* 1988; 98: 641-647.
20. Hudgel D. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J. Appl. Physiol* 1986; 1(4): 1403-1409
21. Launios SH, Feroah TR, Campell WN, Issa FG, Morrison D,Whitelaw WA, Isono S, Remmers JE. Site of pharyngeal narrowing predicts outcome of surgery for obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:182-189.

22. Lopata M, Onal E. Mass loading sleep apnea and pathogenesis of obesity/hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:640–645.
23. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–8.
24. Ip MS, Lam KS, Ho C, et al. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118:580–6.
25. Manzella D, Parillo M, Razzino T, et al. Soluble leptin receptor and insulin resistance as determinant of sleep apnea. *Int J Obes* 2002; 26: 370–5.
26. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: A prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985; 32:429-434
27. Hamilton J, Dagg K, Sturrock R, Anderson J, Banham S. Sleep apnoea caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul; 38(7):679-80.
28. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1186–92.
29. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003; 7(4): 185–8.
30. Kapur VK, Koepsell TD, deMaine J, et al. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1379–83.
31. Saini J, Krieger J, Brandenberger G, et al. Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients. *Horm Metab Res* 1993; 25(7):375–81.
32. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res* 1998; 7(1):3–11.
33. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003; 149(4):331–5.

34. Lee-Chiong, Teofilo, Sleep: A Comprehensive Handbook, Part IV Sleep Disordered Breathing Syndromes 2006, John Wiley & Sons, ISBN-13 978-0-471-68371-1
35. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., Quan, S. F. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL, 2007.
36. Whyte KF, Allen MB, Jeffrey AA, et al: Clinical features of the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Q J Med* 1989; 72: 659–666.
37. Ohayon MM, Guilleminault C, Priest RG, et al: Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample. *BMJ* 1997; 314: 860–863.
38. Parish JM, Lyng PJ: Quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea or hypopnea after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2003; 124: 942–947.
39. Kales A, Caldwell A, Cadieux R, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea -II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chron Dis* 1985; 38: 427 – 434
40. Duran J, Esnoala S, Rubio R, Izutueta A: Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects ages 30–70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Mar; 163:685–689.
41. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea *Chest* 1993; 103: 1-6.
42. Johns MW: Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376–381.
43. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2006 Jun;7(4):362-7.

44. Lavie P, Herer P, Hoffstein V: Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479–482.
45. Schwartz DJ, Kohler WC, Karatinos G: Symptoms of depression in individuals with obstructive sleep apnea may be amenable to treatment with continuous positive airway pressure. *Chest* 2005; 128:1304–1309.
46. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 399-416.
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S; Wright Jr JT; Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
48. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on hypertension management: Obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 205-210.
49. Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffr BB, Blaschke TF: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187–191.
50. Pepperell J, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJO: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204–210.
51. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68–73.
52. Schafer H, Hasper E, Ewig S, Koehler U, Latzelsberger J, Tasci S, Luderitz B: Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J* 1998 ;12: 679–684.

53. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R: Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380–386.
54. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD: Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152–158.
55. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT: Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591–595.
56. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK: Association of atrial fibrillation and sleep apnea. *Circulation* 2004; 110:364–367.
57. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK: Obstructive sleep apnea and recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107:2589–2594.
58. Meston N, Davies RJO, Mullins R, Jenkinson C, Wass JAH. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *J Int Med* 2003; 254:447–54.
59. Lavie L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: a mechanistic approach. *Neurol Clin.* 2005 Nov;23(4):1059-75.
60. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003 Feb; 7(1):35-51.
61. Brown DL. Sleep disorders and stroke. *Semin Neurol.* 2006 Feb; 26(1):117-22
62. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol.* 2004 Jun; 3(6):333-42.
63. Neau JP, Paquereau J, Meurice JC, Chavagnat JJ, Gil R. Stroke and sleep apnoea: cause or consequence? *Sleep Med Rev.* 2002 Dec; 6(6):457-69.

64. Ulukavak Ciftci T, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*. 2005 Jul-Aug; 72(4):395-401.
65. Craven LL. Acetylsalicylic acid: possible preventive of coronary thrombosis. *Ann West Med Surg* 1950; 4:95–9.
66. Craven LL. Prevention of coronary and cerebral thrombosis. *Miss Valley Med J* 1956;78:213–5.
67. Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-35.
68. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-60.
69. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group, *Lancet* 349 (1997); 1569–1581.
70. The Canadian Cooperative Study Group, A randomized trial of aspirin and sulfipyrazone in threatened stroke, *N Engl J Med* 299 1978; 53–59.
71. Roth GJ, Calverley DC. Aspirin, platelets and thrombosis: theory and practice. *Blood* 1994; 83: 885–98.
72. Pollack A. *New York Times* (New York), July 20, 2004: F1.
73. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, et al. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
74. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710–13.

75. Hankey GJ, Eikelboom JW. Aspirin resistance. *Lancet*. 2006 Feb 18;367(9510):606-17.
76. Patrono C, Rocca B. Drug insight: aspirin resistance fact or fashion? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007 Jan;4(1):42-50.
77. Pamukçu B. , Oflaz H. , Nişancı Y. Aterotrombotik hastalıklarda güncel bir sorun - aspirin direnci: Tanımı, oluşum mekanizmaları, laboratuvar yöntemleri ile belirlenmesi ve klinik sonuçları. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7 Suppl 2; 20-6
78. Mammen EF, Alsbameeri RS, Comp PC. Preliminary data from a field trial of the PFA-100R system. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(suppl.2): 113-21.
79. Weber AA, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets* 2002; 13: 37-40.
80. Anti-thrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
81. Curtis JP, Krumholz HM. The case for an adverse interaction between aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Is it time to believe the hype? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 991–93.
82. Weber AA, Liesener S, Schanz A, Hohlfeld T, Schror K. Habitual smoking causes an abnormality in platelet thromboxane A2 metabolism and results in an altered susceptibility to aspirin effects. *Platelets* 2000; 11: 177–82.
83. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A Prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
84. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.

85. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, et al. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.
86. Grotemeyer KH, Scharafinski HW, Husstedt IW. Two-Year follow-up of aspirin responder and aspirin non responder a pilot-study including 180 post-stroke patients. *Thromb Research* 1993; 71: 397-403.
87. Sanner B.M., Konermann M. , Tepel M. , Groetz J. , Mummenhoff C. , Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648-652.
88. 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;625-630.
89. David S. Hui, Fanny W. Ko, Joan P. Fok, Michael C. Chan, Thomas S. Li, Brian Tomlinson, Gregory Cheng. The Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Platelet Activation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 2004; 125;1768-1775.
90. Ağargün M.Y, Çilli A.S, Kara H. , Bilici M., Telcioğlu M. , Semiz Ü.B. , Başoğlu C. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin Geçerliği ve Güvenirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1999; 10(4): 261-267.
91. Ishikawa M, Cooper D, Russell J, et al. Molecular determinants of the prothrombogenic and inflammatory phenotype assumed by the postischemic cerebral microcirculation. *Stroke* 2003; 34:1777–82.
92. Bokinsky G, Miller M, Ault K, et al. 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.

93. Geiser T, Buck F, Meyer BJ, et al. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration (Herrlisheim)* 2002; 69: 229–34.
94. Eisensehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, et al. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51:188–95.
95. Hui DS, Ko FW, Fok JP, et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004; 125:1768–75.
96. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*. 2001; 119: 39S-63S.
97. McGlasson D.L, Fritsma G.A. Comparison of four laboratory methods to assess aspirin sensitivity. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2008, 19.120–123
98. Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *J. Sleep Res* 1997; 6(4):276–80.
99. Smith S.S. , Oei T.P.S., Douglas J.A., Brown I., Jorgensen G., Andrews J. Confirmatory factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale (ESS) in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Medicine* 9 2008; 739–744.
100. John MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540–5.
101. John MW. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1994; 17:703–10.
102. Chervin RD, Aldrich MS, Pickett R, et al. Comparison of the results of the Epworth Sleepiness Scale and the Multiple Sleep Latency Test. *J Psychosom Res* 1997; 42:145–55.
103. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology* 1999; 52: 125–31.

104. Roure N. , Gomez S. , Mediano O. , Duran J. , De La Pena M. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine* 9 2008; 727–731.

EKLER

Ek1: Epworth Uykululuk Ölçeği



ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UYKU BOZUKLUKLARI POLİKLİNİĞİ

Hastanın Adı-Soyadı:
Dođum Tarihi:
Adres:
Kurum:

Prot. No:
Tarih:
Telefon:

EPWORTH UYKULULUK TESTİ

Aşağıdaki durumlarda son aylarda uykulama veya uyuma ihtimalinize en uygun rakamı işaretleyin.

- 0 – Hiçbir zaman uyuklamadım.**
1 – Bazen uyuklarım veya uyurum.
2 – Genellikle uyuklarım veya uyurum.
3 – Sıklıkla uyuklarım veya uyurum.

- | | |
|--|---------|
| ➤ Otururken ve okurken | 0 1 2 3 |
| ➤ Oturmuş televizyon izlerken | 0 1 2 3 |
| ➤ Topluluk içinde aktif olmadan otururken (sinemada) | 0 1 2 3 |
| ➤ Arabada yolcu olarak 1 saat seyahat ederken | 0 1 2 3 |
| ➤ Öğleden sonra uzandığımda | 0 1 2 3 |
| ➤ Otururken ve birisi ile konuşurken | 0 1 2 3 |
| ➤ Alkolsüz yemek sonrası sakin otururken | 0 1 2 3 |
| ➤ Araba kullanırken trafik tıkanığında | 0 1 2 3 |

TOPLAM: / 24