

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE CPAP TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Dr. EMİNE BANU ÇAKIROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE–2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ VE CPAP TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Dr. EMİNE BANU ÇAKIROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALİ NİHAT ANNAKKAYA

DÜZCE–2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum, üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, vizitlerinin hiç bitmesini istemediğim, öğretmekten hiç yorulmayan, çok sevdiğim ve saydığım değerli tez hocam Sayın Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya' ya,

Sabır, hoşgörü ve ilgisini benden hiç esirgemeyen, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, hastalarına ve bizlere karşı olan pozitif davranışları ve her daim yüzünden eksik olmayan tebessümü ile değerli hocam Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Peri Meram Arbak' a,

Hangi şartta, hangi saatde olursa olsun bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşmaya çalışan, eğitimim boyunca her türlü ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Öner Abidin Balbay' a,

Her daim ve her koşulda yardımını hep yanımda hissettiğim, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Leyla Aydın Yılmaz' a,

Kısa bir süre de olsa keyifle birlikte çalıştığım Sayın Yrd. Doç. Dr. Ege Güleç Balbay' a,

Tez çalışmamda yardımlarından ve her daim koşulsuz desteğinden dolayı sevgili Dr. Ümran Toru' ya, eğitimim boyunca her türlü koşul ve şartta birlikte çalıştığımız, zorlukları birlikte aştığımız değerli arkadaşlarım Dr. Hasan Süner, Dr. Sinem Berik, Dr. Fatih Alaşan ve Dr. Yağmur Bahar' a,

Tüm yalnış ve doğrularımla koşulsuz arkamda olan, hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onlara borçlu olduğum sevgili annem ve babam Mihriban-Selami Çakıroğlu ile biricik kardeşim Ayşe Pınar Çakıroğlu' na,

Kalbimin en derinliklerinden ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Banu Çakıroğlu

ÖZET

Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Ortalama Trombosit Hacmi ve CPAP Tedavisinin Etkisi?

Giriş ve Amaç: Yapılan birçok çalışma Obstruktif Sleep Apne Sendromu (OSAS)'nun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Trombositler kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynar. OSAS'lı hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun sık görülen kardiyovasküler komplikasyonların önemli bir nedeni olabileceği vurgulanmaktadır. Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivitesini gösteren bir parametredir. Bu çalışmada; OSAS'lı hastalarda trombosit aktivasyonunun dolaylı bir göstergesi olan OTH'ni ve CPAP tedavisinin OTH üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem: OSAS kliniği ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uyku laboratuarına son 1 yıl içinde başvuran ve polisomnografiye (PSG) bağlanan ardışık 200 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hemogram ile OTH ölçülen 158 hasta çalışmaya alındı. Hastalar apne hipopne indekslerine (AHI) göre dört sınıfa ayrıldı. Gruplar demografik ve klinik özellikler, polisomnografik veriler, hemogram parametreleri ve OTH açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda OSAS tedavisinin OTH üzerine etkisini göstermek için ağır OSAS olup 1 ay düzenli CPAP tedavisi alan ve hemogram kontrolleri yapılan olgularda (20 olgu) OTH 'deki değişim araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 51'i kadın (%32,3) 107'si erkek (%67,7) toplam 158 olgu dahil oldu. Yaş ortalaması 51±13 (min-16, max-82) idi. Olguların %74,1'inde (117/158) OSAS tespit edildi. Hafif OSAS 32 (%20.3), orta OSAS 28 (%17.7) ağır OSAS 57 (%36.1) olgu idi

Gruplar arasında medyan yaş benzer bulundu. VKİ, Boyun çevresi ve Epwort Uykululuk değeri, uykuda horlama yüzdesi, uyku sırasında %90'ın altındaki

saturasyon miktarı, desaturasyon indeksi, hemogram parametrelerinden hemoglobin ve hemotokrit değerinin OSAS şiddeti ile anlamlı olarak arttığı tespit edildi.

Gruplar arasında trombosit sayısı ve uyku etkinliği yönünden fark saptanmadı. Ortalama trombosit hacmi Ağır OSAS olgularında OSAS olmayan ve hafif OSAS olan olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.001). OTH ile AHİ, desaturasyon indeksi, uyku süresince %90'ın altındaki saturasyon miktarı arasında negatif, uyku etkinliği ve LDH arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıklar (DM, Hiperkolesterolemi) ve ilaç kullanımına (ACE inhibitörü, B-bloker, Ca-Kanal blokeri, diüretik, aspirin) göre OTH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Ağır OSAS grubunda bir aylık CPAP tedavi sonrası OTH'nin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (p=0.021) Tedavi öncesi ve sonrası bakılan medyan eritrosit ve trombosit sayısı, hemotokrit yüzdesi, hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları ağır OSAS olgularında kontrol grubuna göre OTH ve dolayısı ile trombosit aktivasyonundaki artışı desteklememektedir. Buna karşın bu çalışmanın sonuçları ağır OSAS olgularında 1 aylık CPAP tedavisinin OTH'ni ve bununla ilişkili trombosit aktivasyonunu azalttığını göstermiştir. Konu ile ilgili daha geniş seriler üzerinde kontrollü, prospektif ve tedavi sonuçlarını da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: uyku apne; obstrüktif uyku apne; ortalama trombosit hacmi; apne-hipopne indeksi; trombosit aktivasyonu

İNGİLİZCE ÖZET

Mean Platelet Volume and Effect of CPAP Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome?

Introduction and Aim: Previous studies have supported that Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Platelets play a key role in cardiovascular diseases. It was emphasized that increased platelet activation in patients with OSAS may be an important reason of commonly seen cardiovascular complications. Mean platelet volume (MPV) is a parameter that shows platelet function and activation. In this study; we aimed to evaluate MPV, which is an indirect indicator of platelet activation, and effect of CPAP therapy on MPV in patients with OSAS.

Method: Consecutively two hundred patient's records, who applied to sleep laboratuary of Düzce University Medical Faculty Department of Chest Diseases with OSAS clinic and underwent overnight polysomnography (PSG), were retrospectively examined. 158 patient, whose blood counts and MPV values were measured, were taken into the study. Patients were categorized into four groups according to apnea hipoapnea index (AHI). Groups were compared to demographical and clinical characteristics, polysomnographic datas, blood count parameters and MPV values. At the same time, in order to show the effect of OSAS therapy on MPV, a change in MPV was searched in severe OSAS cases (20 cases) who took one month of regular CPAP therapy and whose blood counts were measured.

Results: Totally 158 subjects 51 women (%32,3) 107 men (%67,7) were enrolled in this study. Median age was 51±13 (min-16, max-82). OSAS was diagnosed in %74,1 (117/158) of the cases. Mild OSAS was 32 (%20.3), moderate OSAS was 28 (%17.7) and severe OSAS was 57 (%36.1) of the cases. Mean age was similar between the groups. Statistically significant

increase was found between OSAS severity and BMI, neck circumference and Epworth Sleepiness Scale, snoring percent during sleep, the amount of desaturation below 90 percent during sleep, desaturation index, hemoglobin and hematocryte values from blood parameters. There was no statistically significant difference between the groups in terms of platelet count and sleep efficiency. Mean platelet volume was found significantly lower in cases with severe OSAS when compared with mild OSAS group and subjects without OSAS (p=0.001). Negative corelation was found between MPV and AHI, desaturation index, the amount of desaturation below 90 percent during sleep, and positive corelation was found between sleep efficiency and LDH. There were no statistically significant differences between MPV values according to sex, smoking and alcohol usage, comorbidities (DM, Hypercholesterolemia) and medication (ACE inhibitor, β-blocker, Ca-channel blocker, diuretic, aspirin). In severe OSAS group after one month of CPAP therapy MPV was significantly decreased as to before therapy (p=0.021). There were no statistically significant differences in terms of median erythrocyte and platelet count, hematocryte percentage and hemoglobin values.

Conclusion: Results of the study don't support the increase in MPV and consequently in platelet activation in severe OSAS cases compared to the control group. Conversely, results of this study have shown that one month of CPAP therapy has reduced MPV and so platelet activation in severe OSAS cases. Related to this subject controlled, prospective studies containing therapy results over large series is required.

Key Words: sleep apnea; obstructive sleep apnea; mean platelet volume; apnea-hipoapnea index; platelet activation.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

DIS KAPAK ……
BOS SAYFA…….
İÇ KAPAK SAYFASI……
ÖNSÖZ…… i
TÜRKÇE ÖZET……... ii
İNGİLİZCE ÖZET……. iv
İÇİNDEKİLER……. vi
SİMGELER VE KISALTMALAR…….. vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ……. 1
2.GENEL BİLGİLER…….. 2
2.1. Obstruktif Uyku Apne Sendromu…….. 2
2.1.1. Tanım…….. 2
2.1.2. Epidemiyoloji…….. 2
2.1.3. Fizyopatoloji…… 3
2.1.4. Risk Faktörleri…… 4
2.1.4.1. Obezite…… 4
2.1.4.2. Cinsiyet…… 4
2.1.4.3. Yaş……5
2.1.4.4. Genetik Özellikler……5
2.1.4.5. Boyun Çevresi……5
2.1.4.6. Alkol, Sigara ve İlaç kullanımı…… 5
2.1.5. Tanı…… 6
2.1.6. Tedavi…… 7
2.2. Ortalama Trombosit Hacmi…… 8
2.2.1. OTH' nin Ölçümü……9
2.2.2. Akut Koroner Sendromda OTH……11
2.2.3. Sigara ve OTH……11
2.2.4. Hipertansiyon ve OTH…… 11
2.2.5. Hiperlipidemi ve OTH…… 12
2.2.6. Serebrovasküler olay ve OTH…… 12
2.2.7. Egzersiz ve OTH……12
2.2.8. Obezite ve OTH…… 12
3. MATERYAL VE METOT…… 13
3.1. Çalışma Grubu…… 13
3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi……13
3.3. Uyku Çalışması…… 13
3.4. Olguların Değerlendirilmesi…… 14
3.5. İstatistiksel Analiz……14
4. BULGULAR…… 15
5. TARTIŞMA…… 27
6. SONUÇ…… 34
7. KAYNAKLAR…… 35
BOŞ SAYFA…….
ARKA DIŞ KAPAK……..

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM: Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi (American Academy of Sleep Medicine)
ACE: Angiotensin converting enzim
AHI: Apne hipopne indeksi
BKİ: Beden kitle indeksi
Ca: Kalsiyum
CRP: C-reaktif protein
CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous positive airway pressure)
DM: Diabetes mellitus
EDTA: Etilen diamin tetra asetikasit
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
EOG: Elektrookülografi
EMG: Elektromiyografi
FL: Fentolitre
KBB: Kulak-Burun-Boğaz
LDH: Laktat dehidrogenaz
OSAS: Obstrüktif uyku apne sendromu (Obstructive sleep apnea syndrome)
OTH: Ortalama trombosit hacmi
PAP: Pozitif havayolu basıncı (Positive airway pressure)
PDW: Platelet distribution width
PSG: Polisomnografi
RDW: Red distribution width
SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows

Obstruktif Uyku Apne Sendromunda Ortalama Trombosit Hacmi ve CPAP Tedavisinin Etkisi?

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uykuda üst havayolunda tekrarlayan kısmi veya tam tıkanıklıklar nedeniyle uyku sırasında meydana gelen solunum durması epizotları, uyku bölünmesi, oksijen desatürasyonu ve gündüz artmış uyku haliyle karakterize klinik bir tablodur (1, 2). OSAS prevalansı genel olarak kadınlarda %2-3, erkeklerde %4-5 arasındadır (3). Türkiye' de ise yapılan bir araştırmada OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur (4).

Hastalığın tanısı için uykuda apne veya hipopnelerin tek başına olması yeterli değildir, tanı için apne-hipopne indeksine (AHİ) bakılır. AHİ, uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir. Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi (AASM) OSAS' ı AHİ' ye göre 3 gruba ayırmaktadır; hafif OSAS (AHİ= 5-15), orta OSAS (AHİ =15-30), ağır OSAS (AHİ>30) (5).

Obstruktif uyku apne sendromlu hastalara ait en önemli komplikasyonlar kardiyovasküler sisteme aittir (6, 7). Obstruktif uyku apnesi sendromu ile birlikte görülen kardiyovasküler hastalıklar sıklık sırasına göre sistemik arteryel hipertansiyon (%30 - 60), pulmoner hipertansiyon (%20 - 30), koroner arter hastalığı (%20 - 30) ve konjestif kalp yetersizliği (%5-10)' dir (8-10).

Kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, negatif intratorasik basınçta büyük dalgalanmalar, intermittan hipoksi ve hiperkapni, sempatik sinir sistemi aktivitesinde artış, vasküler endotel disfonksiyon, oksidatif stres, sistemik inflamasyon, aşırı trombosit aktivasyonu ve metabolik disregülasyon ile ilişkili multifaktöriyel bir süreçtir (11).

Epidemiyolojik veriler Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)'nun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Bu gözlemler kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde OSAS'nin rolünü araştırmaya sevk etmiştir.

Trombositler kardiyovasküler hastalıklarda anahtar rol oynar. OSAS'Lı hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun sık görülen kardiyovasküler komplikasyonların önemli bir nedeni olabileceği vurgulanmaktadır (12). Ortalama trombosit hacmi (OTH) trombosit fonksiyon ve aktivitesini gösteren bir parametredir (13). Potansiyel trombosit aktivite ve agregasyonu, tam kan sayımının bir parçası olan ortalama trombosit hacmi (OTH) ölçülerek güvenli bir şekilde tahmin edilebilir (13,14).

Bu çalışmada; OSAS'lı hastalarda trombosit aktivasyonunun dolaylı bir göstergesi olan OTH'yi değerlendirmek ve OSAS'ın CPAP ile tedavisinin OTH üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstruktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım

Obstüriktif Uyku Apne Sendromu (OSAS); uyku esnasında üst hava yolarında tekrarlayıcı kollapslarla ile karakterize bir bozukluktur. Üst havayolu kollapsı ventilasyonu bozar ve aralıklı hipoksi ve hiperkapniye neden olabilir. Hava yolu kollapsı boyunca hava akıma karşı oluşan direnç sonucu solunum çabası ve intratorasik basınç artar. Sonuçta solunum çabasında artışa bağlı olarak arousal ve havayolunda tekrar açılmaya neden olan üst hava yolu kaslarında aktivasyon olur (15, 16)

2.1.2. Epidemiyoji

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak AHİ: 5 alındığında OSAS prevalansı erkeklerde % 24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir. Gündüz aşırı

uyku hali semptomuna ek olarak laboratuvarda uyku solunum çalışması ile OSAS tanı oranı 30 - 60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda % 2 bulunmuştur (17). Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OSAS prevalansı erkeklerde % 3.1 - % 7.5, kadınlarda % 2.1 - % 4.5 olarak bulunmuştur (18-25).

2.1.3. Fizyopatoloji

OSAS'da uyku süresi boyunca anatomik, nöromüsküler veya diğer sebeplere bağlı daralmış bir hava yolundan yeterli akımın sağlanması için hasta respiratuar eforunu artırmak zorunda kalır.

Venturi prensibi: Hava akımı dar bir bölgede geçerken hız kazanır.

Bernoulli prensibi: Akmakta olan hava, dış kısmında negatif basınç oluşturur.

Artan respiratuar efor sonucu hava Venturi ve Bernoulli prensibine bağlı ne kadar dar bir bölgeden geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde o kadar fazla negatif basınç oluşturur. Normal koşullarda inspirasyon esnasında oluşan hava akımı sonucu belirli oranda hava sütunu boyunca bulunan dilatatör kaslar kasılarak hava yolunu stabilize eder ve çökmeyi önler. İnspiratuar kuvvet, dilatör kasların karşı hareket yeteneğini aştığı zaman (ileri derecede üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet) veya bu dilatatör kasların nöromuskuler disfonksiyonu sebebi ile intraluminal negatif basınç artışı hava yolunda kollaps ve obstrüksiyona yol açar. Buna bağlı paradoks olarak artan negatif hava yolu basıncından ötürü daha fazla kollaps meydana gelir ve hava akımına karşı direnç daha fazla artar. Bu hasta için gece boyunca tehlikeli bir siklus haline gelir (26).

2.1.4. Risk faktörleri

2.1.4.1. Obezite:

Obezite, OSAS' a eğilimi arttırmaktadır. OSAS riski BKİ > 29 olanlarda 8 - 12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (27, 28). Boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (28). BKİ ve boyun çevresi değerlerinin hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OSAS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (29). Amerika Birleşik Devletleri' nde toplum bazlı prevalans çalışmasında obezitenin OSAS riskini arttırdığı vurgulanmaktadır (30). Klinikte görülen obez hastaların %50-77'sinde OSAS saptandığı bildirilmiştir (31). Obstruktif uyku apne sendromlu olguların ise %70'inde obezite görülmektedir (32). Obezite, boyun ve özellikle farenks çevresinde adipoz dokunun artımıyla üst hava yolunu daraltmaktadır (33). Obezlerde üst hava yolu kapanma eğiliminin arttığı gösterilmiştir (34). Özellikle santral obezite ile vital kapasitenin azalması, farenks üzerinde aşağı doğru genişletici kuvveti de azaltarak farenksin kapanabilirliğini arttırmaktadır (35).

2.1.4.2. Cinsiyet:

OSAS gelişimi açısından erkeklerin kadınlardan daha fazla risk altında olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Klinik çalışmalar, erkeklerde kadınlardan 5 – 8 kat daha fazla OSAS geliştiğini göstermiştir (36). Epidemiyolojik çalışmalar, OSAS' ın erkeklerde kadınlardan daha yüksek bir prevalansa sahip olduğunu onaylamaktadır, ancak bu çalışmalarda erkek /kadın oranı 2-3 / 1' dir (17, 19, 21, 37). Bu farklılığın cinsiyet ilişkili üst hava yolu anatomisi ve fonksiyonu, obezite ve yağ dağılımındaki farklılık, ventilatori kontrol ve hormonal durumla ilişkisi olduğu düşünülmektedir (38). Pre-menopozal kadınlara kıyasla post-menopozal kadınlarda OSAS prevalansının daha yüksek olması, hormonal etkilerin de hastalık patogenezinde muhtemelen önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (19).

2.1.4.3. Yaş

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (39, 40). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı sanılmaktadır (27). Son yıllarda yapılan bir çalışmada BKİ değişimlerinden bağımsız olarak, OSAS şiddetinin ileri yaşlarda azaldığı gösterilmiştir (19).

2.1.4.4. Genetik Özellikler

Üst hava yolu bölgesi gelişiminde genetik ve çevresel faktörler arasında devamlı bir ilişki vardır. Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar, OSAS' ın güçlü bir genetik temele dayanan, multifaktöriyel ve kompleks bir hastalık olduğunu göstermiştir. Yapılan ırksal, ailesel ve ikiz çalışmalarında OSAS ve genetik özellikler arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalarda değişikliklerin %35-40' ında genetik özelliklerin etkili olduğu gösterilmiştir (41).

2.1.4.5. Boyun Çevresi

Geniş boyun çevresi ve horlama %30 hastada OSAS gelişimini kolaylaştırmaktadır (42, 43). Erişkin hastaların krikotiroid membran seviyesinde ölçülen boyun çevresini erkeklerde 43 cm' den, kadınlarda 38 cm' den fazla olması OSAS için risk faktörü olarak gösterilmiştir (44).

2.1.4.6. Alkol, Sigara ve İlaç Kullanımı

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromüsküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (33, 39, 45).

Hastanın kullandığı ilaçlar hastanın uyanıklık ve uyku programını etkiler. Örneğin teofilin ve bronkodilatör ilaç grubu direkt olarak etkiler. Diüretik grubu ajanlar idrara çıkmayı artırarak indirekt etkiler. Hipnotik ve sedatiflerin devamlı kullanılması bunlara bağlı uyku problemlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sedatif ve hipnotik ajanlar kullanılması var olan uyku apne sendromunu ağırlaştırır. Alkol de aynı mekanizmayla OSAS' ı ağırlaştırır. Bunun yanı sıra beta blokerler, antibiyotikler, antihistaminikler OSAS' ın kötüleşmesine neden olur (46).

2.1.5. Tanı

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek prognoz ve gerekse efektif bir tedavinin uygulanabilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle uyku apne sendromunun kesin tanısı için altın standart olan polisomnografi (PSG) ile uyku evrelerinin ve çeşitli fizyolojik parametrelerin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekir (47).

PSG' den önce hastalar klinik olarak değerlendirilmelidir. OSAS' ın major semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk halidir. OSAS' ta en sık rastlanan semptom ve bulgular Tablo 1'de belirtilmiştir (48).

Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi OSAS' ı AHİ' ye göre 3 gruba ayırmaktadır; hafif OSAS (AHİ= 5-15), orta OSAS (AHİ =15-30), ağır OSAS (AHİ>30) (5).

Tablo 1. OSAS semptom ve bulguları

Majör Semptomlar	**Kardiyopulmoner Semptomlar**
Horlama	***Uykuda boğulma hissi***
Tanıklı apne	Atipik göğüs ağrısı
Gündüz aşırı uyku hali	Noktürnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar	**Diğer Semptomlar**
Uyanınca baş ağrısı	**Ağız kuruluğu**
Yetersiz ve bölünmüş uyku	***Gece terlemesi***
İnsomni	Noktürnal öksürük
Karar verme yeteneğinde azalma	Noktüri, enürezis
Hafıza zayıflaması, unutkanlık	Libido azalması, empotans
Karakter ve kişilik değişiklikleri	İşitme kaybı
Çevreye uyum güçlüğü	Gastro-özofageal reflü
Depresyon, anksiyete, psikoz	
Uykuda anormal motor aktivite	

2.1.6. Tedavi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (Kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır. İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. ERS raporunda da görüleceği üzere; OSAS cerrahisinde bugüne kadar uygulanan cerrahi girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve seçilmiş bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin "düzeltici cerrahi" ile sınırlı kalması şeklinde görüş bildirilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın stardart tedavi yöntemi PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OSAS' lı olgularda (AHİ>15) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa (AHİ:5-15), semptomları belirgin

ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir.

Ağıziçi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OSAS' ı olan olgulardır. Orta veya ağır dereceli olsalar bile PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç tam bir tedavi sağlanamasa bile hastalığın verdiği zararın en aza indirilmesidir.

Algoritmanın son aşaması ise; tedavi yöntemi ne olursa olsun hastanın takibe alınmasıdır. Bu şekilde tedavi yanıtı izlenebilmekte ve OSAS sonuçları ortaya çıkmadan hastanın hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır (49-55).

2.2. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (14). OTH, trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir göstergesidir (13). Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5 - 8,5fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7 - 13fL (fentolitre) olarak ölçülmektedir (56). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (57). Artmış OTH, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH periferik trombosit yıkımının arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (58). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeniyle genel popülasyonda OTH, artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH' nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (12). Trombosit hacmi ateroskleroz ile birlikte hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabetes mellitus, son dönem böbrek yetmezliği ve obezite gibi ateroskleroz için risk faktörlerinin varlığında da artar (12, 59, 60).

Artmış OTH, daha büyük trombosit hacmini gösterir (59). Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkındır (13, 61). Büyük trombositler daha fazla alfa granüller ve daha fazla trombosit kaynaklı maddeler içerir. Büyük trombositlerin daha aktif olması, küçük trombositlere göre daha fazla miktarda tromboksan A2 üretmesinden kaynaklanıyor olabilir (13). Trombosit hacmi artmış agregasyon, artmış tromboksan A2 sentezi, artmış serotonin, trombosit faktör-4 ve β-tromboglobülin salınımı ve adezyon molekülü ekspresyonu gibi trombosit aktivasyonunun göstergeleri ile ilişkilidir (62, 63). Diyabetik hastalarda artmış trombosit aktivasyonunun göstergeleri olan artmış agregasyon, artmış membran reseptör ekspresyonu ve artmış vazoaktif molekül üretimi daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (59). Kardiovasküler hastalıklarda OTH'nin artmasının nedeni tartışmalıdır. Trombosit aktivasyonuna arter duvarında hasar, dolaşımda bulunan trombosit aktivasyon uyarıcıları ve genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir (64).

2. 2.1. OTH' nin Ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastriktürü, antikoagülan olarak kullanılan EDTA ile, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (65). EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar. Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır (65, 66). Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar (65).

Mansour Sıavash ve arkadaşları OTH'ni EDTA ve sodyum sitrat kullanarak ölçüp karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (67). Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda OTH ölçümünün EDTA kullanılarak yapıldığını ve bunun da trombositlerde

şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak OTH'ni sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır (68).

Tablo 2. OTH' yi Değiştiren Durumlar

OTH Artıran Durumlar
* Akut koroner sendromlar
* Akut iskemik olaylar
* Kadınlar (hormon replasman tedavisi)
* Aterosklerotik hastalıklara (Ateroskleroz , Renal arter stenozu)
* Diabet
* Hipertansiyon
* Obezite
* Hiperkolesterolemi
* İnfeksiyonlar
* İnflamatuar barsak hastalıkları
* Hematolojik hastalıklar (İdiyopatik Trombositik Purpura, Aplastik Anemi)
OTH Azaltan Durumlar
* Romatizmal kalp hastalığı
* Kronik böbrek yetmezliği
* Nefrotik sendrom
* Akut poststreptokoksik glomerulonefrit

2. 2.2. Akut koroner sendromda OTH

Koroner arter trombozu oluşumunda trombositler önemli rol oynarlar. Yüksek OTH, daha reaktif ve büyük trombositlerin varlığını gösterir ve myokard infartüsü için bir risk faktörü olabilir (69). Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve OTH'nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır (58). Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, OTH artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, OTH'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir (70, 71). OTH myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra OTH' nin artışı reinfarkt riskini artırır (63, 72, 73).

2. 2.3. Sigara ve OTH

Sigara içen yaşlılarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir (14). Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve OTH, sigara içmeyen ve aterosklerozu olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra OTH %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan OTH aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur (74).

2. 2.4. Hipertansiyon ve OTH

Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler (75, 76). Esansiyel hipertansiyonda OTH değişmezken, HT ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide OTH artmıştır (77).

2. 2.5. Hiperlipidemi ve OTH

IIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla tromboksan A2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür (78).

2. 2.6. Serebrovasküler olay ve OTH

İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış OTH bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır (14, 57, 77). OTH‘ de her 1 fL artış, iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur (63).

2. 2.7. Egzersiz ve OTH

Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama OTH değişmez. Uzun süreli egzersizde ise OTH düşer (14).

2. 2. 8. Obezite ve OTH

Obezite, OSAS’a eğilimi arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda ise OSAS’lı obez hastalarda hipokseminin trombosit aktivasyonunu dolayısı ile OTH’ni arttırdığı gösterilmiştir (79, 80).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmada uyku bozuklukları şikayeti ile Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği uyku laboratuarına son 1 yıl içinde başvuran ardışık 200 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hemogram ile OTH ölçülen 158 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden onay alındı.

3.2. Kan Örneklerinin Değerlendirilmesi

Polisomnografi uygulanan gecenin sabahında Hemogram için alınan 3ml kan, K 3 EDTA tüpüne alınarak 2 saat içinde Pentra DX 120-Pentra XL 80 cihazlarında Mikrobiyoloji-CBC Laboratuarı'nda ölçüldü.

3.3. Uyku Çalışması

Olgularımızın horlama ve tanıklı apne semptomları sorgulandı. Gündüz uykululuk hali Epworth Uykululuk Skalası ile değerlendirildi. Tüm olgulara laboratuarda tüm gece full polisomnografi (SomnoMedics: Model: Somnoscreen PSG, Germany) uygulandı. İki kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), 2 kanal çene EMG (elektromyografi), ağız ve burun hava akımı (termistör ve nazal kanülle), toraks ve abdomen hareketleri, vücut pozisyonu, horlama, EKG ve pulse oksimetre kayıtları alındı (> 6 saat). Tüm Kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %20'den fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon eşlik etmesi olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi ≥ 5 olan olgular OSAS kabul edildi.

3.4. Olguların Değerlendirilmesi

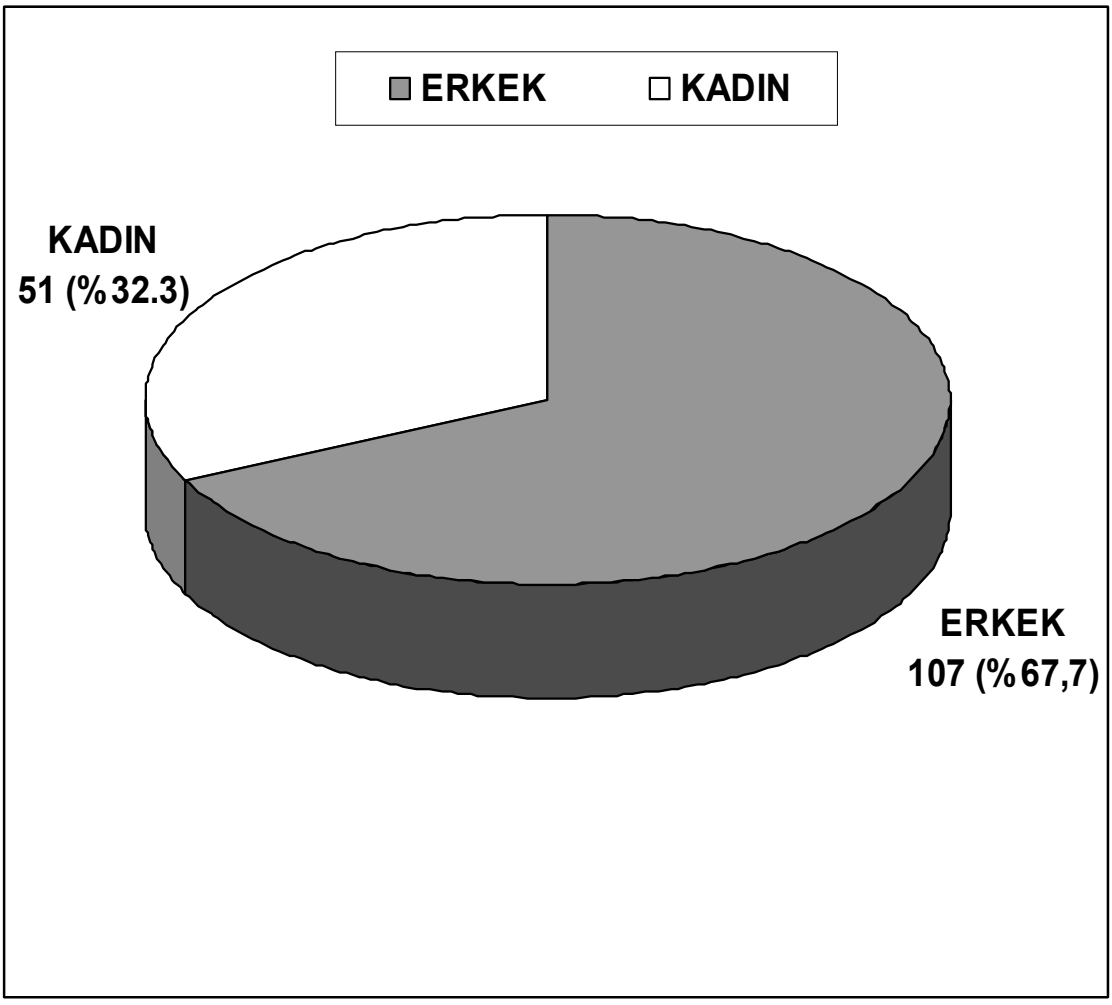
Tüm gece laboratuar ortamında uygulanan full polisomnografi (PSG) verilerine göre hastalar apne-hipopne indeksine (AHİ) göre OSAS yok (AHİ < 5), hafif OSAS (AHİ 5-15), orta OSAS (AHİ 16-30) ve ağır OSAS (AHİ > 30) olarak gruplandırıldı. Gruplar Demografik ve klinik özellikler, polisomnografik veriler, hemogram parametreleri ve OTH açısından karşılaştırıldı. Aynı zamanda OSAS tedavisinin OTH üzerine etkisini göstermek için ağır OSAS (+) olup 1 ay düzenli CPAP tedavisi alan ve hemogram kontrolleri yapılan olgularda (20 olgu) OTH deki değişim araştırıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

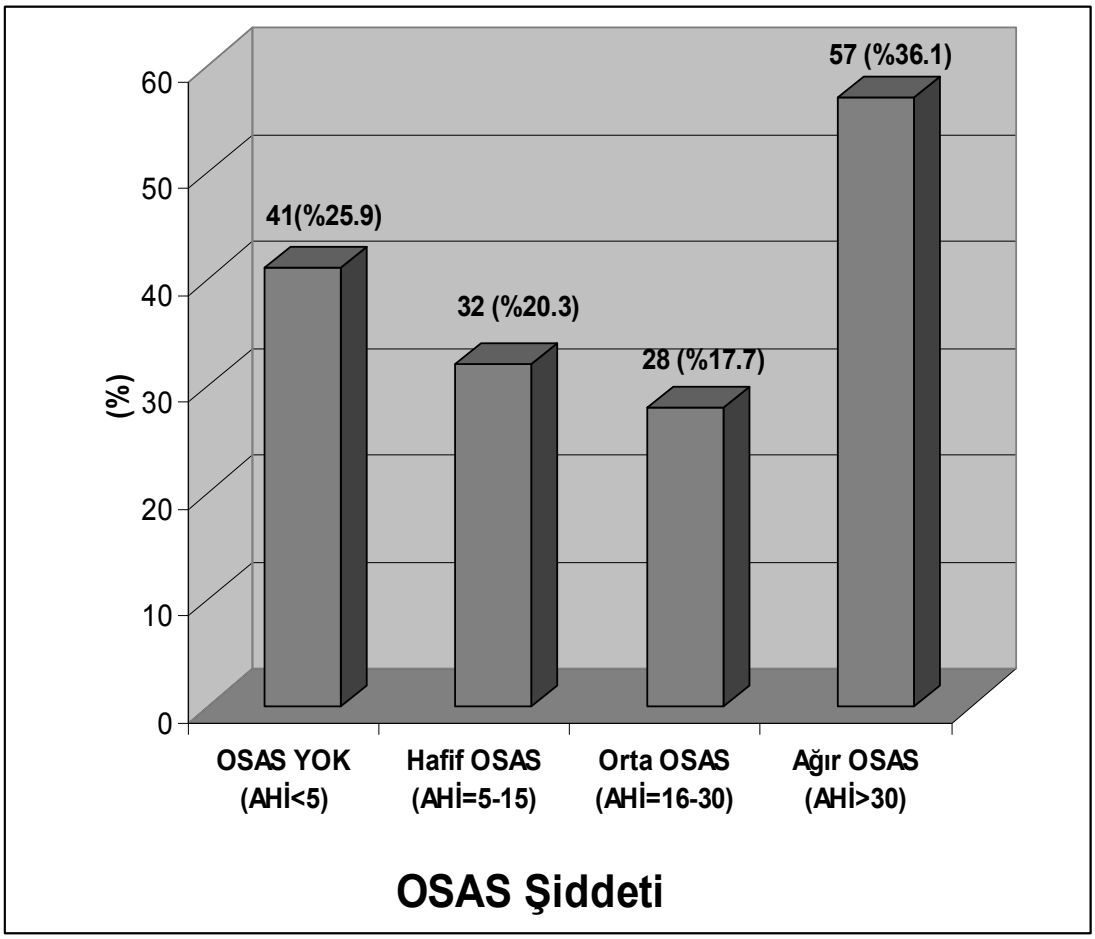
Polisomnografik sonuçlar ile hastaların demografik, klinik ve hemogram özellikleri SPSS 15 paket programı kullanılarak karşılaştırıldı. Polisomnografiye göre belirlenen grupların katagorik verilerinin karşılaştırılmasında ki kare testi, sayısal verilerin karşılaştırmasında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda mann witney u testi uygulandı ve bonferroni düzeltmesi yapıldı. Korelasyon analizleri spearmans testiyle yapıldı. Ağır OSAS olan ve CPAP tedavisi uygulanan olgularda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Wilcoxon testiyle yapıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 51'i kadın (%32,3) 107'si erkek (%67,7) toplam 158 olgu dahil oldu (şekil 1). Olguların yaş ortalaması 51±13 (min-16, max-82) idi.



Şekil 1. Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyet dağılımı



Şekil 2. Çalışmaya dahil olan olguların polisomnografik sonuçları

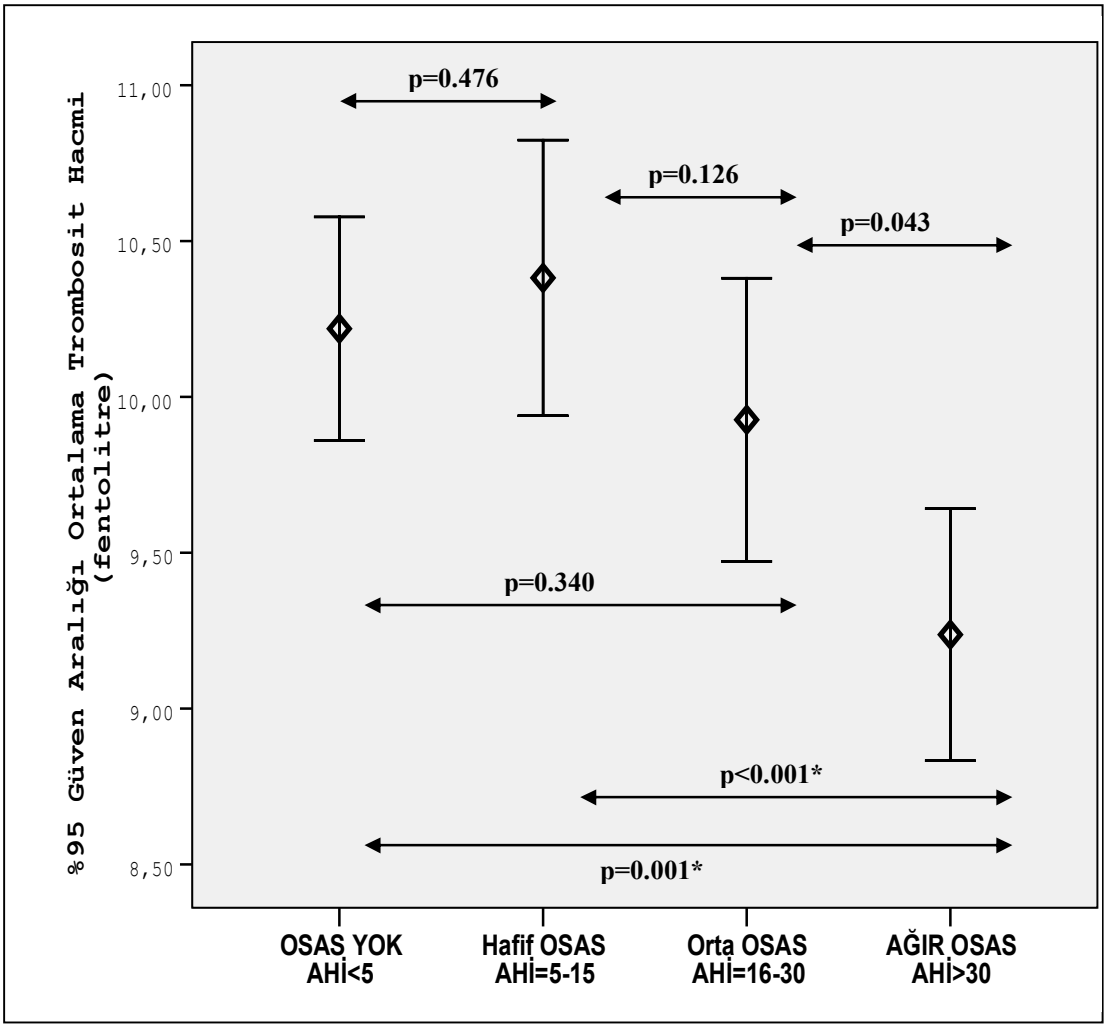
Olguların %74,1'inde (117/158) OSAS tespit edildi. Hafif OSAS 32 (%20.3), orta OSAS 28 (%17.7) ağır OSAS 57 (%36.1) olgu idi (şekil 2).

OSAS varlığı ve şiddetine göre bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 3'de özetlenmiştir. Gruplar arasında medyan yaş benzer bulundu. BKİ, Boyun çevresi ve Epwort Uykululuk değerinin OSAS şiddeti ile anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Gruplar arasında PSG'de uyku etkinliği yönünden anlamlı fark bulunmadı. Uykuda horlama yüzdesi, uyku sırasında %90'ın altındaki saturasyon miktarı ve desaturasyon indeksi OSAS şiddeti arttıkça anlamlı olarak artmakta idi.

Tablo 3. OSAS şiddetine göre yaş, VKİ, hemogram ve bazı polisomnografik bulguların karşılaştırılması

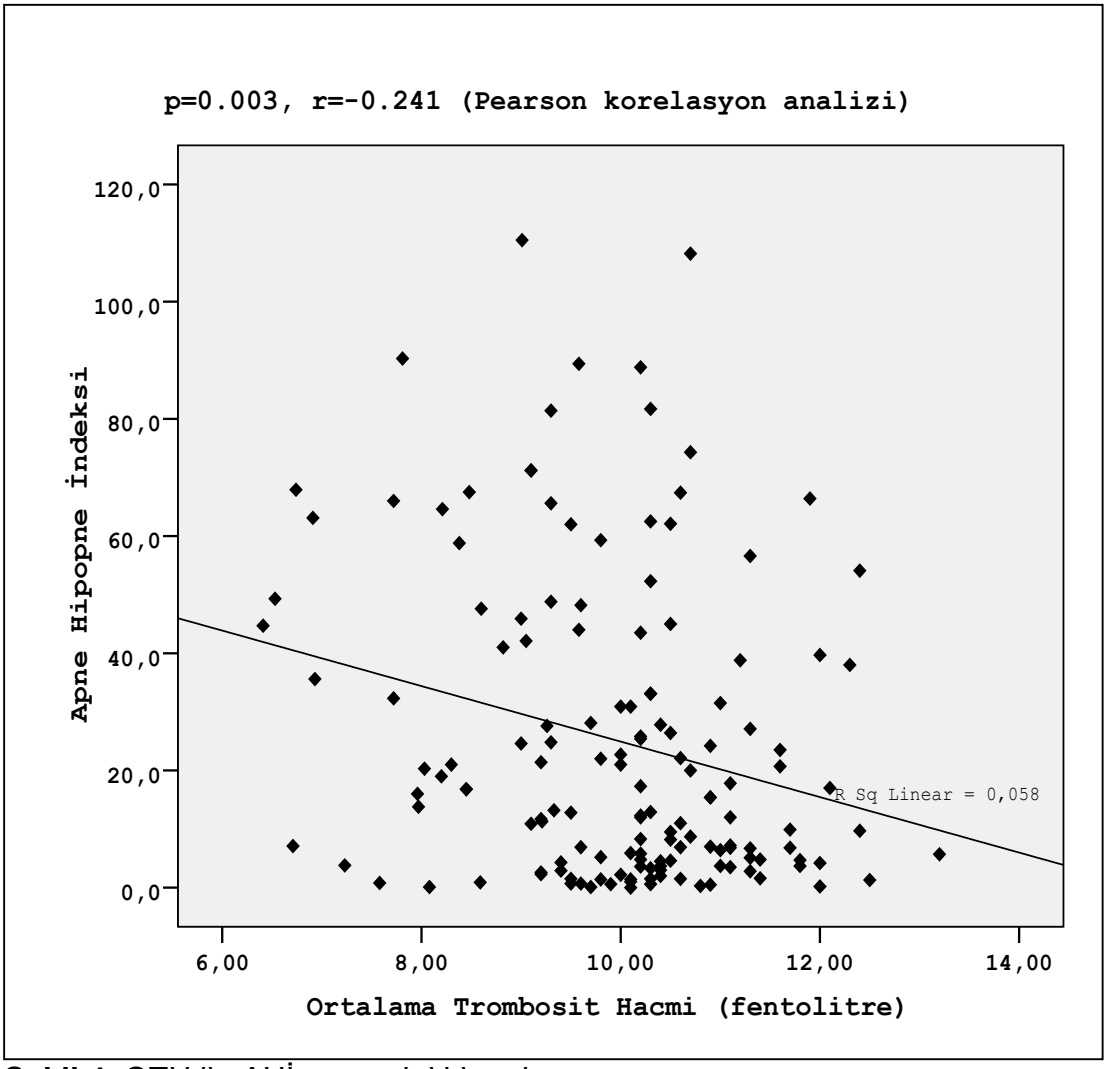
Tablo 3. OSAS varlığı ve şiddetine göre bazı özelliklerin karşılaştırılması	**Medyan (min-max)**				***p***
	OSAS Yok (AHİ < 5) N=41	**Hafif OSAS (AHİ=5-15) N=32**	**Orta OSAS (AHİ=16-30) N=28**	**Ağır OSAS (AHİ > 30) N=57**	
Yaş *(yıl)*	47 (16-81)	53 (23-70)	53 (32-80)	52 (29-82)	*0.278*
BKİ *(kg/m2)*	28.7 (19.7-47.5)	29.6 (22.2-62.2)	32.8 (25.0-50.3)	36.0 (25.4-71.2)	***<0.001***
Boyun Çevresi *(cm)*	40 (24-48)	41 (37-45)	40 (37-46)	44 (36-51)	***0.005***
Epwort uykululuk skalası	8 (0-22)	7 (0-22)	10 (1-24)	13 (1-24)	***0.014***
Polisomnografik Özellikler					
Uyku etkinliği *(%)*	87 (42-95)	88 (28-99)	90 (69-96)	89 (32-97)	*0.304*
Uykuda Horlama *(%)*	22 (0 -70)	42 (0-87)	44 (2-88)	37 (2-81)	***0.007***
Uykuda desaturasyon *(<%90 %)*	0 (0-84)	1 (0-14)	8 (3-67)	30 (0-99)	***<0.001***
Desaturasyon indeksi	1 (0-22)	7 (0-18)	20 (9-44)	55 (5-108)	***<0.001***
Hemogram					
Hemotokrit *(%)*	40.4 (28.6-46.3)	42.1 (27.6-53.6)	42.6 (36.8-51.9)	43.8 (32.1-54.4)	***0.001***
Hemoglobin *(g/dl)*	13.3 (9.1-16.8)	13.8 (8.2-17.9)	14.4 (12.5-17.0)	14.3 (9.9-17.1)	***0.024***
Trombosit *(mm3'de bin)*	223 (102-344)	244 (150-423)	254 (99-354)	253 (117-524)	*0.283*
Ortalama Trombosit Hacmi *(fL)*	10.30 (7.23-12.50)	10.50 (6.71-13.20)	10.10 (7.96-12.10)	9.30 (6.41-12.40)	***<0.001***

BKİ:beden kitle indeksi; AHİ:apne hipopne indeksi



Şekil 3. OSAS şiddetine göre ortalama trombosit hacminin karşılaştırılması (ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapılmış olup Bonferroni düzeltmesi uygulanarak p anlamlılık değeri (0.05/6) <0.0083 olarak belirlenmiştir.

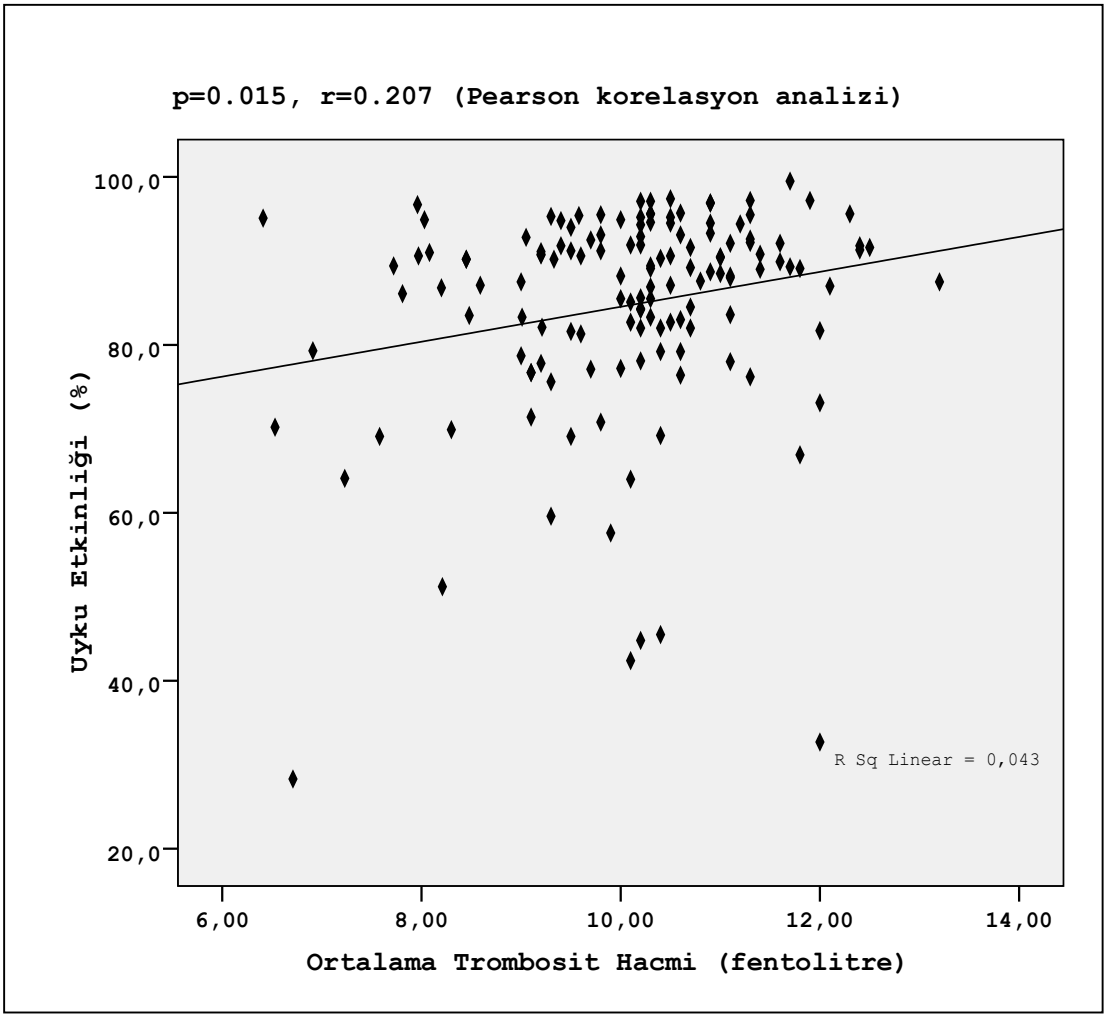
Hemogram parametrelerinden hemoglobin ve hemotokrit değeri OSAS şiddeti ile paralel olarak artmaktaydı. Gruplar arasında trombosit sayısı yönünden fark saptanmadı (tablo 3). Ortalama trombosit hacmi Ağır OSAS olgularında OSAS olmayan ve hafif OSAS olan olgulara göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (şekil 3).



Şekil 4. OTH ile AHİ arasındaki korelasyon

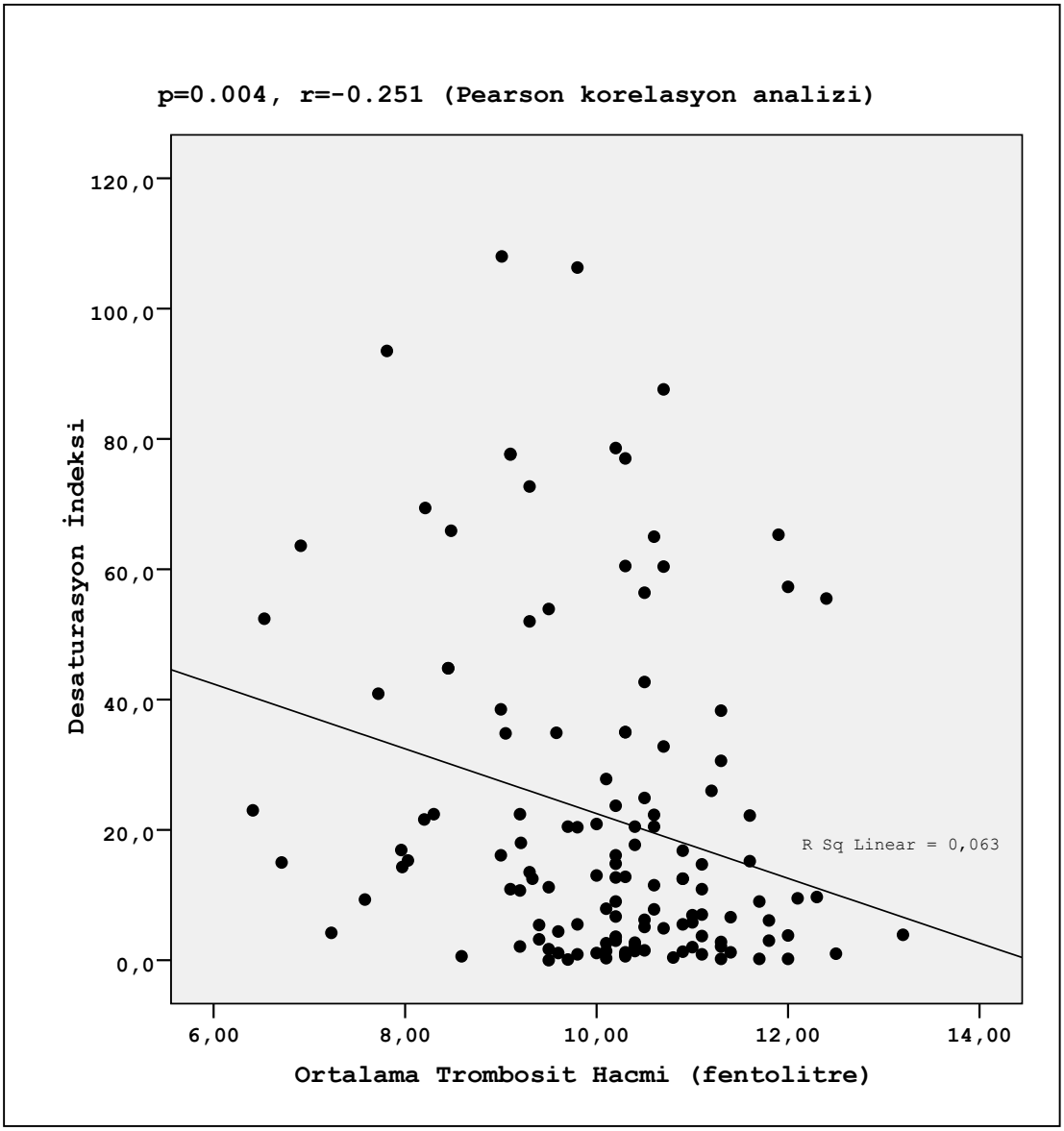
Hastaların özellikleri ile OTH arasındaki korelasyona bakıldığında; OTH ile AHİ, desaturasyon indeksi, uyku süresince %90'ın altındaki saturasyon miktarı arasında negatif, uyku etkinliği ve LDH arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü.

AHİ arttıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu (*r=-0.241, p=0.003*) (şekil 4).



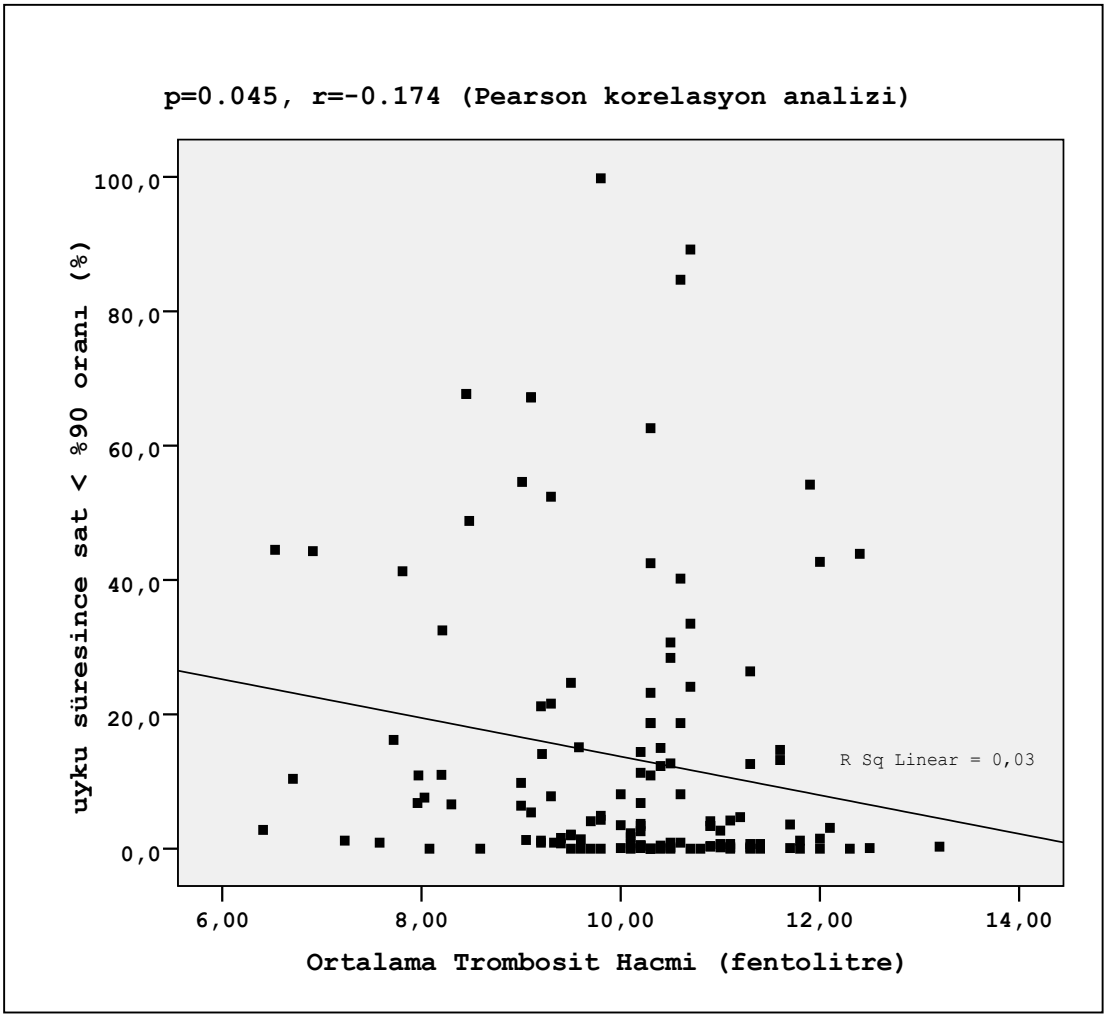
Şekil 5. OTH ile uyku etkinliği arasındaki korelasyon

Uyku etkinliği arttıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı bulundu (*r=0.207; p=0.015*) (şekil 5).



Şekil 6. OTH ile desaturasyon indeksi arasındaki korelasyon

Desaturasyon indeksi arttıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu (*r=-0.251; p=0.004*) (şekil 6).



Şekil 7. OTH ile uyku süresince saturasyon<%90 oranı arasındaki korelasyon grafiği

Uykuda desaturasyon (<%90) miktarı arttıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu (*r=-0.174, p=0.045*) (şekil 7).

OSAS varlığı ve şiddetine göre bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 4'de özetlenmiştir. Gruplar arasında alkol kullanımı, DM, hiperkolesterolemi açısından anlamlı fark bulunmadı. Gruplar arasında ilaç kullanımı ACE inhibitörü, beta bloker, ca kanal blokeri, diüretik açısından benzer bulundu. Aspirin kullanımı orta ve ağır OSAS olgularında daha yüksekti. OSAS semptomlarından horlama, habitüel horlama ve tanıklı apne görülme yüzdesi OSAS şiddeti arttıkça anlamlı olarak artmakta idi.

Tablo 4. Osas şiddetine göre cinsiyet, sigara, alkol, DM, hiperkolesterolemi, ilaç kullanımı ve OSAS semptomlarının karşılaştırılması

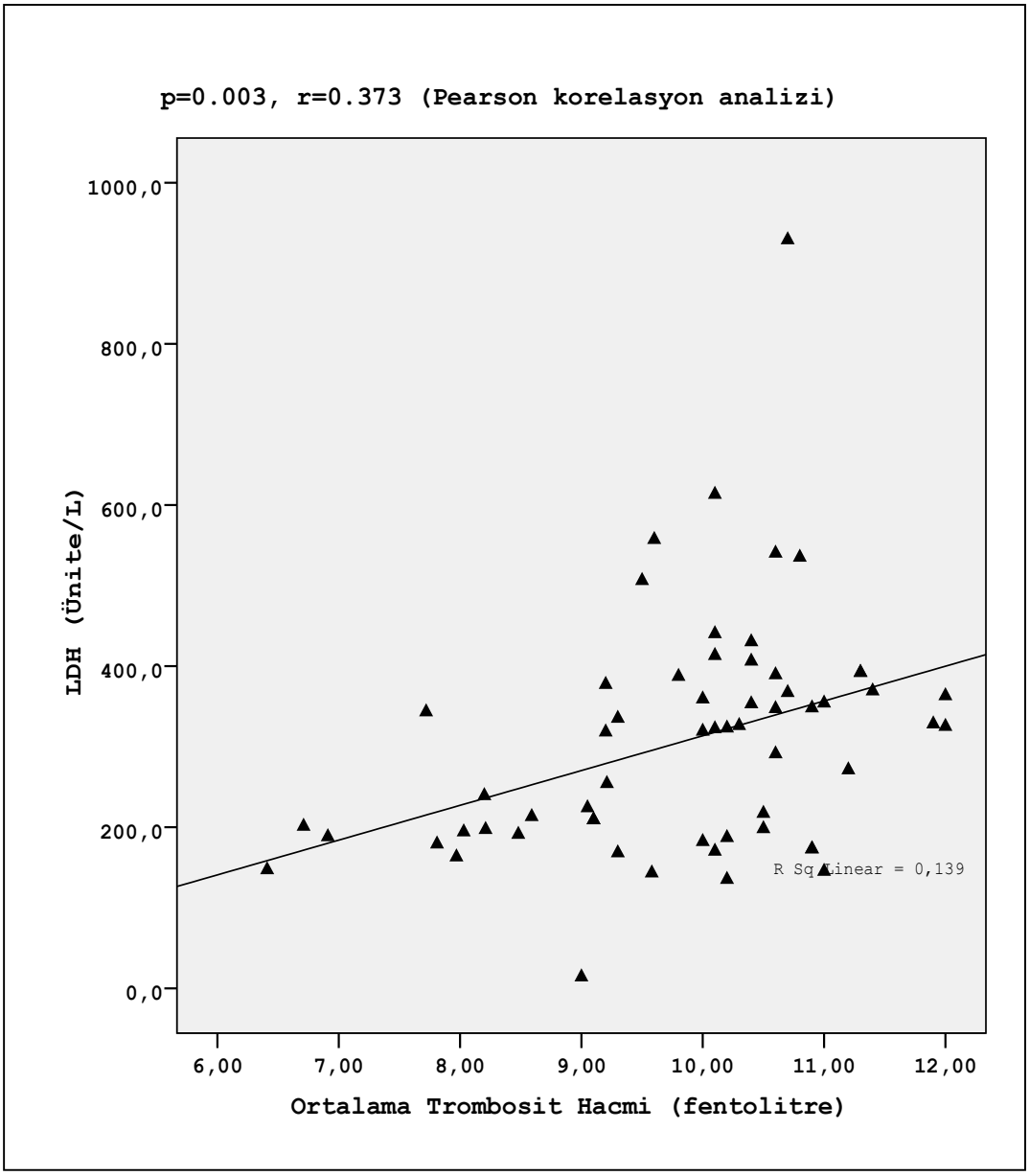
Tablo 4. OSAS varlığı ve şiddetine göre bazı özelliklerin karşılaştırılması	**N**	**OSAS Yok AHİ < 5**	**Hafif OSAS AHİ=5-15**	**Orta OSAS AHİ=16-30**	**Ağır OSAS AHİ > 30**	***p***
Cins *(Erkek/Kadın)*	158	22/19	24/8	20/8	41/16	*0.163*
Sigara						
İçiyor / bırakmış / içmiyor	135	14/1/24	13/7/11	13/1/13	20/2/16	*NA*
Alkol kullanımı *n (%)*	134	4 (%10.5)	5(%16.1)	3(%11.1)	4(%10.5)	*0.878*
DM *n (%)*	133	6 (%15.4)	8(%25.0)	3(%11.5)	4(%11.1)	*0.393*
Hiperkolesterolemi *n (%)*	130	6 (%15.4)	5(%16.7)	10(%38.5)	11(%31.4)	*0.095*
Kullanılan İlaçlar						
ACE inhibitörü *n (%)*	120	3 (%8.3)	3 (%10.7)	6 (%24.0)	7 (%22.6)	*0.223*
Beta bloker *n (%)*	119	2 (%5.7)	1 (%3.6)	1 (%4.0)	4 (%12.9)	*0.443*
Ca kanal blokeri *n (%)*	119	1 (%2.8)	- (-)	1 (%4.2)	3 (%9.7)	*0.293*
Diüretik *n (%)*	120	1 (%2.8)	3 (%10.7)	6 (%24.0)	5 (%16.1)	*0.086*
Aspirin *n (%)*	120	1 (%2.8)	1 (%3.6)	6 (%24.0)	6 (%19.4)	*NA*
OSAS Semptomları						
Habitüel horlama *n (%)*	135	29 (%72.5)	23 (%74.2)	24 (%92.3)	36 (%94.7)	***0.018***
Tanıklı apne *n (%)*	132	20 (%52.6)	23 (%76.7)	20 (%76.9)	31(%81.6)	***0.026***

Ca:kalsiyum; ACE:angiotensin converting enzim; DM:diabetes mellitus

Medyan OTH açısından cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıklar (DM, Hiperkolesterolemi) ve ACE inhibitörü, beta bloker, Ca-Kanal blokeri, diüretik, aspirin kullanımı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık yoktu OSAS varlığı ve şiddetine göre ayrılan gruplar arasında ise anlamlı istatistiksel farklılık vardı (Tablo 5).

Tablo 5. Bazı klinik özelliklere göre OTH düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 5. Bazı özelliklere göre OTH	**N**	**Ortalama Trombosit Hacmi medyan (min-max)**	***p***
Cins			
Erkek	107	10.10(6.41-13.20)	*0.224*
Kadın	51	10.20(7.58-12.50)	
Sigara			
Yok	64	10.25(6.41-12.50)	*0.631*
Bırakmış	11	10.10(6.71-13.20)	
İçiyor	60	10.20(6.53-12.40)	
Alkol			
Yok	118	10.20(6.41-12.50)	*0.711*
Var	16	10.15(8.48-13.20)	
DM			
Yok	112	10.20(6.41-12.50)	*0.287*
Var	21	10.50(7.23-13.20)	
Kolest ↑			
Yok	98	10.25(6.41-13.20)	*0.912*
Var	32	10.20(7.72-12.50)	
ACE inh.			
Yok	101	10.20(6.41-13.20)	*0.487*
Var	19	10.20(6.71-12.10)	
Ca kanal blokeri			
Yok	114	10.25(6.41-13.20)	*0.657*
Var	5	10.20(7.71-10.70)	
β Bloker			
Yok	111	10.30(6.41-13.20)	*0.147*
Var	8	9.95(6.71-10.70)	
Diüretik			
Yok	105	10.30(6.41-13.20)	*0.243*
Var	15	10.10(6.71-12.10)	
Aspirin			
Yok	106	10.25(6.41-13.20)	*0.134*
Var	14	10.05(6.71-10.90)	
OSAS			
Yok (AHİ<5)	41	10.30(7.23-12.50)	
Hafif (AHİ=5-15)	32	10.50(6.71-13.20)	***<0.001***
Orta (AHİ=16-30)	28	10.10(7.96-12.10)	
Ağır (AHİ>30)	57	9.30(6.41-12.40)	



Şekil 8. OTH ile LDH arasındaki korelasyon grafiği

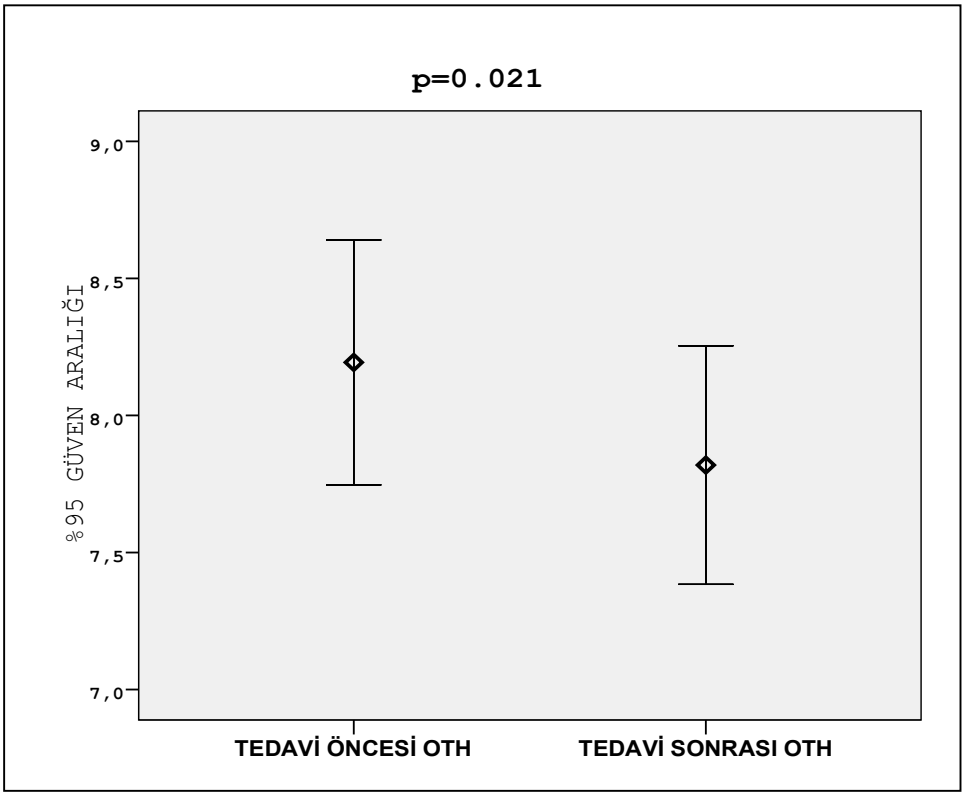
Kan LDH düzeyi artıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi (*r=0.373; p=0.003*) (şekil 8).

Ağır OSAS'da tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması tablo 6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan medyan eritrosit ve trombosit sayısı, hemotokrit

yüzdesi, hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası OTH'nin ise tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığı tespit edildi.

TABLO 6. Ağır OSAS'da tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Ağır OSAS'da tedavi öncesi ve sonrası hemogram parametrelerinin karşılaştırılması	**Medyan (min-max)**		***p***
	Tedavi Öncesi N=20	**Tedavi sonrası N=20**	
Eritrosit sayısı *(mm^3'de milyon)*	5.15 (4.00-5.93)	4.94 (3.16-6.19)	*0.086*
Hemotokrit *(%)*	44.1 (37.5-54.4)	43.6 (29.7-59.7)	*0.305*
Hemoglobin *(g/dl)*	14.4 (11.8-17.1)	14.3 (10.0-18.8)	*0.765*
Trombosit *(mm^3'de bin)*	248 (176-317)	251 (169-386)	*0.513*
Ortalama Trombosit Hacmi *(fL)*	8.31 (6.44-9.60)	7.92 (5.99-9.50)	***0.021***



Şekil 9. Ağır OSAS olgularında tedavi öncesi ve sonra OTH'nin karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmanın bulguları literatürün tersine AHİ ve desatürasyon indexi arttıkça OTH'nin azaldığını, ağır OSAS olgularında(AHİ > 30) OTH'nin OSAS olmayan ve hafif OSAS olan (AHİ < 15) olgulara göre daha düşük olduğunu göstermiştir. Buna karşın bu çalışmanın diğer sonuçları literatürle uyumlu olarak ağır OSAS olgularına uygulanan CPAP tedavisinin OTH'yi anlamlı olarak azalttığına işaret etmektedir.

Varol ve arkadaşları tarafından 24'ü OSAS olmayan (AHI < 5 kontrol grubu), 42'si hafif ve orta OSAS (AHI: 5-30), 29'u ağır OSAS (AHI > 30) olan olgulardan oluşan 95 kişilik bir grup üzerinde (gece horlama ve gündüz aşırı uykululuk şikayetleri ile uyku kliniğine başvuran bireyler çalışmaya dahil edilmiş) yapılan bir çalışmada bizim çalışmamızın tam tersine ağır OSAS'ı olan grupta kontrollere kıyasla OTH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (8.9 ±1.0 fL karşı 8.2 ± 0.7 fL). Varol ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada kontrol grubu ile (hafif-orta ve ağır) OSAS'ı olan hastalarda yaş, cinsiyet, kalp hızı, hipertansiyon yüzdeleri, sigara içiciliği, glukoz, kreatinin, total kolesterol, trigliserit, düşük-dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, hemoglobin seviyeleri, beyaz kan hücre sayısı ve trombosit sayısına göre anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hiperkolesterolemi, yaş, PSG'de uyku etkinliği ve trombosit sayısı yönünden anlamlı fark bulunmadı. Yine benzer olarak BKİ, uykuda desaturasyon indeksinin OSAS şiddeti ile anlamlı olarak arttığı tespit edildi. Varol ve arkadaşları tarafından yapılan bu çalışmada hemogram parametrelerinden hemoglobin değeri açısından anlamlı fark saptanmamışken bizim çalışmamızda hemoglobin değeri OSAS şiddeti ile paralel olarak artmaktaydı (81).

Nena ve arkadaşlarının yaptığı OSAS'ı olan non-diabetik hastalarda OTH ve PDW'yi değerlendiren bir çalışmada OTH ve PDW değerleri ağır OSAS'ı olan nondiabetik hastalarda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada şüpheli OSAS'ı olan ve PSG ile değerlendirilen 610 non-diabetik hasta çalışmaya dahil edilmiş ve AHİ'ye göre gruplara ayrılmıştır. Yine bizim

çalışmamızın tam tersine OTH ağır OSAS grubunda OSAS olmayan ve hafif-orta OSAS grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.(sırasıyla OTH 12.1±1.3 fl, 9.8± 1.1 fl, 9.8±1.6 fl, 11.5±1.3 fl ve p < 0.001) (82).

Karakaş ve arkadaşları tarafından 30 hafif OSAS, 32 orta OSAS, 31 ciddi OSAS ve 31 sağlıklı kontrol grubundan oluşan 124 kişilik bir grup üzerinde yapılan bir çalışmada ağır OSAS'lı hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında OTH'nin ağır OSAS'lı hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır.(8.6±1.1 fl ve 7.8±0.7 fl, p = 0.03). Hafif ve orta OSAS'lı hastalar ile kontrol grubu arasında ve hafif, orta ve ağır OSAS'lı hastaların kendi arasında OTH düzeyleri yönünden anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada AHİ (r=0.347, p ≤ 0.001), minimal oksijen satürasyonu (r= -0.224, p=0.03) ve oksijen saturasyonunun % 90'ın altında olduğu zaman dilimi ile (r=0.240, p = 0.02) OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada da bizim çalışmanın tersine ağır OSAS'lı hastalarda OTH'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca yine bizim çalışmamızın tersine OTH ile AHİ ve saturasyon arasında pozitif korelasyon saptamışlar. Ancak yine aynı çalışmada bizim çalışmamızı destekler tarzda OTH ile minimal oksijen saturasyonu arasında negatif korelesyon tespit edilmiş. Yine bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak kontrol grubu OSAS kliniği olan bir grup değil tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşan bir gruptur (83).

Tüm bunların aksine son dönemde yapılan bir çalışmada Sökücü ve arkadaşlarının yaptığı ve OTH ile OSAS hastalığının ağırlığı arasındaki ilişkiyi aşikar kardiak hastalığı veya diyabeti olmayan OSAS'lı hastalarda göstermeyi amaçlayan bir çalışmada gece horlama ve gündüz aşırı uykuluk şikayetleri ile uyku labaratuvarına Ocak 2012 ile Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran ardışık 556 hastanın polisomnografisi retrospektif olarak değerlendirilmiş; hastalar AHI'ne göre dört sınıfa ayrılmış ve polisomnografik değerler ile biokimyasal parametreler arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 200 hastanın polisomnografi kayıtları alınmış (154 erkek [77%]; ortalama yaş, 44.5 ±11.4 yıl) olup OTH ile

AHI, ortalama saturasyon indeksi, minimum desaturasyon indeksi ve oksijen desaturasyon indeksi arasında ilişki saptanmamış. Ağır OSAS grubunda (AHI > 30) OTH ile ortalama saturasyon indeksi, minimum desaturasyon indeksi veya oksijen desaturasyon indeksi arasında ilişki saptanmayıp buna karşın ağır OSAS grubunda OTH ile AHI arasında korelasyon saptanmış (p=0.010). Çalışmanın sonucunda OTH'nin aşikar kardiak hastalığı veya diyabeti olmayan OSAS hastalarında hastalığın ağırlığı ile korele olmadığı bulunmuş olup, bulunan bu bulguların OTH'nin OSAS ağırlığının bir göstergesi olduğunu gösteren çalışmalarla çelişmekte olduğu belirtilmiş olup OTH'nin tedaviye yanıtını da içeren geniş kohort çalışmalara ihtiyacı olduğu vurgulanmıştır (84).

Bizim çalışmamızda da benzer olarak OSAS ciddiyeti ile OTH arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmamış olup gruplar arasında yapılan kıyaslamada OSAS ciddiyeti arttıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bu çalışmanın tersine olarak ise AHİ ve desatürasyon indexi arttıkça OTH'nin azaldığı gösterilmiştir.

Kurt ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSAS ciddiyeti ile OTH, PDW ve RDW seviyelerinin korelasyonu araştırılmıştır. Bu çalışmada OSAS düşünülen 98 birey polisomonografi ile değerlendirilmiş ve AHİ'ye göre hastalar gruplara ayrılmıştır. AHİ gruplarında BKİ ve yaş istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. OTH ve diğer bazı parametreler ile (Hemoglobin, trombosit, CRP, RDW) OSAS grupları arasında farklı bulunmamıştır. PDW ağır OSAS grubunda OSAS olmayan gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek (14.4±1.8 ve 13.2±0.5 $p < 0.001$) bulunmuş. OSAS ciddiyeti CRP, OTH ve RDW ile korele saptanmamış. Bu bulgular OSAS'da trombosit aktivasyonu için bir kanıt oluşturmuş olup PDW'nin OSAS ciddiyeti ile ilişkili bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür.

Kurt ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada hemoglobin, trombosit, CRP, OTH ve RDW AHİ grupları arasında farklı bulunmamış olup OSAS ciddiyetinin CRP, OTH ve RDW ile korele olmadığı ancak ağır OSAS'da PDW ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürün tersine hemogram parametrelerinden hemoglobin ve hemotokrit değeri

OSAS şiddeti ile paralel olarak artmaktaydı. Gruplar arasında trombosit sayısı yönünden fark saptanmadı fakat OTH literatürün tersine ağır OSAS olgularında istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı (85).

Biz çalışmamızda ağır OSAS grubunda OTH'ni beklenenin tersine düşük bulduk, bunun nedenlerinden biri OTH'ni etkileyen diğer faktörler olabilir, ancak çalışmamızda medyan OTH açısından cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden hastalıklar (DM, Hiperkolesterolemi) ve ACE inhibitörü, beta bloker, Ca-Kanal blokeri, diüretik, aspirin kullanımı yönünden istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı. Aynı zamanda çalışmaya alınan grupta OTH'ni azaltan durumlardan romatizmal kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, akut poststreptokoksik glomerulonefrit mevcut değildi. Ancak yinede kontrol grubu klinik ve fenotipik olarak OSAS düşünülen ancak PSG'de OSAS saptanamayan seçilmiş bir gruptan oluşmaktaydı. Bu durum sonuçların nedeni olabilir.

Bir başka neden ise OTH ölçümleri için kullanılan metod ve yöntemler olabilir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler(14). Trombosit şekli ve ultrastriktürü, antikoagülan olarak kullanılan madde, ortam ısısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir (65). Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL (fentolitre) olarak ölçülmektedir (56).

EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. OTH impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, OTH 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar. Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile OTH 2 saat içinde %10 azalır(86).

Bizim çalışmamızda ise OTH, polisomnografi uygulanan gecenin sabahında hemogram için K 3 EDTA tüpüne alınan 3ml kanda 2 saat içinde Mikrobiyoloji-CBC Laboratuarı'nda impedans ölçüm metodu kullanılarak ölçüldü.

Antikoagülan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla OTH değişmez. 37°C ısıda 3 saatte OTH %3 değişirken, oda ısısında %20 OTH artar(65).

Mansour Sıavash ve arkadaşları OTH'ni EDTA ve sodyum sitrat kullanarak ölçüp karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (67). Bath ve arkadaşları daha önceki çalışmalarda OTH ölçümünün EDTA kullanılarak yapıldığını ve bunun da trombositlerde şişmeye neden olduğunu göz önünde bulundurarak OTH'ni sodyum sitrat kullanarak ölçmüşlerdir. Bu çalışmada hipertansif hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır(68).

Karakaş ve Varol ile arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da OTH için kullanılan yöntem, antikoagülan (EDTA), kan alınma süreleri çalışmamızda kullandığımız yöntem, antikoagülan ve sürelerle aynıdır. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, zamanla OTH artar. Çalışmalarda belirtilen kan alınması ile OTH'nin ölçümüne kadar geçen sürelere gerekli özenin gösterilememesi kafa karıştırıcı sonuçların nedeni olabilir. OTH ile uyku apne arasındaki nedensel ilişkiyi ortaya koymak için kontrol grubu ile karşılaştırmak yerine tedavi öncesi ve sonrası bakılan parametrelerin irdelenmesi daha değerli olabilir.

Varol ve arkadaşlarının OSAS'lı hastalar üzerinde yaptığı OTH üzerinde CPAP tedavisinin etkinliğini değerlendiren başka bir çalışmada ağır OSAS'ı olan hastalarda OTH değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve ağır OSAS'lı hastalarda 6 aylık CPAP tedavisinin OTH değerlerinde anlamlı azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmada ağır OSAS'lı (AHİ > 30) 31 hasta (21'i erkek) çalışma grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubu yaş, cinsiyet ve BKİ açısından uyumlu OSAS'ı olmayan (AHİ < 5/sa) 25 bireyden (14'ü erkek) oluşmuştur. Ağır OSAS'lı hastalarda ve kontrol grubunda OTH değerleri ve ağır OSAS'lı hastalarda 6 aylık CPAP tedavisinin ardından OTH değerleri ölçülmüştür. Kontrol grubuna kıyasla ağır OSAS'lı hastalarda ortalama OTH değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ($p = 0.03$). Bu çalışmada trombosit sayıları ağır OSAS'lı hastalarda kontrol grubundan istatiktiksel anlamlı olarak daha

düşük (p = 0.002) olup 6 aylık CPAP tedavisi ağır OSAS'lı hastalarda OTH değerlerinde istatistiksel anlamlı azalmaya yol açmış (p < 0.001) bulunmuştur. Çalışmada bazal değerlerle kıyaslandığında 6 aylık CPAP tedavisi trombosit sayılarında istatistiksel anlamlı artmaya yol açmış (p < 0.001) bulunmuş olup; trombosit volümünü temel olarak kemik iliğinin belirlediği büyük trombositlere megakaryositlerin azalmış fragmantasyonunun neden olduğu ve OTH'nin total trombosit sayısıyla ters orantılı olduğu, küçük trombositlerin tüketimi ve kompansatuar olarak büyük retiküle trombositlerin üretimi mekanizma olarak öne sürülmüş(87).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde ağır OSAS olgularına uygulanan 1 aylık CPAP tedavisinin OTH'ni istatistiksel anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası trombosit sayıları istatiktiksel anlamlı olarak aynı bulunmuştur. Yine çalışmamızda trombosit ömrü 10 gün olduğu için 1 aylık CPAP tedavisinin yeterli olduğu düşünülmüştür. Sonuçlar CPAP tedavisi ile OTH'de azalma yani artmış trombosit aktivasyonunda düzelmeyi desteklemektedir.

Shilpa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OSAS'lı obez hastalarda hipokseminin trombosit aktivasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sonuçta, OSAS'lı obez hastalarda kontrollere kıyasla trombosit aktivasyonunun oksijen desatürasyonunun artmış seviyeleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır(79).

Kutlucan ve arkadaşlarının 2298 bireyden oluşan geniş bir popülasyon üzerinde yaptığı başka bir çalışmada ise obezlerde metabolik sendrom ve komponentleri ile OTH'nin korelasyonu araştırılmıştır. BKI ≥ 30 kg/m^2 olan 920 birey metabolik sendromun varlığı yönünden değerlendirilmiştir. 513 (396'sı kadın) bireyde metabolik sendrom saptanmış ve geri kalan 407 (324'ü kadın) birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Gruplar arasında OTH, trombosit sayısı ve diğer kan elemanları yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p > 0.05). BKİ ≥ 30 kg/m^2 olan obez hastalarda metabolik sendrom ve komponentlerinin varlığı OTH değerlerinde fark teşkil etmemiştir. Bizim çalışmamızda da OTH ile BKİ arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmayıp ağır OSAS grubunda BKİ istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur(88).

Binita ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada ise OTH ile ölçülen trombosit aktivitesi, metabolik sendrom ve diabet arasındaki ilişki incelenmiştir. 1999-2004 yılları arasında 13.021 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada OTH diabetli hastalarda olmayanlara kıyasla ve abdominal obesitede istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup sonuçta OTH diabetin varlığı ve ciddiyeti ile güçlü ve bağımsız bir şekilde ilişkili bulunmuştur(80). Bizim çalışmamızda OSAS olgularında diabet olup olmaması OTH'ni etkilememekteydi.

Literatürde LDH ve OTH ile ilişkili bir çalışma olmamakla birlikte trombositoz ilişkili hastalıklarda LDH'ın arttığı bildirilmiştir (89,90). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası gruplarda trombosit sayıları benzer bulunmuş olup kan LDH düzeyi artıkça OTH'nin istatistiksel anlamlı olarak arttığı tespit edildi ($r=0.373$; $p=0.003$). OSAS' lı hastalarda LDH ile OTH arasındaki korelasyonu araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmanın sonuçları ağır OSAS olgularında kontrol grubuna göre OTH dolayısı ile trombosit aktivasyonundaki artışı desteklememektedir. Buna karşın bu çalışmanın sonuçları 1 aylık CPAP tedavisinin ağır OSAS olgularında OTH'ni ve dolayısı ile trombosit aktivasyonunu azalttığını desteklemektedir. Bu konu ile ilgili daha fazla ileri kontrollü, prospektif, tedavi sonuçlarını da içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1-Punginathn Dorasamy Pulmonary Hypertension Clinic Hamilton Health Sciences, McMaster University, Therapeutics and Clinical Risk Management 2007: 3 (6) 1105-1111.

2-Partinen M. Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. Chest 1988: 94 (12): 1200-4.

3-Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? Diabetes Care 2008;31(suppl 2):S303-9. (PMID:18227501).

4-Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y ve ark. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks 1997; 45: 7-11.

5-Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF.The AASM manuel for the scoring of sleep and associated events. 2007:17-18.

6-Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. Ann Intern Med 2000; 132(8):758-9.

7-Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. Eur Respir Mon 1998; 10(3): 227-65.

8-Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Sleep Med Rev 2005; 9(2): 131-40.

9-Paris JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Mayo Clin Proc 2004; 79(11): 1036-46.

10-Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000; 108(4): 396-402.

11-Yelda Turgut Celen1, Yuksel Peker 1, 2, Anadolu Kardiyol Derg 2010; 10: 168-75.

12- Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. Kidney Blood Press Res. 2002;25(2):103-108.

13-Hekimsoy Z, Payzin B, Örnek T, Kandoğan G. Mean trombosit volume in Type 2 diabetic patients. J Diabetes Complications. 2004;18(3):173-176.

14-Dow RB. The Clinical and laboratory utility of trombosit volume parameters. Jnl Medical Science 1994;15:1-15.

15-Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. Am Rev Respir Dis 1990; 142 (2): 295-300.

16-Kapur V. Control of breathing in the respiratory system. Seattle: ASUW Press, 2008.

17-Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-5.

18-Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:136-43.

19-Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleepdisordered breathing in women: effects of gender. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:608-16.
20-Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:1459-65.
21-Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:685-9.
22- Ip MS, Lam B, Lauder IJ, et al. A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. Chest 2001;119:62-9.
23-Ip MS, Lam B, Tang LC, et al. A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest 2004;125:127-34.
24-Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1108-13.
25-Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:168-73.
26-Prof. Dr. İrfan Papila, Dr. Engin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Acıoğlu Klinik Gelişim 18 (1) - (42-50) 2005.
27-Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. Am Rev Respir Dis 1991;143:A380.
28-Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.
29-Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1995;107;1545-51.
30-Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips M. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. Chest 2006;130:780-6.
31-Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11.
32-Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu epidemiyolojisi. Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:7-10.
33-Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1673-89.

34-Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1991;144:494-8.
35-Demir AU. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve obezite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007;38:177-93.
36-Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:279–289.
37-Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:722–726.
38-Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. Sleep Med 2009; 10 (10): 1075-1084.
39-Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995;50:683-9.
40-Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. Clin Chest Med 1998;19:203-12.
41-Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. Curr Genomics 2009; 10 (2): 119-126.
42-Hora F, Napolis LM, Daltro C, Kodaira SK, Tufik S, Togoire SM, Nery LE. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration 2007;74(5):517-24.
43-Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. Chest 1995;108:375-81.
44-Olson EJ, Park JG, Morgenthaler TI. Obstructive sleep apneahypopnea syndrome. Prim Care 2005;32:329-59.
45-Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. Lung Biology in Health and Disease 1994;71:557-73.
46-Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Chest 1989;96:89-91.
47-Köktürk Ö. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tuberk Toraks 1998;46:187-92.
48-Köktürk Ö. Toraks Dernegi Kıs Okulu 2007; 85-100.
49-Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2011;37:1000-28.

50-Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009;5:263-76.
51-Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). 73: Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults; A national clinical guideline. Edinburgh: S16N, 2003.
52-Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. Can Respir J 2006;13:387-92.
53-ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. www.icsi.org (6.Ed.), 2008.
54-Hellenic Society of Sleep Disorders. Consensus statement on diagnosis and treatment of sleep-breathing disorders. Pneumon 2009;22(Suppl 1):53-74.
55-Fleetham J, Ayas N, Bradley D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. Can Respir J 2011;18:25-47.
56-http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14, Trombosit sayısı ve indeksleri.
57-Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter:a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. Trombosits 2000;11:379-387.
58-Şenaran H, İleri M, Altınbaş A, et al.Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. Clin Cardiol 2001;24:405-408.
59-Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli E, Vosnakidis T, Lakasas G. Mean trombosit volume in patients with type 2 diabetes mellitus. Trombosits. 2004;15(8):475-478.
60-Coban E, Yazicioğlu G, Berkant Avci A, Akcit F. The mean trombosit volume in patients with essential and white coat hypertension. Trombosits. 2005; 16(7):435 - 438.
61-Park Y, Schoene N, Haris W. Mean trombosit volume as an indicator of trombosit activation: methodological issues. Trombosits. 2002;13(5-6):301-306.
62-Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H, Bolca O, Uyarel H, Eren M, Narin A. The relationship between preprocedural trombosit size and subsequent in-stent restenosis. Acta Cardiol. 2004;59(4):391-395.
63-Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. Stroke. 2004;35:622- 626.
64-Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, Akcit F. The mean trombosit volume in patients with obesity. Int J Clin Pract. 2005;59(8):981-982.

65-Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-113.
66-Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine, and dipyridamol for assessing trombosit activation on the ADVIA 120 Hematology System. Clin Chem 2002;48:891-899.
67-Mansour Siavash, Emami, Tajolmolouk, Najafian, Alireza and Amini, Masoud (2006) 'Mean trombosit volume measurement, EDTA or citrate?', Hematology, 11:5, 317 – 319.
68-Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Trombosit volume is not increased in essential hypertension. J Hum Hypertens. 1994;8(6):457-459.
69-Ortalama trombosit hacmi (mpv) myokard infarktüsü için bir risk faktörü mü? Dr. Ahmet Uludağ ¹, Dr. Müjdat Batur Canöz ¹, Dr. Füsun Erdenen¹, Dr. Cüneyt Müderrisoğlu¹, Dr. Betül Canöz.
70-Pizulli L, Yang A, Martin jf, et al. Changes n trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. European Heart Journal 1998;19:80-84.
71-Butkiewicz A, Kemona H, Dymicka V, et al. In unstable anjina, trombosit activation and β thromboglobulin. Kardiologia Polska 2003;58.
72-Tschope, D., Langer, E., Schauseil, S., Rosen, P., Kaufmann, L., & Gries, F. A. (1989). Increased trombosit volume—Sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. Klinische Wochenschrift, 15(7), 253−259.
73-Martin JF, Bath PM, Burr ML. Mean trombosit volume and myocardial infarction. Lancet 1992;339:1000-1001.
74-Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. Clin Lab Haemat 1992;14:281-287.
75-Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG, et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. Am Heart J 1991 ;121:389-394.
76-Lande K, Os I, Kjeldsen, et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. J Hypert 1987;5:401-406.
77-Bath PM, Butterworth RJ. Trombosit size: measurement, physiology and vascular disease. Blood Coagulation and Fibrinolysis 1996;7.157-161.
78-Prisco D, Rogasi PG, Panicca R, et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosits from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. Thrombosis Research 1988;50:593-604.
79-Journal of Clinical Sleep Medicine. 2011; 7(2):172-178. The ınfluence of ıntermittent hypoxemia on trombosit activation in obese patients with obstructive sleep apnea. Shilpa Rahangdale, Susie Yim Yeh, Victor Novack,

Karen Stevenson, Marc R. Barnard, Mark I. Furman, Andrew L. Frelinger, Alan D. Michelson, Atul Malhotra.
80-The relationship between diabetes, metabolic syndrome, and trombosit activity as measured by mean trombosit volume The national health and nutrition examination survey, 1999-2004 Diabetes Care 35:1074-1078, 2012.
81-Ercan Varol 1 , Onder Ozturk 2 , Taner Gonca 2 , Mehmet Has 2 ,Mehmet Ozaydın 1, Dogan Erdogan 1 & Ahmet Akkaya 2, Mean trombosit volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea, Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2010; 70: 497–502.
82-Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, Constantinidis TC, Maltezos E, Mikhailidis DP, Bouros D. Mean trombosit volume and trombosit distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? Trombosits. 2012; 23(6):447-54. doi:10.3109/09537104.2011.632031. Epub 2011 Nov 10.
83-Mustafa Serkan Karakaş, Refik Emre Altekin, Ahmet Oğuz Baktır, Murathan Küçük, Aykut Çilli, Selim Yalçınkaya Association between mean trombosit volume and severity of disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome without risk factors for cardiovascular disease. Türk Kardiyoloji Dern Arş-Arch Turk Soc Cardiol 2013;41(1):14-20 doi:10.5543/tkda.2013.42948.
84-Sinem Nedime Sökücü, Cengiz Özdemir, Levent Dalar, Levent Karasulu, Ekrem Cengiz Seyhan, Şenay Aydın, Sedat Altın Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Uyku Laboratuarı Ortalama Trombosit Hacmi; Obstrüktif Uyku Apne İçin bir Ağırlık Göstergesi mi Yoksa Sadece Abartılıyor mu? Mean Trombosit Volume; Is It a Severity Marker for Obstructive Sleep Apnea or SimplyOverrated? Türk Toraks Dergisi 16.Yıllık Kongresi Bildiri Özetler.
85-Ozlem Kar Kurt and Nebil Yildiz The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome Blood Coagul Fibrinolysis 2013 Jun;24(4):371-4. doi:10.1097/MBC.0b013e32835d53d4.
86-Jackson SR, Carter JM. Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. Blood Reviews 1993;7:104-113, Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline adenosine, and dipyridamol for assessing trombosit activation on the ADVIA 120 Hematology System. Clin Chem 2002;48:891-899.
87-Ercan Varol 1 , Onder Ozturk 2 , Taner Gonca 2 , Mehmet Has 2 ,Mehmet Ozaydın 1, Dogan Erdogan 1 & Ahmet Akkaya 2, The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean trombosit volume in patients with obstructive sleep apnea Trombosits, November 2011; 22(7): 552–556 DOI: 10.3109/09537104.2011.578182.

88-The relationship between mean trombosit volume with metabolic syndrome in obese individuals. Ali Kutlucan, Serkan Bulur, Seher Kır, Sule Bulur, Elif Onder, Yusuf Aslantas, Ismail Ekinozu, Yusuf Aydın and Hakan Ozhan Blood Coagulation and Fibrinolysis 2012, 23:388-390.
89-Acta Haematol. 2007; 118(2):84-7. Epub 2007 Jul 10. Characteristic changes in trombosit-large cell ratio, lactate dehydrogenase and C-reactive protein in thrombocytosis-related diseases. Kabutomori O, Kanakura Y, Iwatani Y.
90-Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. 2010 Aug; 18(4): 972-5 Significance of trombosit parameters and lactate dehydrogenase level in differential diagnosis for thrombocytosis. Zhang KJ, Lu QY, Li P, Zhang P, Niu XQ.