T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN BELİRLEYİCİLERİ

BEHİCE BİRCAN KURŞUN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2017

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMUNDA KOGNİTİF ETKİLENMENİN BELİRLEYİCİLERİ

BEHİCE BİRCAN KURŞUN

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyeleri: Prof. Dr. İbrahim Öztura

Prof. Dr. Görsev Yener

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından

2014.KB.SAG.058 nolu proje ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 3
TABLO DİZİNİ 5
KISALTMALAR 7
TERİMLERİN İNGİLİZCE KARŞILIKLARI 9
TEŞEKKÜR 10
ÖZET 12
ABSTRACT 14
1. GİRİŞ VE AMAÇ 16
1.1. Problemin Tanımı Ve Önemi 16
1.2. Araştırmanın amacı ve hedefleri 17
2. GENEL BİLGİLER 19
2.1. Uyku 19
2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları 20
2.2.1. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması 26
2.3. OUA 26
2.3.1. Tanım 26
2.3.2. Tarihçe 26
2.3.3. Epidemiyoloji 28
2.3.4. OUAS eğilimini arttıran faktörler 28
2.3.5. Fizyopatoloji 29
2.3.6. Klinik Özellikler 32
2.3.7. Tedavi: 37
2.4. OUAS ve Kognitif Fonksiyon İlişkisi 38
2.4.1. Kognitif etkilenmenin nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi 40
2.4.2. Kognitif etkilenmenin OİP ile değerlendirilmesi 40

2.4.3. Kognitif etkilenmenin nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi 42
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 44
3.1. Klinik Değerlendirme ... 46
3.2. Polisomnografi (PSG) ... 46
3.3. Nöropsikolojik Değerlendirme ... 47
3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler ... 51
3.4.1. Uyaran ve Paradigma ... 51
3.4.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama ... 51
3.5. Volumetrik ve Difüzyon Tensör Görüntüleme ... 52
3.5.1. MRG Volümetri Analizleri ... 53
3.5.2. DTG Analizleri ... 53
3.6. İstatistiksel Analizler ... 55
4. BULGULAR ... 56
4.1. Nöropsikolojik Değerlendirme ... 56
4.2. Görsel Olaya İlişkin Potansiyeller ... 56
4.3. Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme ... 61
4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme ... 64
5. TARTIŞMA ... 68
6. SONUÇ VE ÖNERİLER ... 75
KAYNAKLAR ... 77

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Sağlıklı kontroller ve OUAS hastalarının klinik demografik özellikleri..... 45

Tablo 2. Hipoksemi seviyesine göre oluşturulan OUAS alt gruplarının klinik demografik özellikleri..... 46

Tablo 3. OUAS Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin ortalama maksimum tepe P300 genlik değerleri..... 57

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Polisomnografi kaydında obstrüktif apne örnekleri 22
Şekil 2. Polisomnografi kaydında obstrüktif hipopne örnekleri 24
Şekil 3. OUAS'ın tıbbi sonuçları 36
Şekil 4. FSL yazılımında FIRST algoritması kullanılarak yapılan hipokampus segmentasyonu örnek kesitler 54
Şekil 5. FSL yazılımı kullanılarak yapılan frontal gri cevher segmentasyonu için örnek koronal kesitler 55
Şekil 6. OUAS olguları ve sağlıklı kontrollere ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları . 58
Şekil 7. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olgularına ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları. 59
Şekil 8. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olgularına ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları. 60
Şekil 9. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında gri cevher hacmi ve tüm beyin hacmi genel ortalamalarının karşılaştırılması 61
Şekil 10. Hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında gri cevher hacmi ve tüm beyin hacminin karşılaştırılması 62
Şekil 11. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında frontal gri cevher hacmi, sağ ve sol hipokampus hacmi ve beyaz cevher hacminin karşılaştırılması. 63
Şekil 12. Ağır hipoksemik OUAS olguları ile hafif hipoksemik OUAS olgularının FA TBSS analizi. Ağır hipoksemik OUAS olgularında hafif hipoksemik OUAS olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı renklerle gösterilmiştir. 65

KISALTMALAR

AASM…..... Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi

AHI…… Apne-Hipopne İndeksi

APAP……. Otomatik Pozitif Havayolu Basıncı

BDÖ……. Beck Depresyon Ölçeği

BNT……..... Boston Adlandırma Testi

BPAP……. Bilevel Pozitif Havayolu Basıncı

CPAP……... Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

DEÜTF……..... Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DTG…….. Difüzyon Tensör Görüntüleme

EEG……... Elektroensefalografi

EUS…… Epworth Uykululuk Skalası

FA…… Fraksiyonel Anizotroi

GSM…….. Geri Sayı Menzili

Hz……..... Hertz

İSM…… İleri Sayı Menzili

MMSE…….... Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

MRG……... Manyetik Rezonans Görüntüleme

ms……..... Milisaniye

OİP……. Olaya İlişkin Potansiyeller

OMH…… Orbitomeatal Hata

Ort…….. Ortalama

OUAS……..... Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

OUAHS…… Obstrüktif Uyku Apne-Hipopne Sendromu

ÖSBST…….……. Öktem Sözel Belek Süreçleri Testi

PAP…….. Pozitif Havayolu Basıncı

PSG…….. Polisomnografi

REM……. Hızlı Göz Hareketleri-Rapid Eye Movements

SMT……. Sayı Menzili Testi

VKİ …….. Vücut Kitle İndeksi

WKET…… Wisconsin Kart Eşleme Testi

WMS-R……..... Wechsler Memory Scale - Revised

TERİMLERİN İNGİLİZCE KARŞILIKLARI

ANOVA…… Analysis of Variance

Bağımsız Örneklem T-Testi…… Independent Sample T-Test

CPAP……. Continuous Positive Airway Pressure

Çalışma Belleği…… Working Memory

Genel Ortalama…… Grand Average

Hafif Kognitif Bozukluk……. Mild Cognitive Impairment

İndüklenmiş……. Induced

Obstrüktif Uyku Apnesi……... Obstructive Sleep Apnea

Olaya İlişkin Potansiyeller (OİP)……..... Event Related Potantials (ERP)

Özne Ortalaması…….... Subject Average

PAP…… Positive Airway Pressure

Uyarılmış Potansiyeller (UP)……... Evoked Potential (EP)

Uyarılmış…….. Evoked

TEŞEKKÜR

Nöroloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, etik ve iyi hekimlik alanında yol gösterici olan saygıdeğer ve sevgili hocalarım Prof.Dr. Fethi İdiman, Prof.Dr. Egemen İdiman, Prof.Dr. Ahmet Ali Genç, Prof.Dr. Kürşad Kutluk, Prof.Dr. Barış Baklan, Prof.Dr. Raif Çakmur, Prof.Dr. Görsev Yener, Prof.Dr. Vesile Öztürk, Prof.Dr. Gülden Akdal, Prof.Dr. Serkan Özakbaş, Prof.Dr. İhsan Şengün, Prof.Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu, Prof.Dr. İbrahim Öztura, Prof.Dr. Erdem Yaka'ya;

Tez hazırlama sürecinin her aşamasında bana yardımcı olan, beni cesaretlendiren, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, empati duygularını her zaman hissettiğim, anlayışlı tez danışman hocalarım Prof. Dr. İbrahim ÖZTURA'ya ve Prof.Dr. Görsev YENER'e;

Tez sürecinin her aşamasını birlikte gerçekleştirdiğimiz, gülen gözleriyle disiplinler arası çalışma zorluklarını hiçbir zaman hissettirmeyen, çalışma prensiplerini örnek aldığım, çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, çalışma disiplini ve çalışma aşklarını, ekip ruhunu hayranlıkla izlediğim, her biri sonsuz özveri sahibi olan başta Doç.Dr.D.Durusu S.EMEK, Psik.Deniz Yerlikaya, Uzm.Dr.Berrin Çavuşoğlu olmak üzere tüm sinir bilimleri ekibi ve Nörofizyoloji Yandal Uzmanı Dr.Nurhak Demir'e;

Tezimin gerçekleştirilmesinde katkılarından dolayı Radyoloji AB Dalı Öğretim Görevlisi Prof.Dr. Emel Ada'ya;

Tezimin her aşamasında, içtenlikle gösterdikleri desteklerinden dolayı İlkay Alancı, Samime Durmuş ve Hakan Özgün olmak üzere tüm Uyku bozuklukları ve Epilepsi İzlem laboratuvarı teknisyenlerine;

Tez çalışmama katılmayı kabul eden tüm hastalara ve sağlıklı gönüllülere;

Katkılarından dolayı Cem Bey, Hasan Bey, Cem Bey, Bayram Bey, Osman Bey ve Tülay Hanım başta olmak üzere tüm Nöroloji çalışanlarına;

Güler yüzlerini ve samimiyetlerini her an hissettiğim Uzm.Dr. Ayşegül Çelik Özer ve Uzm.Dr. Gaye Yıldırım'a;

Uzmanlık eğitimim süresince desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm sevinç ve üzüntülerimi paylaştığım, her biri candan, sevgi dolu olan; yola birlikte başladığım arkadaşım Uzm.Dr.Didem Öz başta olmak üzere eğitimi tamamlanan ve devam eden tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma;

2014.KB.SAG.058 no'lu DEÜ Bilimsel Araştırma Projesi kapsamında üniversitemiz özgelirleri ile desteklenen bu projenin gerçekleştirilmesine olanak verdiği için Dokuz Eylül Üniversitesi'ne;

Sevgilerini her an hissettiğim, verdiğim kararlarda beni hep destekleyen, çok sevdiğim değerli anneme, babama ve kardeşime;

Can yoldaşım, eşim Mustafa Kurşun'a;

Hayatımın anlamı, pamuğum Çağanım'a;

Teşekkür ederim...

ÖZET

Amaç: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), kardiyovasküler hastalık, nöropsikiyatrik bozukluk, iş/okul performansında düşme ve artmış iş/trafik kazası riski ile ilişkili sık görülen bir uyku bozukluğudur. Özellikle yürütücü işlevler, dikkat ve bellek ile ilişkilendirilen nörokognitif bozulma, olaya ilişkin potansiyeller (OİP), nöropsikolojik testler, volümetrik manyetik rezonans görüntüleme (vMRG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemlerinin birarada kullanımı ile objektif değerlendirilebilmektedir. Bu çalışmada, aktif çalışma hayatı olan ağır OUAS hastalarında meydana gelen kognitif etkilenmenin tedavi kararında ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesindeki rolünün belirlenmesi ve erken tanının öneminin vurgulanması amaçlanmaktadır.

Yöntem ve Materyal: En az lise düzeyinde eğitime sahip, 50 yaş altı, tedavi uygulanmamış 76 ağır OUAS tanılı hasta ile 25 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılar ayrıntılı bir nöropsikolojik test sonrası klasik görsel seyrek uyaran paradigmasının kullanıldığı Elektroensefalografi (EEG), beyin MRG ve DTG incelemelerine katılmışlardır. EEG, uluslararası 10-20 sistemine göre kaydedilmiştir. Artefaktlar manuel olarak temizlenmiş ve kalan epoklar averajlanarak OİP'ler için 0.5-25 Hertz (Hz) aralığında filtrelenmiştir. P300 genlik ve latans değerleri maksimum tepe noktasından F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4, P_3, P_z, P_4, O_1, O_z ve O_2 elektrot yerleşimlerinden ölçülmüştür. OUAS grubu hipoksi düzeyine göre hafif, orta, ve ağır hipoksemik olmak üzere üç alt gruba ayrılmıştır. P300 genlik ve latans değerleri, ağır ve hafif hipoksemik OUAS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında tekrarlayan ölçümlerde ANOVA kullanılarak karşılaştırılmıştır. Polisomnografik veriler, nöropsikolojik test skorları, P300 ölçümleri, DTG'de fraksiyonel anizotropi (FA) analizleri ve MRG volümetri analizleri arasındaki ilişkiler bivariate korelasyon ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Ağır hipoksemik OUAS hastalarının SBST toplam öğrenme ve anlık hatırlama skorlarının sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğu saptanmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA'da P300 genlik değerleri ana GRUP etkisi yönünde bir eğilim göstermiştir [$F_{(1.48)}$=3.905; p=0.054]. OUAS hastaları F_3, F_z ve F_4 elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollere oranla azalmış P300 genlik değerleri göstermiştir. P300 latansı

açısından ana GRUP etkisi gözlenmemiştir. Volümetrik MRG analizlerinde ağır hipoksemik OUAS hastalarının, tüm beyin hacimlerinin hem sağlıklı kontroller hem de hafif hipoksemik OUAS grubundan ve ayrıca gri cevher hacimlerinin hafif hipoksemik OUAS hastalarından daha düşük olduğu tespit edilmiştir. TBSS analizlerinde, OUAS hastalarında pek çok alanda azalmış FA değerleri kaydedilmiştir. Polisomnografik veriler, nöropsikolojik test skorları, P300 ölçümleri, ve MRG verileri arasında çeşitli korelasyonlar bulunmuştur.

Sonuç: Nöropsikolojik, elektrofizyolojik ve radyolojik yöntemler birarada değerlendirilerek ağır OUAS olgularında meydana gelen kognitif bozuklukların hipoksemi ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bu bulgularla, OUAS sınıflamasının, yeni sınıflandırma kriterleri oluşturularak gözden geçirilebileceği düşünülmüştür. Kognitif bozuklukların mekanizması ve etkin tedavi yöntemlerinin aydınlatılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Olaya İlişkin Potansiyeller, Nöropsikolojik testler, vMRG, DTG

ABSTRACT

Objectives: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), a common sleep disorder, is related to the risks of cardiovascular diseases, neuropsychiatric abnormalities, occupational/traffic accidents and decrease in occupational/school performance. Neurocognitive impairment, associated especially with executive functions, attention and memory, can be measured objectively by the combination of visual evoked event related potentials (ERPs) neuropsychological tests and volumetric analysis of cranial MRI, fractional anisotropic (FA) analysis of diffusion tensor imaging (DTI). In this study, we aimed to detect the cognitive effects of severe OSAS on academically active population, and to detect the role of cognitive dysfunction on treatment decision and follow up of treatment efficacy and thus to higlight the importance of early recognition.

Methods and Materials: 76 well educated and treatment-naive patients with severe OSAS and 25 healthy controls below 50 years of age were recruited. All subjects underwent a detailed neuropsychological testsing followed by an EEG recording which a classical visual oddball paradigm was used, cranial MRI and also DTI. EEG was recorded according to international 10-20 system. Artifacts were manually rejected and the remained epochs were filtered between 0.5-25 Hz for ERPs. Maximum peak amplitude and latency of P300 component was measured from F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4, P_3, P_z, P_4, O_1, O_z and O_2 electrode sites. OSAS group was divided into 3 subgroups according to the hypoxemia levels. P300 amplitudes and latencies of severe and mild hypoxemic OSAS subgroups and healthy controls were compared with repeated measures ANOVA. The relation between polysomnographic variables, neuropsychological test scores, P300 measurements, FA analysis of DTI and volumetric analysis of cranial MRI were evaluated with bivariate correlation.

Results: Severe hypoxemic OSAS patients had lower total learning and instant recall scores in Öktem's VMLT than healthy controls. Repeated measures of ANOVA revealed a main GROUP effect tendency on P300 amplitude [$F_{(1.48)}$=3.905; p=0.054], indicating significantly lower P300 amplitudes over F_3, F_z, and F_4 electrode sites in OSAS patients compared to matched controls. There were no main GROUP effects on P300 latency. Volumetric MRI analysis showed that severe hypoxemic OSAS patients had lower total brain volumes than both healthy controls and mild hypoxemic OSAS patients, and also,

lower grey matter volumes than mild hypoxemic OSAS patients. TBSS analyses revealed reduced FA values in many locations. Various correlations were found between polysomnographic variables, P300 measurements, neuropsychological test scores and MRI variables.

Conclusion: Combination of neuropsychological, electrophysiological and cranial MRI, DTI findings suggested that severe hypoxemia is associated with cognitive impairment in severe OSAS. In the light of these findings a new classification criteria of OSAS might be taken into consideration. Further research is needed to clarify the mechanism of cognitive impairment and treatement success.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrom, Event Related Potentials, Neuropsychological Tests, vMRI, DTI

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı Ve Önemi

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uykuda üst solunum yollarında tekrarlayan tıkanmalar nedeniyle gelişen apne/hipopne epizodlarıyla karakterize uykuyla ilişkili solunum bozukluğudur.[1,2] Yaş, kilo, erkek cinsiyetin artan hastalık riskiyle ilişkili olduğu OUAS; toplumda erişkin yaş grubunun %2-4' ünde gözlenmektedir.[3] Uyku sırasında tekrarlayan, en az 10 saniye süren üst solunum yolu tıkanmaları, sıklıkla kan oksijen düzeyinde azalma, artmış solunum eforu, sık uyku bölünmeleri ve bunun sonucunda gündüz aşırı uyku hali ile karakterizedir. Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali gibi semptomların yanısıra baş ağrısı, kognitif fonksiyonlarda etkilenme, çevreye uyum güçlüğü ve duygu durum bozukluğu gibi nöropsikiyatrik değişiklikler gözlenebilmektedir.[4] Tüm gece uykusu polisomnografi (PSG) ile kayıtlanmaktadır. Tanı Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM: American Academy of Sleep Medicine) Rehberi'ne göre saatte meydana gelen obstrüktif tipte apne veya hipopnelerin (apne/hipopne indeksi: AHI≥5) hesaplanması ile konulur.

Tedavide genellikle pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulayan cihazlar kullanılmaktadır. PAP cihazları ile birlikte OUAS etkin bir şekilde tedavi edilebilmekle beraber, bazı özel durumlarda cerrahi girişimler gerekebilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde, apne sırasında görülen fizyopatolojik olaylar sonucunda, kardiyovasküler, serebrovasküler, gastrointestinal ve endokrin sistem gibi birçok sistemde ciddi değişiklikler ortaya çıkabilmektedir. Bugün için hipertansiyon, inme ve kardiyovasküler hastalıklar için OUAS'ın bağımsız bir risk faktörü olduğu bilinmektedir.[5,6] Aynı zamanda, artan iş/trafik kazası riski ile ilişkili olup, iş ve okul performansında belirgin düşüş gözlenmektedir.

OUAS ile ilişkili gözlenen ve dikkate alınması gereken en önemli klinik özelliklerden biri kognitif fonksiyonlarda ortaya çıkan bozulmadır. Yapılan çalışmalarda, dikkat, vijilans, bellek ve yürütücü fonksiyonlar gibi birçok kognitif alanda etkilenme olduğu gösterilmiştir.[7,8] Ancak bu etkilenmeler farklı derecelerde ve farklı alanlarda olacak şekilde çalışmalar arasında değişkenlik yansıtmaktadır.[2,5] Ele alınan popülasyonun tipi ve büyüklüğü, OUAS tanımlaması, kullanılan nöropsikolojik testin duyarlılığı çalışmalar arasında değişmekte; değerlendirilen kognitif alanlarda çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı (CPAP) tedavisi ile birlikte anormal

solunum olayları ve kognitif fonksiyonlarda düzelme gözlenmekle birlikte, bir grup hastada kognitif fonksiyonlardaki bozukluğun devam ettiği saptanmıştır. Devam eden kognitif disfonksiyonun özellikle yürütücü işlevlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Kognitif alandaki etkilenmelerin uyku yapısındaki değişiklikler, arousallar ile ilişkili uyku bölünmesi, buna bağlı gelişen gündüz aşırı uykululuk ve gece süresince olan aralıklı hipoksemi ile ilintili olduğu ileri sürülmektedir.[9-13] Nokturnal hipoksemi ve uyku bölünmesine en duyarlı beyin bölgesi prefrontal kortekstir. OUAS hastalarında, kognitif etkilenmenin altında yatan nedenlerden birinin, hipoksemiye sekonder özellikle bu bölgelerde gelişen fonksiyon bozuklugu olabileceği düşünülmektedir. [14]

Yaşam kalitesi üzerine olumsuz birçok etkisi olan, tedavi edilmediğinde birçok tıbbi duruma eşlik eden, sosyal ve ekonomik yükü fazla, yüksek prevalanslı OUA'nın toplumsal bir sağlık sorunu olarak algılanması ve bu konuda yeterli bilincin oluşturulması önemlidir. Aynı zamanda, yaşamımızın her anında yer alan kognitif fonksiyonlar, bozukluğunun erken farkedilmesi ve erken düzeltilmesinin önemi büyüktür. Daha verimli çalışma hayatının sağlanmasına ve iş/trafik kazalarının belirgin azalmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu proje, OUAS'ın olası kognitif etkilerinin ortaya konması, aynı zamanda özgün değerini belirleyen nöropsikolojik, radyolojik ve elektrofizyolojik tüm yöntemlerin birarada değerlendirilmesi, böylece OUAS ilişkili beyin mekanizmalarının anlaşılmasına katkı sağlayacağı öngörüsüyle çalışılmaya değer bulunmuştur.

1.2. Araştırmanın amacı ve hedefleri

Bu çalışmada, akademik ve çalışma hayatının aktif sürdürüldüğü genç-orta yaş (18-50yaş), en az lise eğitimi almış olan ağır OUAS tanılı hasta grubunda kognitif fonksiyonların nöropsikolojik ve elektrofizyolojik olarak değerlendirilerek, polisomnografik parametrelerle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır. Gerçekleştirilen beyin MRG volumetrik analizleri, DTG difüzyon ve fraksiyonel analizleri ile polisomnografik ve kognitif verilerin ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Kognitif etkilenmenin her yönüyle incelendiği, multidisipliner, karşılaştırmalı, daha güvenilir sonuçların elde edilmesi öngörülen bir araştırma hedeflenmiştir. Kognitif bozukluğun belirleyici rolünün saptanması ve OUAS ilişkili beyin mekanizmalarının

anlaşılması hedeflenmiştir. Kullanılan yöntemlerin rutin, klinik uygulamalara yansıtılması hedeflenmiştir. Böylelikle, hastalığın kognisyon üzerine olan etkisinin erken fark edilmesi ve ikincil tedavi yöntemlerinin oluşturulmasına yönelik yapılacak çalışmalara kaynak oluşturması hedeflenmiştir. Aynı zamanda, OUAS sınıflamasında geniş bir alana yayılan ağır grubun, ayırt edici parametrelerle, kendi içinde gruplandırılmasına ya da OUAS sınıflandırmasının yeniden gözden geçirilmesine yönelik çalışmalara öncü olması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku

Uyku, beynin iç uyaranlara dış uyaranlardan daha duyarlı olduğu bir bilinçsizlik halidir. Uykunun öngörülebilir döngüsü ve dış uyaranlara göreceli yanıtsızlığının geri dönmesi diğer bilinçsizlik durumlarından ayrımını destekleyen özellikleridir. Geçmişte uyku, duyusal girdinin kesilmesi ile başlatılan pasif bir durum olarak düşünülmüş olsa da; günümüzde uykunun aktif bir durum olduğu bilinmektedir. Uyku boyunca biyokimyasal ve nörobiyolojik fonksiyonlar sürmektedir. [15] Hem hemostatik faktörler, hem de sirkadyen faktörler uykunun zamanlaması ve kalitesini belirlemede etkin rol almaktadır.

Bilim insanları, insanda uyku ihtiyacının neden olduğunu yüzyıllardır anlamaya çalışmıştır. Uykunun günlük yaşam, beden ve ruh sağlığı üzerine olan etkileri ve etki mekanizmaları aydınlatılmaya başlanmıştır. Hayvansal çalışmalarda, uykunun yaşamın devamlılığı için gerekli koşullardan biri olduğu kanıtlanmıştır. Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; uyku yapısı bozulmuş sıçanlarda, ortalama iki ya da üç yıl olan yaşam süresinin üç haftaya kadar azaldığı saptanmıştır.[16] Ancak, uykunun tek bir amacının olmadığı bilinmektedir. Uykunun dört temel işlevi olduğu öne sürülmektedir. Bunlar; enerji düzenlemesi, hücresel düzeyde koruma, onarım ve öğrenme, bellek oluşumudur. Özellikle sinir sisteminin düzgün çalışması için gerekli bu dört işlev, uykunun insan için temel bir ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Yeterli ve etkin olmayan uyku, ertesi gün aşırı uykululuğa, fiziksel performansta ve algılama, hesaplama, konuşma, sorun çözme, bellek ve dikkat gibi kognitif fonksiyonlarda belirgin etkilenmeye neden olmaktadır. Uyku yoksunluğunun devam etmesi durumunda ise halüsinasyonlar, duygu durum değişiklikleri ve hafif kognitif bozuluk, demans gelişimi gözlenmektedir. Yapılan hayvan deneylerine göre; yeni davranışı öğrenen hayvanın Hızlı göz hareketleri-Rapid Eye Movements (REM) uykusu deneysel olarak engellendiğinde, öğrenme ve uzun süreli bellek oluşumunun bozulduğu gözlenmiştir.[17]

Uykuda periyodik olarak birbirini izleyen iki uyku evresi tanımlanmıştır: hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku evresi REM ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı uyku evresi NREM (Non-REM). NREM uyku ayrıca progresif olarak derinleşen uyku evrelerine ayrılır: N1, N2 ve N3 (derin veya delta-dalga uykusu). Uyku homojen yapıda olmayan bir süreçtir. Uyku evreleri, beynin farklı bölgelerinden kontrol edilir ve farklı elektrofizyolojik

özellikler gösterir. NREM uyku tipik olarak daha hafif olan N1 ve N2 evreleriyle başlar, ve progresif olarak daha yüksek voltajlı delta dalgaları ile karakterize N3 yavaş dalga uykusuna derinleşir. NREM sırasında nöronal aktivite, beyin sıcaklığı ve metabolik hız düşer; sempatik aktivite, kan basıncı ve kalp hızı azalır, parasempatik aktivite artar, kas tonusu ve refleksler azalsa da normal sınırlar içinde kalır. NREM uykuyu, REM uyku izler. REM uyku tonik ve fazik bileşenlere sahiptir. REM evresinde, hızlı göz hareketleri, kas seğirmeleri, solunum düzensizliği, çizgili kas tonusunda azalma, kalp hızında değşiklikler gözlenir. Göz hareketlerinin uzunluğu ve sıklığı uyku siklusu boyunca artar. [18] 8 saatlik normal bir uyku periyodu süresince bu siklus 4-5 kez tekrarlanır. Gecenin ilk REM periyodu 10 dakikadan daha kısa süreli olabilirken sonuncusu 60 dakikayı aşabilir. NREM-REM siklusu başlangıçta 70-100 dakika iken ilerleyen saatlerde 90-120 dakikaya kadar değişkenlik gösterir. Tipik olarak, N3 uyku gecenin ilk üçte birlik kısmında daha fazla oluşurken REM uyku son üçte birlik kısmına hakimdir.

2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları

Uyku bozuklukları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında "American Sleep Disorders Association-ASDA" tarafından "Uyku ve Arousal Bozukluklarının Tanısal Sınıflaması" adı ile yayınlanmıştır. 1991 ve 2005 yıllarında revize edilmiş ve "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması" (International Classification of Sleep Disorders-ICSD) olusturulmustur. Güncel sınıflama ise Şubat 2014'de ICSD-3 şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır.[19]

1) İnsomniler

2) Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

3) Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar

4) Sirkadyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları

5) Parasomniler

6) Uyku ile iliskili hareket bozuklukları

7) Diğer uyku bozuklukları

Uykuda solunum bozuklukları uyku sırasında solunum seklindeki patolojik düzeydeki degisiklikler ve morbidite-mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolar olarak tanımlanmaktadır.[20] PSG uykuda solunum bozuklukları tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Solunum bozuklukları tanımları, tüm gece PSG ile saptanan parametrelere göre yapılmıstır.

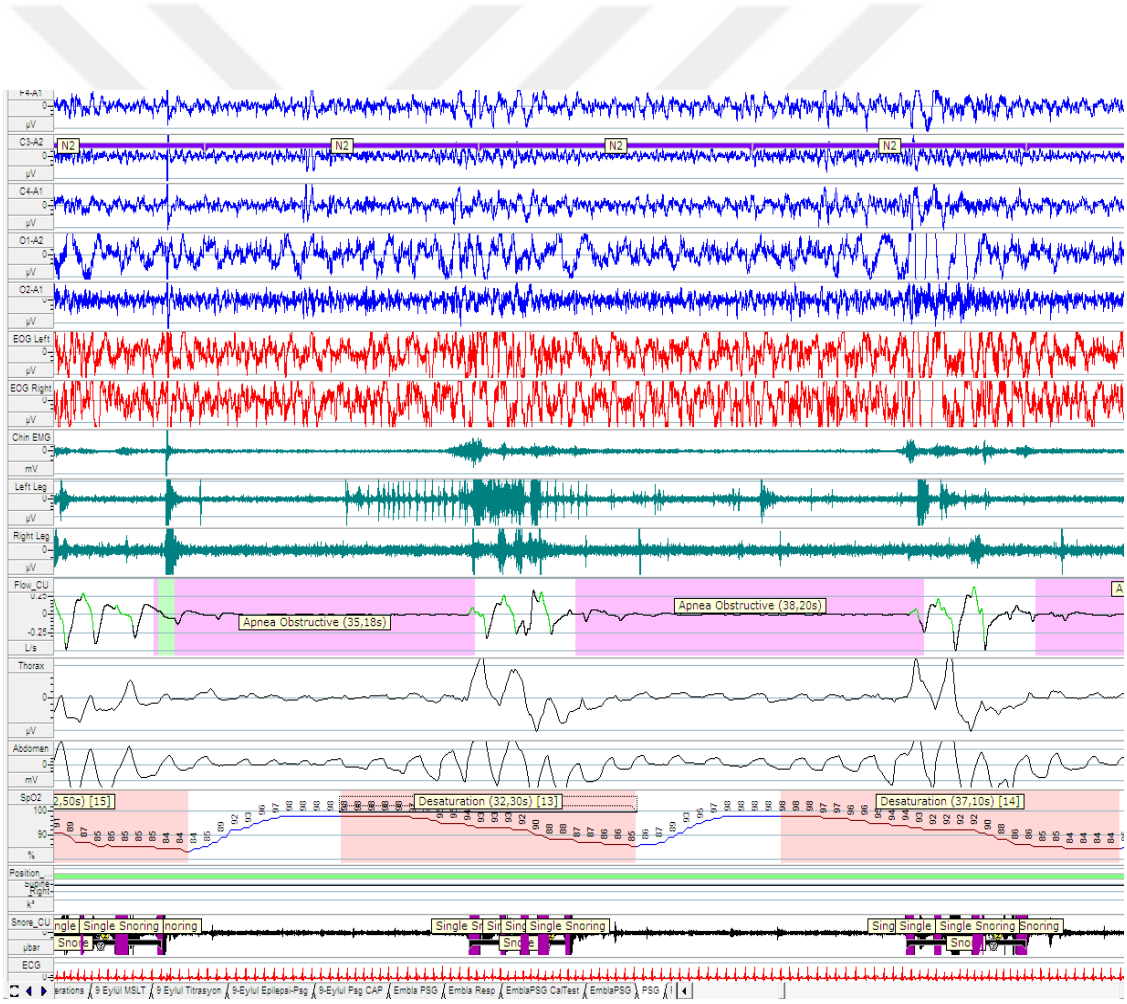
Uyku laboratuarlarına başvuran hastaların büyük çoğunluğunun uyku apne sendromu ön tanısı ile başvurduğu düşünülürse, PSG kaydında solunumsal parametrelerin monitorizasyonu büyük önem taşımaktadır.

1970'lerin sonu, 80'lerin başında sadece apneler skorlanırken, zaman içinde alınan sinyallerde değişik oranda azalmalar dikkati çekmiş ve hipopneler fark edilmiştir. Hipopne ile solunumsal olayları skorlama kriterlerini belirleme zorunluluğu oluşmuştur. AASM, 1999'da "Chicago kriterleri" adı da verilen kirterlerinde, hava akımındaki azalmaya arousal ya da desatürasyonun eşlik etme durumunu gündeme getirmiştir. 2001'de yenilenen kriterlerde hipopne; hava akımında en az %30'luk azalmaya SaO2'de 4 birimlik düşmenin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.[21] Son olarak 2007'de, "Manual for Scoring Sleep" adı altında, skorlama kuralları oluşturulmuştur. Nisan 2016'da ''The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Summary of Updates in Version 2.3'' adı altında, bazı parametreler yeniden gözden geçirilmiştir.[22]

Apne Skorlama Kriterleri

Apne, oronazal termal sensör, PAP cihaz akımı, veya alternatif apne sensörü ile ölçülen hava akımı tepe sinyal değerinin olay öncesi bazaline göre en az %90 azalması ve bu olayın en az 10 saniye sürmesi olarak tanımlanmıştır.[22]

Obstrüktif apne ve hipopneler santral olaylardan tipik olarak ayrılmaktadır. Obstrüktif olaylar kısmi veya tam hava akımı kesilmeleri eşliğinde devamlı torakoabdominal çaba ile karakterizedir, santral olaylarda ise torakoabdominal çaba gözlenmez. Mikst olaylarda hem Obstrüktif hem de santral özellikler görülür. Genellikle torakoabdominal çaba olmadan başlarlar ve torakoabdominal çaba ile sonlanırlar.



Şekil 1. Polisomnografi kaydında obstrüktif apne örnekleri

Hipopne Skorlama Kriterleri

Önerilen

Bir solunumsal olay aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılıyorsa hipopne olarak tanımlanır.

1. Nazal basınç (tanısal çalışma), PAP cihazı akımı (titrasyon çalışması), veya alternatif bir hipopne sensörü (tanısal çalışma) kullanılarak ölçülen tepe akım sinyalinin olay öncesine göre en az %30 oranında düşmesi;

2. Bu solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi; ve

3. Oksijen satürasyonunda olay öncesi bazaline göre en az %3 azalma olması ve/veya olayın arousal ilişkili olması

Alternatif

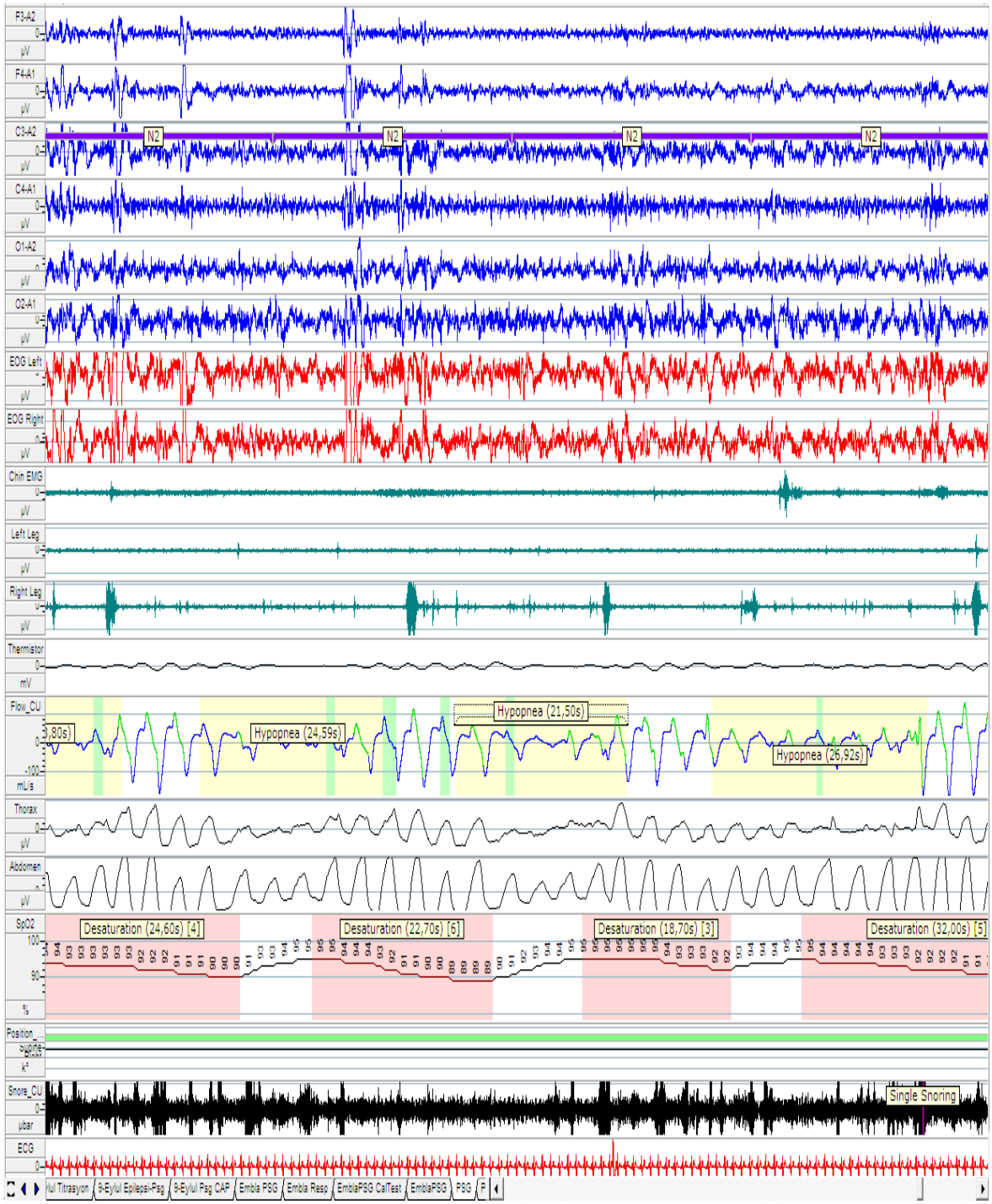
Bir solunumsal olay aşağıdaki kriterlerin hepsini karşılıyorsa hipopne olarak tanımlanır.

1. Nazal basınç (tanısal çalışma), pozitif havayolu basınç cihazı akımı (titrasyon çalışması), veya alternatif bir hipopne sensörü (tanısal çalışma) kullanarak ölçülen tepe akım sinyalinin olay öncesine göre en az %30 oranında düşmesi;

2. Bu solunumsal olayın en az 10 saniye sürmesi;

3. Oksijen satürasyonunda olay öncesi bazaline göre en az %4 oranında azalma olması

Obstrüktif apne ve hipopneler santral olaylardan tipik olarak ayrılmaktadır. Obstrüktif olaylar kısmi veya tam hava akımı kesilmeleri eşliğinde devamlı torakoabdominal çaba ile karakterizedir, santral olaylarda ise torakoabdominal çaba gözlenmez. Mikst olaylarda hem Obstrüktif hem de santral özellikler görülür. Genellikle torakoabdominal çaba olmadan başlarlar ve torakoabdominal çaba ile sonlanırlar.



Şekil 2. Polisomnografi kaydında obstrüktif hipopne örnekleri

Solunumsal Çaba İlişkili Arousal (Respiratory Effort Related Arousal, RERA) Skorlama Kriteri

RERA; hipopne veya apne kriterlerini karşılamayan, en az 10 saniye süren, artan solunumsal çaba ile karakterize arousala yol açan bir olaydır.

Hipoventilasyon Skorlama Kriteri

Uykuda hipoventilasyon, uyanıklık supin pozisyondaki değerine göre, uyku sırasında PaCO2'de en az 10 mmHg'lık artış ve apne/hipopnelerle açıklanamayan desatürasyon olarak tanımlanabilir.

Arousal

Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.[23] Apne ve hipopneleri sona erdiren, vücudun bir çeşit sigortasıdır. Arousal için en önemli uyaranlar uyku sırasında olusan hipoksemi ve hiperkapnidir.

Apne İndeksi (AI)

Uyku süresince görülen apnelerin saat basına düsen sayısıdır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI)

Uyku süresince görülen toplam apne ve hipopnelerin saat başına düşen sayısıdır.[24]

Desaturasyon İndeksi (DSI)

Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının saat basına düsen sayısıdır.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index = RDI)

Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların saat basına düsen sayısıdır.

Arousal İndeksi (ARI)

Uyku sırasında arousalların saat basına düsen sayısıdır. 10'a kadar fizyolojik görülmektedir.

Uyku Etkinliği

Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

Total Uyku Süresi (Total sleep time = TST)

Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

2.2.1. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması

ICSD-3'e göre uykuda solunum bozuklukları 5 ana baslıkta incelenmiştir.[19]

a. Obstrüktif uyku apne sendromu

b. Santral uyku apne sendromu

c. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları

d. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

e. İzole

2.3. OUA

2.3.1. Tanım

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) -Obstrüktif uyku apnesi-hipopnesi(OUAH)- solunum çabası varlığında hava akımında kesilme veya anlamlı azalmanın görüldüğü bir uyku bozukluğudur. Uykuda solunum bozukluklarının (USB) en sık tipidir ve uyku sırasında üst solunum yolunda (ÜSY) tekrarlayan tıkanma epizodları ile karakterizedir. Bu epizodlar oksihemoglobin satürasyonunda azalma ve uyku arousalları ile ilişkilidir. [1,2] Gündüz aşırı uykululuğu (GAU) ile ilişkili OUA genellikle OUAS,- Obstrüktif uyku apne-hipopne sendromu (OUAHS)- olarak adlandırılır.

2.3.2. Tarihçe

Obstrüktif uyku apne sendromu tarihçesi antik çağlara kadar uzanmaktadır. M.Ö. 336 - 305 yılları arasında, bugünkü adı ile Zonguldak - Ereğli olan Heraclea'nın tiranı Dionysius'un uyku apnesinin tüm belirtilerini taşıdığı belirtilmektedir. Uykusunda boğulmasından korkan hekimleri, bu durumu önlemek amacı ile ilginç bir yöntem geliştirmişlerdir. Uyku sırasında solunum ritmi bozulduğu zaman, ince uzun iğneleri yağ

dokusunu geçip kas dokusuna değecek kadar batırarak ağrı verip Dionysius'u uykusundan uyandırıyorlarmış.[25] OUA'nın bulguları yüzyıllardır biliniyor olsa da, bir bütün halinde ortaya konuldukları ilk yer bir tıp konferansı değil, bir Charles Dickens romanıdır.[26] 1836'da seri yayın olan " Posthumous Papers of the Pickwick Club" da ünlü yazar Joe karakterini tasvir etmiştir. Kulübün çaycısı olan Joe, kırmızı yanaklı, tombul, oturduğu yerde uyuklayan, horlayan, uykudan zor uyandırılan ve herkes tarafından aşağılanan, kişilik değişikliği olan kulüp hizmetkarıdır ve uyku apnesi kliniğinin tüm belirtilerini göstermektedir. Charles Dickens dikkatli gözlemi ile şişmanlıkla uyku arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmış ve uyku apnesi hastalığının klinik tablosunu tama yakın çizmiştir.

1906 yılında William Osler, yazdığı "Principles and Practice of Medicine" isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan bahsetmiş ve hastaların çoğunun Pickwick Paper'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır.[27] Fakat o dönemde yapılan araştırmalarda uyku bozukluğundan çok obezite üzerinde yoğunlaşılmıştır. 1970 yılında Eliot Phillipson ve Colin Sullivan köpekler üzerinde araştırma yapmaya başlamıştır. Aynı yıl ilk uyku kliniği William Dement tarafından Stanford Üniversitesi'nde kurulmuştur. Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalısmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun günümüzdeki tanımlaması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıstır. 1975'te ASDA kurulmus ve tüm dünyadaki uyku çalısmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır. 1976 yılında hipoksi, hiperkapni, REM ve NREM sırasındaki kontrol mekanizmaları üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. 1978 yılında JE Remmers ve ark. tarafından apne sırasında oluşan solunum yolu tıkanıklığının larenks değil orofarenkste olduğu belirtilmiştir. 1979 yılında ise Sullivan daha önce tedavide tek seçenek olan ve sonrasında ciddi komplikasyonlar gelişebilen trakeotomiye alternatif non invazif bir yöntem geliştirmiştir. Köpeklerin burnuna uygun boyutta gaz maskesi uygulamıştır. 1981 yılında ise horlama ve gündüz aşırı uykululuk yakınması olan beş hastaya özel geliştirilen maskeler ile pozitif hava yolu basıncı uygulanmıştır.[28] Basit şekilde değiştirilebilen basınçla hava yolu tıkanıklığının engellendiği gözlemlenmiştir. Fakat uygulamanın kabul görmesi ve geniş bir kitleye yayılması zaman almıştır. 1993 yılında ise Young ve arkadaşları tarafından yayımlanan ilk

büyük epidemiyolojik çalışmada OUA prevalansının orta yaş kadınlarda % 2 ve orta yaş erkeklerde % 4 saptandığı belirtilmiştir. 2000 yılında ise OUA ve hipertansiyon arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Bu ilişkinin saptanması uyku apnesi çalışmalarında bir dönüm noktası olmuştur. Geniş hasta tabanı bulunan ve tedavi edilmediği taktirde uyku apnesinin etkilerini araştıran kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. O dönemden itibaren tedavinin önemi daha çok anlaşılmaya başlanmıştır. Tedavinin sadece gündüz uykululuk semptomlarını azaltmadığı aynı zamanda mortaliteye de katkı sağladığı düşünülmüştür.[29] 2001 yılında yapılan bir araştırmada ise AHI beşin üzerinde olanlarda koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve inme prevalansında artış gözlenmiştir. OUAS ve birçok tıbbi durum arasındaki ilişki büyümeye devam etmektedir. Uyku apnesi ile ilgili çalışma sayısı hızla artmakta ve birçok bilinmeyen denklem çözülmeye çalışılmaktadır. Günümüzde uyku apnesi toplumsal bir sağlık sorunu olarak algılanmaya başlanmıştır. Fakat yaşam kalitesi üzerine olumsuz birçok etkisi olan ve yüksek prevalanslı bu hastalığın tanısı yeterli hasta bilincinin olmaması, yakınmaların önemsenmemesi ve ilk basamak sağlık kuruluşlarında detaylı sorgulamanın yapılamaması gibi nedenlerle gözden kaçabilmektedir.[29]

2.3.3. Epidemiyoloji

OUA en sık görülen uyku ilişkili solunum bozukluğudur. Prevalans sonuçları çalışmalardaki popülasyonun risk faktörlerinin dağılımına ve belirlenen kriterlere göre değişiklik göstermektedir. AHI ≥ 5 olarak değerlendirildiğinde prevalansın bazı ülkelerde erkeklerde %20-30, kadınlarda ise %10-15 arasında değişkenlik gösterdiği tahmin edilmektedir.[31,32] Semptom ve bulguların (gündüz aşırı uykululuk, horlama, tanıklı apne vb.) varlığında, AHI ≥ 5 olarak kriter alındığında 30-60 yaş arasında OUAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2'dir.[30,31] Epidemiyolojik çalışmaların çoğu 1990'lı yılların başında yapılmıştır. Son 25 yılda obezite prevalansının artması ile birlikte bu değerlerin erkeklerde %15, kadınlarda ise %5 'e kadar yükseldiği düşünülmektedir.[32,33]

2.3.4. OUAS eğilimini arttıran faktörler

İlerleyen yaş, erkek cinsiyet, obezite ve ÜSY obstrüksiyonuna yol açan yapısal anormallikler OUA için önemli risk faktörleridir.[34] Bazı çalışmalarda belirlenen ek risk faktörleri arasında sigara, alkol ve sedatif kullanımı, nazal konjesyon, menopoz ve aile öyküsü yer almaktadır. Aynı zamanda gebelik, hipotiroidi, akromegali, son dönem böbrek

hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, inme gibi bazı tıbbi durumlar ile birlikte sıklığı artmıştır.

Yaş

OUA prevalansı genç erişkin döneminden 6.-7. dekada kadar artmaktadır. Daha sonraki dönemde ise yükselen eğri yerine plato eğrisi gözlenmektedir.[34]

Cinsiyet

OUA erkeklerde kadınlara göre yaklaşık üç kat daha sık görülmektedir. Kadın erkek arasındaki farkın mekanizması tam olarak anlaşılmış değildir.

Obezite

Obezite OUA için en güçlü risk faktörüdür. OUA prevalansı vücut kitle indeksi (VKİ) ve ense kalınlığı başta olmak üzere obezitenin diğer belirteçlerinin sıklığı arttıkça artmaktadır.[31,32] Geniş popülasyonlu bir çalışmada AHI ≥15 olanların %11'inin normal kilolu, % 21'inin fazla kilolu, %63'ünün ise obez olduğu saptanmıştır.[35,36]

Genetik

OUA saptanan hastaların çoğunda aile öyküsü olduğu gözlenmektedir. Bunun nedeninin obezite ilişkili paylaşılmış davranışsal faktörler ve genetik ile ilgili olduğu düşünülmektedir. OUAS'ın dörtte birinin genetik temelli olduğu düşünülmektedir. [34]

2.3.5. Fizyopatoloji

Obstrüktif uyku apne fizyopatolojisi çok sayıda faktörün rol aldığı karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Anatomik, nöromuskuler, mekanik faktörler ve solunum instabilitesi OUAS fizyopatolojisinde yer alan başlıca faktörlerdir. Altta yatan fizyopatoloji hastadan hastaya değişkenlik gösterirken aynı hastada birden fazla mekanizma rol alabilir.

Obstrüktif uyku apnesi, yumuşak yapısıyla kollabe olmaya eğilimli bir tüp olan üst solunum yolunda, obstrüksiyonlar ile karakterizedir.[37] Obstruksiyon genellikle farenksteki yumuşak doku kollapsına bağlı oluşur. Çoğu OUA hastasında obstruksiyon nazofarenks ya da orofarenks seviyesindedir. Hem anatomik hem de nöromusküler faktörler etkilidir.

Anatomik faktörlerin (büyümüş tonsiller; dil, yumuşak doku veya lateral farenks duvarının hacminin artması; yumuşak damağın uzunluğunun artması; maksilla ve mandibulanın anormal pozisyonlanması) her biri üst solunum yollarının kesitsel alanında azalmadan ve/veya havayolunu çevreleyen basıncın artmasından; böylece havayolu kollapsından sorumlu olabilir. Transmural basınç, intraluminal basınç ve çevresindeki doku basıncı arasındaki farktır. Transmural basınç azalırsa farenksin kesitsel alanı azalır. Bu basınç kritik noktayı aşarsa, farenks kapanma basıncına ulaşılır. Farenks kritik basıncının (P_{crit}) aşılması dokuların kollapsına yol açar. Havayolu tıkanır. Transmural basınç Pcrit'ten daha düşük olan bir net doku kuvvetine değiştirilene kadar havayolu tıkalı kalmaya devam eder. OUA süresi P_{crit}'in aşıldığı süreye eşittir.[34]

Üst solunum yolundaki nöromusküler aktivite, refleks aktivite de dahil, uyku ile azalır ve bu azalma OUA'lı hastalarda daha belirgin olabilir.[37,38] Üst solunum yolu kaslarına ventilatör motor outputun azalmasının üst solunum yolu obstruksiyonuna yol açan kritik başlangıç olayı olduğuna inanılmaktadır; bu etki en çok anatomik nedenlerle kollabe olmaya yatkın üst solunum yolu bulunan hastalarda belirgindir.

OUA genellikle kümeler halinde olur. Her apne ile oksijen desatürasyonu olur. Apne dizisi tipik olarak kısa süreli (>3 saniye) EEG arousalı ile sonlanır. Ciddi OUA'lı olgularda, apne kümeleri uyku boyunca tekrarlanır ve arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği, solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Erken ya da gereksiz arousallar, stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir.[21,39] Apne kümelerinin nasıl olduğuna dair altta yatan mekanizma ve oksijen desatürasyonu oranı, kuzularla yapılan bir çalışmada araştırılmıştır.[40] Bu çalışmadaki olayların Obstrüktif olaylar olmaması, hipoksemi ile ilişkili apneler olması ve apnelerin EEG arousalları ile doğal yolla sonlanmaması önemlidir. Bu nedenle, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar birçok itirazı içinde barındırır ve klinik alandaki uygulamalara engel teşkil eder.

Santral solunum instabilitesi, özellikle ciddi konjestif kalp yetersizliği (KKY) olan hastalarda, santral uyku apnesi (SUA) gelişimine yol açtığı bilinen bir faktördür. Yapılan çalışmalarda, santral solunum instabilitesinin OUAS gelişimine de katkıda bulunduğu

gösterilmiştir. İlk olarak, ventilatör motor output (santral uyku apnesi) yokluğunda üst solunum yolu obstruksiyonu kanıtlanmıştır. İkinci olarak, farenks dilatör aktivitesinde azalma periyodik solunum ile, ve inspiratuar akım kısıtlanması kanıtı olan hastalarda ise hipokapni ile ilişkilendirilmiştir. Üçüncü olarak, erkeklerin SUA gelişimine kadınlardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.[34] Karbon diokside yanıtın ise erkeklerde yeterli olmadığı gösterilmiştir, Bu bulgu erkeklerde OUAS prevalansının daha yüksek olmasıyla uyumludur.[41]

Statik ve dinamik faktörler OUA gelişiminde önemli rol alır.[34] Statik faktörler yüzeye bağlı kuvvetleri, boyun ve çene duruşu, trakeal çekme ve yer çekimini içermektedir. Farenksin çapını azaltan retrognati gibi herhangi bir anatomik patoloji OUA olasılığını arttırır. Yer çekimsel kuvvetler, hastanın başının, dil ve yumuşak damağın retropozisyonlarının farengeal boşluğu azalttığı yere doğru geri eğilmesine yol açar. Çoğu hasta için OUA sırtüstü uyuma pozisyonunda kötüleşir. Tespit edilen önemli bir statik faktör OUA hastalarında OUA olmayan hastalarla karşılaştırıldığında uyanıklıkta farengeal havayolunun azalmış çapıdır. Kraniyofasiyal anomalilerin yokluğunda; OUA hastalarında OUA olmayan hastalara göre yumuşak damak, dil, parafarengeal yağ yastıkları, ve lateral farengeal duvarlar büyümüştür.

Dinamik faktörler nazal ve farengeal havayolu direncini, Bernoulli etkisini, ve dinamik bağları içerir.

Bernoulli etkisi OUA patofizyolojisinde önemli bir dinamik rol oynar. Bu etkiyle birlikte, havaakımı velositesi havayolunun daraldığı bölgede artar. Buna bağlı, lateral duvardaki basınç azalır. Transmural kapanma basıncına ulaşıldığında ise havayolu kollabe olur. Bernoulli etkisi havayolunun en hassas olduğu alanlarda daha şiddetli oluşur. Farengeal duvarlardaki yük yapışmayı artırır ve böylece kollaps olasılığı artar. Bu etki obez hastaların, özellikle boyun bölgesinde yağ depolanması olanların, neden OUA gelişmesi en olası kişiler olduğunu kısmen açıklamaya yardımcıdır. OUA hastalarındaki kesitsel havayolu alanı OUA olmayan hastalarınkinden daha küçüktür; bu fark dil, lateral farengeal duvarlar, yumuşak damak ve parafarengeal yağ dokusu gibi yumuşak dokuların hacmine bağlıdır. Bir çalışmada, bu bölgelerin artmış hacmi cinsiyet, yaş, ırk, kraniyofasiyal boyut ve üst solunum yolu çevresindeki yağ birikiminden bağımsız saptanmıştır.[42] Bu bilgilere göre, OUA olasılığının neden obez hastalarda daha yüksek

olduğu, ağırlık kaybının neden OUA'yı azalttığı ve neden fizik muayenenin OUA varlığını öngörmede yardımcı olduğu anlaşılabilirdir. Ancak, klinik durum, statik ve dinamik faktörlerin etkileşimi ve bilinmeyen faktörler nedeniyle komplekstir. Ayrıca, veriler veya fizik muayene bulguları kimin OUA geliştirip geliştirmeyeceğini ve kimin üst solunum yolu cerrahisi ile tedavi olup olamayacağını belirlemede yardımcı değildir.

OUA ile kardiyovasküler hastalıklar arasında nasıl bir bağ oluştuğunu inceleyen bir derlemede ise oksidatif stres ve inflamatuar süreçlerin rol aldığı bir model öne sunulmaktadır. Genetik çalışmalarda, oksidatif stresi kodlayan genin (serotonin reseptör 2a(HTR2a)) direkt ve indirekt yolla OUA'ya neden olabileceği belirtilmiştir.[43] İnflamasyon ve inflamasyona bağlı gelişen üst solunum yolu darlığı, OUA'nın ilerlemesine yol açar. İlerleyen OUA ise inflamatuar yanıtı arttırır. Böylece kısır bir döngü oluşur. Başka bir çalışmada ise myokard enfarktsü sonrası OUA saptanan olgular dört yıl boyunca izlenmiş ve minimum SO2 < %85 olgularda prognozun kötü olduğu gözlenmiştir. Buna bağlı, OUAS'ta gözlenen nokturnal aralıklı hipokseminin myokard enfaktüsü sonrası kötü prognozu belirlemede bağımsız bir prediktör olabileceği belirtilmiştir.[112]

Tüm bu karmaşık mekanizmalarla oluşan fizyopatolojiyi anlamaya çalışmak, doğru tanı ve etkin tedavinin en önemli basamaklarından birini oluşturur.

2.3.6. Klinik Özellikler

2.3.6.1. OUA Semptomları

Obstrüktif uyku apnesi semptomlarının büyük çoğunluğu uyku esnasında ve hastanın bilinci dışında gelişmektedir. Bu nedenle hastanın değerlendirilmesinde yakınlarından alınan öykü oldukça önemlidir.

Horlama: OUAS'ı olan hastaların en fazla yakındıkları semptom olan horlama hastaların %70 – 95'inde meydana gelir.[44] Horlamanın devamlı ve gürültülü olması tipiktir. Basit horlamadan ayırt etmek için horlamanın niteliğinin ve sıklığının sorgulanması gerekir. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) görülmektedir. Sık tekrarlayan apneler nedeniyle horlamanın düzensiz olması tipiktir. Sadece hastaların değil, eşlerinin de uyku kalitesini olumsuz etkileyen bir faktördür.

Bir derlemede bulunan altı çalışmanın her birinde, OUA hastalarında sık görülen horlama yakınmasının prediktif değerinin olmadığı bulunmuştur. Diğer yandan, horlama ve tanıklı apne olmayanlarda OUA olasılığının belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.[45]

Uyku sırasında nefes kesilmesi: Hastalar genellikle apnelerin farkında olmazlar. Ancak eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burunda solunumun durduğunu ve bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini gözleyebilirler. Bu gözlem tanıklı apne olarak adlandırılır.[46] Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir. Hastaların bir kısmı boğulma hissi ile uyandığını ve nadir de olsa ölüm korkusu yaşadığını tarif eder. Apne epizodları genellikle 10-60 sn. arasında olup, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. %52 sensitivite, %84 spesifite ile apne öyküsü, OUAS'ın belirlenmesinde, tek başına en değerli klinik özelliktir.[45]

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali (GAUH): OUAS'lı hastalarda sık görülen semptomlardan biridir. Ancak birçok hastalığa eşlik etmesi nedeniyle spesifitesi düşüktür. Fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte ön planda uyku bölünmesi ve hipoksemiye ikincil geliştiği düşünülmektedir. Uykululuk ve uykululuğa bağlı gelişen kognitif fonksiyon bozuklukları hastaları özellikle iş hayatı ve araç kullanımı gibi dikkat gerektiren durumlarda etkiler.[47,48] OUA hastalarının gündüz uykululuğunun değerlendirilmesinde en sık Epworth Uykululuk Skalası (EUS) kullanılır. Bir çalışmada, OUAS'lı olgularda EUS ile nokturnal oksijen desatürasyonu arasında ilişki bulunmazken, apne sıklığı ile yakından ilişki olduğu saptanmıştır.[49]

Majör semptomlara ek olarak; gece terlemesi, ağız kuruluğu, boğaz ağrısı, baş ağrısı, noktüri, uykusuzluk, periyodik ekstremite hareketleri, gastroözefagiyal reflü, seksüel disfonksiyon, hipertansiyon, diyabetes mellitus, polikistik over sendromu, fibromyalji, nöropsikiyatrik semptomlar, kardiyopulmoner, serebrovaskuler ve renal hastalık öyküsünün olması diğer klinik özellikler arasındadır.[50]

2.3.6.2. Tanı

OUAS tanısı, klinik bulgulara (gündüz aşırı uykululuk, horlama, tanıklı apne vb.) laboratuar bulgularının eşlik etmesi ile konulmaktadır.[51] Altın standart yöntem polisomnografidir. Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek hastalığın

prognozu, gerekse uygun tedavinin verilmesi bakımından önemlidir. Aynı zamanda PSG, özel ekip gerektiren, zaman alıcı, yüksek maliyetli ve hastalık sıklığı ile karşılaştırıldığında yeterli sayıda merkezde uygulanmayan bir yöntemdir. Bu nedenle, OUAS'tan şüphelenilen olguların seçiminde, detaylı klinik değerlendirmenin yanısıra yardımcı radyolojik, endoskopik laboratuar yöntemlerinden de yararlanılabilir.

2.3.6.3. Tanı kriterleri

Erişkinde OUAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.[19]

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni

2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması

3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması

4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. PSG veya OCST (sınırlı parametreli cihazlar)

1. PSG veya OCST'de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (RERA) veya

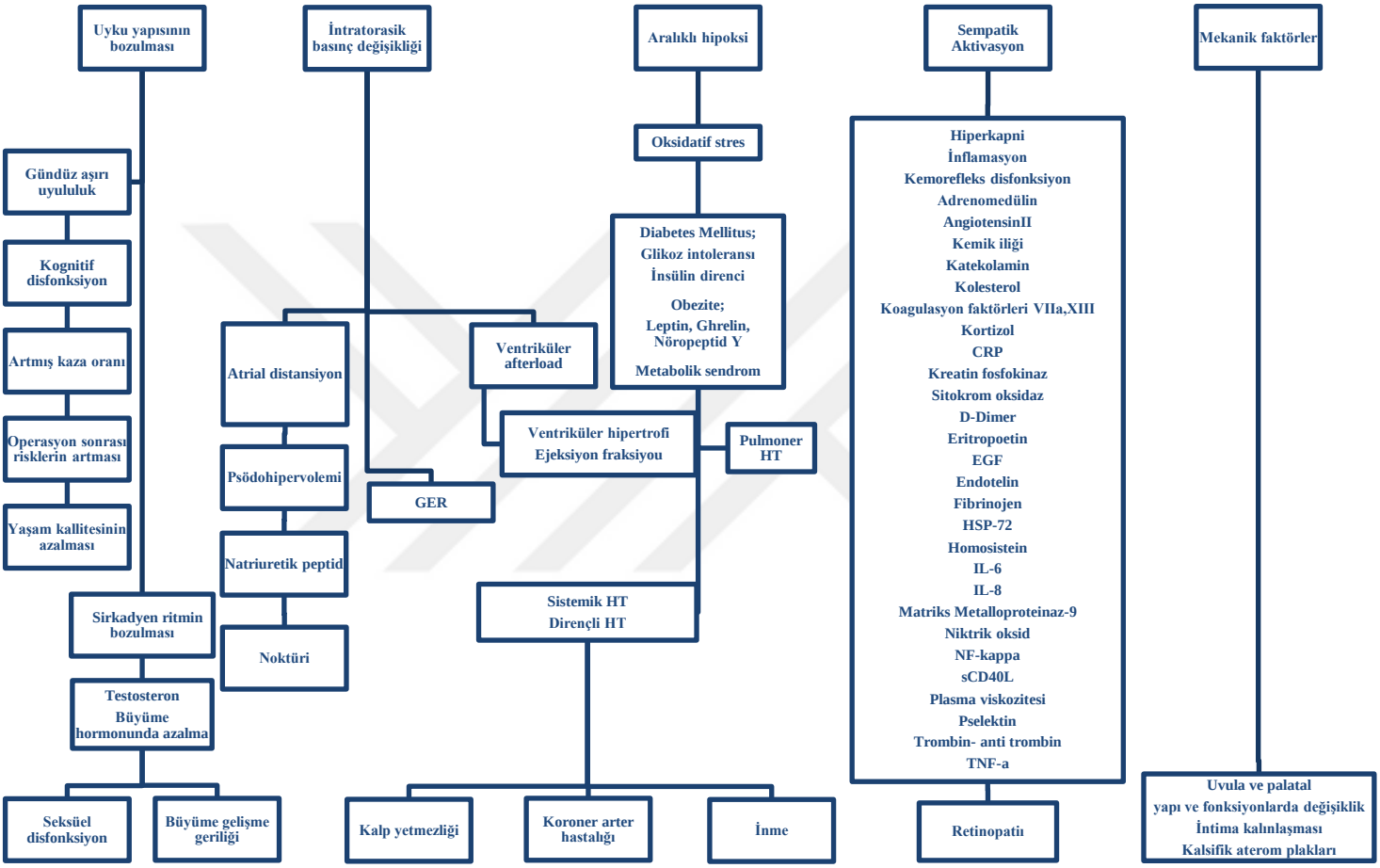
C. PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA

''OCST'de sıklıkla EEG olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca AHI yerine solunumsal olay indeksi (REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM'nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz.''[52]

Özetle, klinik bulgular varlığında saptanan AHI ≥ 5, klinik bulgular olmaksızın saptanan AHI ≥ 15 ise anlamlıdır. AHI:5-15 hafif, AHI:15-30 orta ve AHI ≥30 ise ağır OUAS şeklinde sınıflandırılmaktadır.[18]

2.3.6.4. OUAS'ın Tıbbi Sonuçları

OUA'nın tıbbi sonuçlarının, beş farklı faktörün karmaşık etkileşiminden kaynaklandığı düşünülmektedir.[53] Beş faktör; uyku yapısının bozulması, intratorasik basınç değişiklikleri, aralıklı hipoksi, sempatik aktivasyon ve mekanik sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. OUAS'ın tıbbi sonuçları

2.3.7. Tedavi:

Tedavi yaklaşımında öncelikli olarak ilk adım genel önlemlerin (kilo verme, pozisyonel terapi, sigaranın bırakılması, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) alınmasıdır. Obezitesi olan OUAS'lı hastalarda %10 oranında kilo vermenin, RDI'da %26 oranında azalma sağladığı saptanmıştır. Aynı zamanda zayıflamanın tansiyon yüksekliği ve uyku yapısında belirgin düzelme ve optimum CPAP basıncında da azalma sağladığı gözlenmiştir.[54] Alkol, üst solunum yolu dilatatör kasların aktivitesini azaltarak, sigara ise üst solunum yolu mukozasının enflamasyonu ile ödemine neden olarak OUAS'ın daha ciddi seyretmesine yol açmaktadır. Bu iki önemli faktörden uzak durulması OUAS tedavisine uyumu arttırmaktadır. Yatış sırasında ise; özellikle sırtüstü pozisyonda yer çekiminin etkisine bağlı farenks açıklığının daralması nedeni ile, yan yatış pozisyonuna uyum sağlayabilen hastalarda pozisyonel tedavi yaklaşımı önerilir. OUAS şiddetini arttıran ve tedavi uyumunu güçleştiren, OUAS'a eşlik eden tıbbi durumların araştırılarak tedavi edilmesi gereklidir.

İkincil adım olarak üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan patolojiler belirlenerek Kulak Burun Boğaz bölümü tarafından cerrahi endikasyon açısından değerlendirilir.

Tedavide en sık uygulanan ve en etkin temel yöntem ise PAP uygulamasıdır. Özellikle orta ve ağır dereceli OUAS'lı olgularda (AHI≥15) önerilmektedir. Hafif dereceli OUAS'ı (AHI<15) olan olgularda ise belirgin semptomların ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörlerinin (gün içi uykululuk, insomni, kognitif disfonksiyon, davranış bozukluğu / hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay, iskemik kalp hastalığı vb.) eşlik etmesi durumunda PAP tedavisi önerilmektedir. PAP tedavileri arasında en sık kullanılan yöntem devamlı PAP cihazıdır. CPAP tedavisine yanıt alınamayan, sürekli yüksek nazal hava akımını tolere edemeyen, hava kaçağı olan veya pozitif basınca karşı nefes verme güçlüğü yaşayan olgularda ise BPAP veya Adaptif Servo Ventilatör (ASV) cihazları kullanılmaktadır. Pozisyon ve REM bağımlı OUAS'lı olgularda ise Otomatik pozitif havayolu basıncı (APAP) tedavisi almaları önerilmektedir.[54]

PAP cihazlarının sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği, hastalığı tamamen tedavi edici etkisinin olmadığı bilinmektedir. Hasta cihazı kullandığı sürece tedaviden fayda görmektedir. Bu nedenle hasta uyumunun sağlanması gereklidir.

Düzenli aralıklarla hastaların değerlendirilmesi, hasta eğitiminin verilmesi, tedaviye uyumun objektif yöntemlerle takibi, yan etkilerin erken saptanması tedavi yaklaşımının en önemli aşamalarından biridir.

2.4. OUAS ve Kognitif Fonksiyon İlişkisi

OUAS ile ilişkili gözlenen en önemli klinik özelliklerden biri kognitif fonksiyonlarda ortaya çıkan bozulmadır. Kognitif fonksiyonlar, bilinç, ögrenme, algılama, zeka, dikkat, hafıza, oryantasyon, eylem, duygu, karar verme, konuşma, düş kurma, sorun çözme, okuma-yazma ve hesaplama gibi yüksek beyin islevlerini kapsar. OUAS'lı bireylerde dikkat ve vijilansta, bellekte ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma gibi birçok kognitif alanda etkilenme olduğu ortaya konmuştur.[7,8] Ancak bu etkilenmeler farklı derecelerde ve farklı alanlarda olacak şekilde çalışmalar arasında değişkenlik yansıtmaktadır.[2,6] Ele alınan popülasyonun tipi ve büyüklüğü, OUAS tanımlaması, kullanılan nöropsikolojik testin duyarlılığı çalışmalar arasında değişmekte; değerlendirilen kognitif alanlar da çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Sonuç olarak, bazı çalışmalarda orta ve ağır OUAS'ta daha belirgin olmak üzere OUAS ile ilişkili kognitif disfonksiyonun olduğu gösterilmiştir.[55-57] Kognitif bozukluk genellikle hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak kötüleşmekle birlikte bu eğilim lineer değildir.[11,58] Bazı çalışmalarda ise hastalığın derecesinden ziyade hipokseminin şiddetinin nöropsikolojik bozukluklarla ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.[57]

Kognitif değişikliklerin uyku yapısındaki değişiklikler, arousallar ile ilişkili uyku bölünmesi, buna bağlı gelişen gündüz aşırı uykululuk ve gece süresince olan aralıklı hipoksi ile ilintili olduğu ileri sürülmektedir.[9-13] Nöropsikolojik alanlara göre bakıldığında artmış gündüz uykululuğu çoğunlukla dikkat, vijilans ve bellek fonskiyolarında bozulma ile ilişkiliyken, hipoksemi yürütücü işlevlerdeki bozuklukla ilişkilendirilmektedir.[11,59-61] Ancak OUAS hastalarında santral sinir sisteminde meydana gelen değişikliklerin detayı, uyku bölünmesi ve aralıklı hipoksinin göreceli rolleri yeterince bilinmemektedir.[62] OUAS'a bağlı nörokognitif etkilenmenin patofizyolojisi ön planda hipoksi ve endotelyal disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir. OUAS hastalarının hipoksemiye beklenen yanıtı vermemesinin olası bir nedeni, bu hastaların tek ve uzun bir hipoksi yerine tekrarlayan hipoksemilere maruz kalmalarıdır. Ağır uyku apneli vakalarda oksijen desatürasyonlarının sayısı saatte 100'ü geçebilmektedir. Bu da her bir epizotta yaklaşık 4 saniye boyunca

normal nefes alamama anlamına gelmektedir. OUAS nedeniyle uykuda ortaya çıkan oksijen saturasyonundaki dalgalanmalar hipoksi-reoksijenizasyon veya iskemi-reperfüzyon hasarını yakından taklit etmektedir.[63] Desatürasyonların sebep olduğu hipoksinin zamanla bazı beyin bölgelerinde belirgin olacak şekilde yapısal doku hasarı ortaya koyduğu, gözlenen bu kognitif defisitlerin yapısal bozukluklarla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.[8,64] Ancak hipokseminin aynı zamanda nörotransmitter sentezini de etkileyerek fonksiyonel bozukluğa da sebep olabileceği, CPAP tedavisi ile normalize olan nörotransmitter sentezi ile birlikte bir kısım fonksiyonların geri döneceği ifade edilmiştir.[65] Gozal ve ark.'nın kronik epizodik hipoksiye maruz bıraktıkları sıçanlarda gerçekleştirmiş oldukları çalışmada öğrenmede bozulma ile ilişkili olarak hipokampusun CA1 bölgesinde ve bitişiğindeki kortekste apoptoz geliştiği, kronik hipoksi ortadan kalktıktan sonra bir miktar düzelmekle birlikte tamamen normale gelmediği gösterilmiştir.[17] İntermittan hipoksi kompleks bir süreç olup, ilişkili nöral hasar iyon kanallarında değişiklik, glutamat salınımı, kronik eksitotoksisite, azalmış ApoE ve NO (nitrik oskit) üretimi gibi birçok yolağı ilgilendirebilmektedir.[66] Vaskülopatiye neden olabilecek bir takım otonomik, humoral ve nöroendokrin cevaplar ile sonuçlanabilmektedir. Periferik damarlardaki sempatik vazokonstrüksiyon artışı, kan basıncı ve dolaşımdaki katekolaminlerin artışı ile sonuçlanır ve her ikisi de vasküler sistem üzerinde negatif bir etki yaratmaktadır. Oksidatif stres periyotları, beyin ve kalp için toksik olan adezyon moleküllerinin ve diğer reaktif oksijen moleküllerinin üretimini arttırmaktadır.[67-69] Endotelyal fonksiyon bozukluğu da, bazı vasküler olaylarda önemli bir aracıdır. Endotel hücreleri damar duvarlarını döşemekte ve hipoksemiye cevap olarak nitrik oksit üretmektedirler. Nitrik oksit vazodilatör olarak görev yapmakta ve damarları konstrüktör etkilere karşı korumaktadır.[58] OUAS nitrik oksit üretimini azaltır. OUAS'taki endotel disfonksiyonu vazokonstriktör (endotelin-1, tromboksan) ve vazodilatatör mediatörler (nitrik oksit, prostasiklin) arasındaki dengesizliklerden kaynaklanmaktadır.[69] Bozulmuş endotel, hiperkoagulabiliteye ve bu da ateroskleroza yatkınlığa sebep olmaktadır. Sonuç olarak; OUAS'ın serebral kan akışı ve serebral oksijenizasyon üzerindeki etkileri nörokognitif etkilenmeye yatkınlık oluşturabilmektedir.[67] Birçok çalışmada kognitif süreçlerde etkilenme olduğu gösterilmiş olmakla beraber daha sıklıkla yürütücü fonksiyonlardaki bozulmadan bahsedilmektedir. Yürütücü işlevlerdeki etkilenme bağlamında Beebe ve Gozal bir frontal disfonksiyon modeli ileri sürmüşlerdir.[14] Bu model

uyku bozukluğu, hipoksemi ve frontal korteks disfonksiyonunu ilişkilendiren bir modeldir. Buna göre uyku bozukluğu ve nokturnal hipoksemi ve hiperkarbi uyku ile ilişkili restoratif süreçlerin gerilemesine yol açmaktadır. Bununla ilişkili olarak biyokimyasal ve hücresel stres ortaya çıkmakta, fonksiyonel homeostaz bozulmakta ve belirli beyin bölgelerinde nöronal ve glial yaşayabilirlik (viabilite) değişikliğe uğramaktadır. Diğer kortikal loblar ve subkortikal yapılarla yoğun bağlantılara sahip olduğu için frontal lob disfonksiyonu direk hasar dışında bu bağlantılardaki herhangi bir etkilenme sonucunda da gözlenebilmektedir.[14,70]

2.4.1. Kognitif etkilenmenin nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi

Bawden ve ark. 18-59 yaşları arasında 17 hasta ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrollerle gerçekleştirdikleri çalışmada OUAS grubunun kontrol grubuna göre, dikkat, grafomotor hız, bellek, dil ve yürütücü fonksiyonlarında bozulma olduğu görülmüştür.[71] Beebe ve ark. 10-17 yaşları arasında olmak üzere orta-geç çocukluk dönemindeki 163 çocuk ile uykuda solunum bozukluğu ve kognitif-davranışsal fonksiyonlar ve okul derecesi arasındaki ilişkiyi çalışmışlardır.[72] Bu çalışmada orta-ağır OUA grubunda ele aldıkları olgularda AHI değeri ortalama 11.6 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın sonucunda OUAS ve formal kognitif test sonuçları arasında bir ilişki saptanmamış; davranışsal fonksiyonlarda özellikle dikkat ve öğrenme alt skorlarında bozulma gösterilmiştir. Quan ve ark.'nın gerçekleştirmiş oldukları çalışmada AASM kriterlerine göre OUAS tanısı konulan AHI ≥10, ≥18 yaş, Minimental durum değerlendirme testi (MMSE) >26 olan cinsiyete göre randomize edilmiş 1098 kişi değerlendirilmiştir.[6] OUAS ile ilişkili nörokognitif performanstaki düşüşün bozulmuş solunum olaylarının frekansı veya uyku kalitesindeki düşüş ile ilişkili olmadığı; daha ziyade hipoksemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Beebe ve Gozal davranışsal inhibisyon, set değiştirme, affekt ve arousalın düzenlenmesi, çalışma belleği, analiz/sentez ve mantıksal bellek olarak yansıyan yürütücü fonksiyonlara sosyal ilişkilerde, trafikte ve işte özellikle ihtiyaç duyulduğu için OUAS hastalarında yürütücü işlevlerin diğer kognitif yetilerden daha fazla ölçülmeyi gerektirdiğini bildirmişlerdir.[14]

2.4.2. Kognitif etkilenmenin OİP ile değerlendirilmesi

Kognitif süreçlerin değerlendirilmesinde bir diğer yöntem OİP'tir. Görsel veya işitsel uyaranlarla farklı test paradigmaları kullanılarak saçlı deriden kayıtlanan

elektroensefalografik dalgaların analizleri ile gerçekleştirlen bu inceleme yönteminde öncellikle dikkat ile ilişkili süreçler değerlendirilmektedir.

Literatürde görsel seyrek uyaran paradigması kullanılarak OUAS hastalarında bilişsel süreçleri değerlendiren araştırma sayısı oldukça kısıtlıdır. Ağırlıklı olarak işitsel seyrek uyaran paradigması kullanılmıştır.

Görsel seyrek uyaran paradigması kullanılan çalışmalar incelendiğinde OUAS hastalarında sağlıklı kontrollere oranla gecikmiş P300 latansları kaydedilmiştir. Bu çalışmalarda gruplar arasında P300 genlik değerleri açısından fark gözlenmemiştir.

İşitsel seyrek uyaran çalışmalarında ise OUAS hastalarının P300 genlik değerlerinde düşüş gözlenen çalışmaların yanında herhangi bir fark tespit edilemeyen çalışmalar da mevcuttur. P300 latansı göz önüne alındığında yine benzer bir tablo gözlenmektedir. Bir grup çalışmada OUAS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark gözlenirken diğer çalışmalarda gruplar arasında latans açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir.

AHI değeri >10 olan 13 OUAS hastası ve 10 sağlıklı kontrolün ele alındığı bir çalışmada hasta grubunda P300 latansında değişiklik izlenmediği gösterilmiş, buna karşın P300 genliklerinde düşüş saptanmıştır. Sonuç olarak ilişkili P300 değerindeki değişikliklerin dikkatle ilişkili kognitif kaynaklardaki azalma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.[73] Gündüz aşırı uykululuğu mevcut olan ve olmayan ağır OUAS (AHI>40) ve ciddi ağır OUAS (AHI>80) tanısı alan toplam 143 hasta ve 40 sağlıklı kontrolle gerçekleştirilen çalışmada gündüz aşırı uykululuktan bağımsız olarak P300 latansının sağlıklılardan anlamlı olarak uzamış olduğu gösterilmiştir.[74]

Yapılan çalışmaların pek çoğunda olaya ilişkin potansiyeller ile nöropsikolojik değerlendirme, nörogörüntüleme yöntemleri veya uyku yapısının incelendiği PSG kombine değerlendirilmiştir. Deney gruplarının hastalık süresi ve şiddeti gibi değişkenlerinin farklı olması veya paradigmaların uygulanmasında kullanılan yöntemlerin değişkenliği, OUAS OİP literatürünün çeşitli bulgular vermesinin bir nedeni olabilir. Bulguların çeşitliliği bu alanda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunun bir göstergesidir. [75]

2.4.3. Kognitif etkilenmenin nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi

Nörogörüntüleme çalışmalarıyla kognitif fonksiyonlarda görev alan beyin yapılarındaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler ortaya konmuştur.

Fonksiyonel nörogörüntüleme gizli nöral disfonksiyonları morfolojik MRG incelemesine göre daha etkili şekilde açığa çıkaran inceleme yöntemidir. OUAS hastalarında gerçekleştirilen fonksiyonel görüntülemelerle anormal aktivasyon/deaktivasyon alanları gösterilmiştir. [76-78] Xi ve ark.'nın 9 ağır OUAS ve 9 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirdikleri çalışmada olaya ilişkin fonksiyonel MRG (fMRG) kullanılmıştır, ACC (anterior singulat korteks) ve DLPFC (dorsolateral prefrontal korteks) aktivasyonunun sağlıklı grupla karşılaştırıldığında ağır OUAS hastalarında belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir.[79] Bu bozukluk arousal indeksi ve nokturnal hipoksinin şiddeti ile korele iken AHI ve EUS'nin bir ilişkisi saptanmamıştır. PAP tedavisinden önce ve sonra gerçekleştirilen, yürütücü fonksiyonların değerlendirildiği başka bir fMRG çalışmasında tedavi sonrasında büyük oranda normalizasyon gerçekleştiği gösterilmiştir.[80] Tedavi öncesinde beynin bazı bölgelerinde kontrollerden farklı olarak gözlenen aktivasyona normal performansı karşılamak üzere kompansatuvar olarak daha fazla beyin bölgesinin katılımının ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bazı bölgelerde gözlenen düşük aktivasyonun ise disfonksiyonel bölgelerdeki defektif yanıtı yanısıttğı düşünülmektedir.[80] Aloia ve ark. orta-ağır OUAS nedeniyle PAP tedavisi alan 9 hastada kısa süreli akut tedavi kesilmesi sırasında fMRG değişikliğini çalışarak tedavi bırakmanın beyin fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmıştır.[81] Tedaviye ara verildiği dönemde; sağ inferior parietal lobda görece daha fazla görevle ilişkili aktivite gözlenmiş ve sağ posterior singulat deaktivasyonu ise daha da belirginleşmiştir. Sonuçlar sadece iki gecelik bir tedaviye ara vermenin kognitif görevi gerçekleştirmek için anormal derecede daha fazla dikkat işlemleme gerektirdirdiğini düşündürmüş, posterior singulattaki deaktivasyonun ise kompansatuvar olduğu düşünülmüştür.

Proton manyetik rezonans spektroskopi ile gerçekleştirilen bir çalışmada frontal beyaz cevherde kontrollere göre metabolik değişiklikler gösterilmiştir.[82] Bir diğer manyetik rezonans spektroskopi çalışmasında saptanan metabolik anormalliklerin CPAP tedavisi sonrasında devam ettiği gösterilmiş ve hastalığın kalıcı yapısal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir.[83]

Beyin DTG ve voksel-dayalı morfometri incelemeleriyle beyaz ve gri maddede etkilenmeler olduğu açığa çıkarılmıştır.[2,77,84] OUAS hastalarında parankimal etkilenmenin DTG ile değerlendirildiği birçalışmada ise özellikle beyaz cevher tutulumunun olduğu görülmüştür. Nöronal bütünlüğün limbik sistem, pons, frontal, temporal, parietal korteks ve serebellumda belirgin şekilde etkilendiği saptanmıştır.[85] Bir başka çalışmada ise hafif kognitif bozukluk tanısı ile izlenen ve difüzyon tensör görüntülemede belirgin etkilenme saptananların ileride demans geliştirme olasığının yüksek olduğu izlenmiştir.[86] Benzer bir çalışmada ise hafif kognitif bozukluk tanısında difüzyon tensör görüntülemenin pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu saptanmıştır.[87,88]

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları polikliniğine başvuran ve polisomnografi analizi sonucu ağır OUAS tanısı alan olgular ile polisomnografi analizi sonucu uyku apne tanısı almayan ve/veya horlama, tanıklı apne öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmanın örneklemini oluşturmaktadır. Sağlıklı gönüllülerin bir kısmına Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) ilan panolarında yapılan duyurular aracılığı ile ulaşılmıştır.

Nörokognitif fonksiyonları etkileme olasılığı olan faktörler gözden geçirilerek dışlanmıştır. Böylece, OUAS dışında kognisyonu etkileyen faktörlerin, test skorları üzerindeki etkisinin en aza indirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmaya en az lise düzeyinde (11 yıl) eğitime sahip, 18-50 yaş arası, yeni OUAS tanısı almış henüz PAP uygulanmamış bireyler dahil edilmiştir. Nörokognitif fonksiyonları etkileyebilecek durumlar (diğer uyku bozuklukları, kafa travması, KOAH, astım, psikiyatrik hastalıklar, demans ve serebrovasküler hastalık başta olmak üzere diğer nörolojik hastalıklar, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diabetes mellitus, hipotiroidi, demir ve B12 eksikliği anemisi, alkol-ilaç kötüye kullanımı, koroner arter hastalığı vb.) öyküsü olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. OUAS dışında gündüz aşırı uykululuk saptananlar, kognitif fonksiyonları etkileyebilecek ilaç kullanımı mevcut olanlar ve herhangi bir sebeple nöropsikolojik test uygulanamayacak olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bilateral işitme kaybı, klostrofobi gibi EEG-OİP kaydını ve MRG çekimlerini engelleyen durumlar dışlanmıştır. OUAS tanısı alan tüm hastalar, OUAS ve OUAS ilişkili durumlar açısından detaylı bilgilendirilmiştir. Tüm hastalar, genel tarama amaçlı Kardiyoloji, Kulak Burun Boğaz ve İç Hastalıkları kliniklerine yönlendirilmiştir.

Tüm katılımcılara ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılmış ve görsel seyrek uyaran paradigmasının uygulandığı EEG-OİP kayıtları alınmıştır. Çalışmaya toplam 76 ağır OUAS hastası (yaş ortalaması: 39,65) ile 25 sağlıklı kontrol (yaş ortalaması: 36,48) dahil edilmiştir. Katılımcıların klinik ve demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Sağlıklı kontroller ve OUAS hastalarının klinik demografik özellikleri

	Sağlıklı Kontroller (n=25)	OUAS Hastaları (n=76)	*P*
Yaş	36,48 (9,05)	39,65 (7,13)	0.075
Eğitim	15,00 (2,59)	14,00 (2,27)	0,069
Cinsiyet (E/K)	20/5	75/1	0,001
El Tercihi (Sağ/Sol)	24/1	70/6	0,506
AHI	2,56 (1,81)	58,21 (20,55)	0,000
VKİ	26,52 (3,57)	31,69 (5,32)	0,000

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, ort.: ortalama, SS: Standart sapma, AHI: apne-hipopne indeksi, VKİ: vücut kitle indeksi, *p<0,05. Tüm Değerler ort. (SS) olarak verilmiştir.

OUAS sınıflandırmasında hastalık şiddetini belirlemede AHI değeri kullanılır. AHI ≥30 olan olgular ağır OUAS grubu olarak değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, ağır OUAS grubunun AHI değeri üzerinden üç alt gruba bölünerek, çok geniş olan bu aralığın daha ayrıntılı değerlendirilmesi planlanmaktaydı. Ancak, katılımcıların AHI değerleri üç alt grup oluşturacak şekilde dağılım göstermemiştir ve planlanan gruplandırma yapılamamıştır. Literatürde OUAS'ın kognitif etkilenme ile ilişkisi olduğu düşünülen bir diğer değer hipoksemi düzeyidir. Oksijen saturasyon düzeyi %90 altında geçen süre hesaplanarak üç alt grup (hafif, orta ve ağır hipoksemik) oluşturulmuştur. Hafif hipoksemik OUAS grubu toplam uyku süresinin en fazla %6'sında oksijen satürasyonu %90'ın altında seyreden olgulardan oluşmaktadır. Ağır hipoksemik OUAS grubu ise, toplam uyku süresinin en az %20'sinde oksijen satürasyonunun %90'ın altında izlendiği olgular oluşturmaktadır. Orta hipoksemik OUAS grubu ise bu iki değer arasında kalan katılımcılardan oluşmaktadır. Bu gruplara ait demografik veriler Tablo 2'de sunulmuştur.

66 OUAS hastası ve 16 sağlıklı kontrolün volümetrik MRG çekimleri tamamlanmıştır. DEÜTF Radyoloji Anabilim Dalı MRG cihazlarında meydana gelen teknik arızalar ve yoğunluk nedeniyle bu katılımcılar arasından 6 OUAS ve 4 sağlıklı kontrolün DTG çekimleri gerçekleştirilememiştir. Çalışmamıza son dönemde dahil edilen 6 sağlıklı kontrolün MRG çekimleri de teknik aksaklıklar sebebiyle proje süresinde

gerçekleştirilememiş ve ileri tarihe ertelenmiştir. Proje sonlandırıldıktan sonra bu olguların MRG çekimlerinin tamamlanarak, hazırlık aşamasında olan proje çıktılarında analizlere dahil edilmesi planlanmaktadır.

Tablo 2. Hipoksemi seviyesine göre oluşturulan OUAS alt gruplarının klinik demografik özellikleri

	Hafif Hipoksemik OUAS (n=33)	Orta Hipoksemik OUAS (n=20)	Ağır Hipoksemik OUAS (n=23)	*p*
Yaş	39,36 (7,58)	39,25 (5,44)	40,43 (7,97)	0,825
Eğitim	13,94 (2,35)	14,35 (2,51)	13,78 (1,97)	0,708
Cinsiyet (E/K)	32/1	20/0	23/0	0,517
El Tercihi (Sağ/Sol)	30/3	18/2	22/1	0,746
AHI	44,84 (10,96)	57,24 (19,78)	78,22 (15,49)	0,008
VKİ	29,92 (4,88)	31,61 (3,46)	34,30 (6,30)	0,000

Tüm Değerler ort. (SS) olarak verilmiştir. OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, ort.: ortalama, SS: Standart sapma, AHI: apne-hipopne indeksi, VKİ: vücut kitle indeksi, *p<0,05.

OUAS hastalarının EEG kayıtları çoğunlukla yaz aylarında havanın sıcak olduğu zamanda alınmış ve terlemeye bağlı olarak EEG çekimlerinde artifakt gözlenmiştir. Çalışmanın, OİP analizlerine yeterli epok sayısı bulunan 31 OUAS ve 19 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bir sağlıklı gönüllü ise anksiyete ve depresyon tespiti sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır.

3.1. Klinik Değerlendirme

Tüm katılımcıların klinik değerlendirmesi DEÜTF Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Polikliniği'nde yapılmıştır. Klinik ve polisomnografik inceleme sonrasında çalışmaya dahil edilen tüm bireyler, nöropsikolojik değerlendirme ve EEG kayıtları için DEÜ Multidisipliner Beyin Dinamiği Araştırma ve Uygulama Merkezi'ne yönlendirilmiştir.

3.2. Polisomnografi (PSG)

Standart tüm gece PSG incelemesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Uyku Bozuklukları ve Epilepsi İzlem Merkezine gerçekleştirilmiştir. PSG kaydı sessiz ve karanlık tek kişilik bir odada yapılmıştır. Olguların uyku saati göz önünde bulundurularak PSG kaydı 22.00-24.00

saatleri arasında başlatılmıştır. Değerlendirme, olgular sabah spontan uyandığında ya da teknisyen tarafından uyandırılarak ortalama sabah 07:00-08:00 saatleri arasında sonlandırılmıştır. PSG kayıtları Embla®S4000 ve Embla® N 7000 cihazları ile gerçekleştirilmiştir. Video-PSG, 8 EEG kanalını (Uluslararası 10-20 sistemine göre Fp_1, Fp_2, F_3, F_4, C_3, C_4, O_1, O_2) ve klinik PSG incelemesi için gerekli parametreleri kaydeden diğer kanalları içermektedir. Bunlar, elektrookülografi (EOG) (sağ-sol), submental ve bilateral tibial elektromiyografi (EMG), elektrokardiyografi (EKG), oro-nazal hava akımı (termistör+nasal kanül ile), göğüs ve karın solunum hareketlerinin pletismografik kayıtlaması, oksijen satürasyonu için parmak pulse oksimetre, pozisyon kaydı, infra-red ışıklı kamera ile video kaydı, horlama kaydı için laringeal mikrofondur.

PSG kaydının uyku evrelemesi ve solunum skorlaması AASM kılavuzuna göre gerçekleştirilmiştir. Buna göre en az 10 sn süreli, hava akımı sinyali amplitüdünde en az %90 düşme ile karakterize ancak toraks ve abdominal solunum çabasının gözlendiği olaylar obstrüktif apne olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, 10 sn süreli hava akımında azalma en az %30 azalma ile birlikte %4 desatürasyon veya %50 amplitüd azalması ile birlikte %3 desaturasyon olması durumunda, toraks ve amdominal solunum devam etmekte ise hipopne olarak skorlanmıştır. Anormal solunum olayı ile birlikte toraks ve abdominal solunumun durması santral tipte solunum olayı olarak ele alınmıştır. Santral doğada başlayıp, obstrüktif doğada devam eden olaylar mikst solunum olayı olarak ele alınmıştır.

Skorlama sonrasında apne hipopne indeksi (AHI) >30 değerlere sahip 76 olgu ağır OUAS tanısı ile hasta grubunu oluşturmuştur. AHI <5 değerlere sahip ve /veya klinik değerlendirmesi normal olan 25 sağlıklı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Skorlama sonrasında uyku etkinliği, uyku evrelerinin süreleri, AHI, REM AHI, desaturasyon indeksi hesaplanmıştır. PSG öncesi, olguların Epworth Uykululuk Ölçeği ve Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Ölçeği skorları değerlendirilmiştir.

3.3. Nöropsikolojik Değerlendirme

Tüm katılımcılara ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır. Katılımcıların kognitif süreçleri, genel kognitif durum, bellek, dikkat, yürütücü işlevler, görsel-uzamsal beceriler ve dil olmak üzere altı alt alanda değerlendirilmiştir. Uygulanan nöropsikolojik test ve ölçekler aşağıda sunulmuştur.

MMSE

Araştırmada katılımcıların oryantasyon, yakın bellek, dikkat, hesap yapma, dil becerilerini ve konstrüksiyonel praksi gibi kognitif işlevlerini kısaca değerlendirmek amacıyla kullanılan testtir. MMSE, pratik olarak klinikte demans ön tanısında sık kullanılır. Bu testin tamamından alınabilecek en yüksek skor 30 puandır. Uygulanan kişinin 27 puanın altında puan alması araştırılması gereken bir durumdur.

Öktem Sözel Bellek Süreçleri Testi (ÖSBST)

ÖSBST'de, on beş kelimeden oluşan liste, toplam on kez, her bir kelime bir saniye hızında olmak üzere yüksek sesle okunur. Hastadan her deneme sonunda olabildiğince çok kelimeyi hatırlayıp söylemesi istenir (kısa süreli serbest hatırlama). Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez kelimeler okunmadan, hasta listedeki kelimelerden aklında kalanları söyler (gecikmeli serbest hatırlama). Hatırlayamadığı kelimeler için her bir kelimeye karşılık üç kelimenin yer aldığı tanıma listesinden hastanın kelimeleri tanıması istenir(tanıma). Gecikmeli serbest hatırlama ve tanıma skorlarının toplamı uzun süreli sözel bellek skorunu göstermektedir.

ÖSBST ile iki tip bellek kusurunun tespitinden söz edilebilir; primer (temporo limbik) bellek kusuru ve sekonder (frontal) bellek kusuru. Primer bellek kusurunda hastanın hipokampuslarında bir hasar söz konusudur ve kayıt mekanizmasında işlevsel bir bozulma görülür. Bu durumda hasta sözel bilgiyi öğrenemediği gibi kendiliğinden geri getiremez ve tanıyamaz. Sekonder bellek kusurunda ise hipokampuslar kayıt yapabilmektedir fakat frontal hasara bağlı olarak kişi kaydettiği bilgiyi geri getiremez, ancak çoktan seçmeli bir liste içerisinden tanıyarak seçebilir. Alzheimer tipi demansta primer bozukluk gözlenirken, diğer demans tiplerinde sekonder tipte bozulma gözlenmektedir.

Wechsler Memory Scale - Revised (WMS-R) Görsel Üretim Alt Testi

WMS-R Görsel Üretim Testi'nde, üç geometrik şekilden her biri on saniye süreyle hastaya gösterilir. Hastadan, kendisine gösterilen şekilleri aklında tutması ve aklında kalan şekli kağıda çizmesi istenir. Aradan yarım saat geçtikten sonra, bu kez hastaya şekiller gösterilmeden, aklında kalan şekli çizmesi istenir. WMS'in alt testlerinden Görsel Üretim

Testi ile kısa süreli görsel bellek, uzun süreli görsel bellek ve tanıma süreci değerlendirilmektedir.

WMS-R Sayı Menzili Testi (SMT)

WMS-R SMT, 8 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan ileri sayı menzili (İSM) ile 7 çift rastgele sayı dizilerinden oluşan geri sayı menzili (GSM) testini içermektedir. İleri sayı menzili testi bireyin vijilansı ve basit dikkati ile ilişkilidir. GMS testi ise karmaşık dikkat süreçleri ve çalışan bellek ile ilgili bilgi vermektedir. İSM'de uygulayıcı her sayı bir saniyeye karşılık gelecek hızda yüksek sesle sayıları okur ve hastadan sayıları aynı sırada tekrar etmesi istenir. GSM'de ise sayılar yine aynı şekilde okunur ancak bu kez hastadan sayıları sondan başa doğru tekrar etmesi istenir. İki sayı menzilinde üstüste hata yapılması durumunda test sonlandırılır.

Sözel Akıcılık Testleri (Kategorik ve Leksikal)

Sözel kategorik akıcılık testinde bireyden bir dakika içerisinde olabildiğince çok sayıda hayvan ismi söylemesi ve sözel leksikal akıcılık testinde ise sırası ile K-A-S harfleri ile başlayan ve özel isim olmayan sözcükler sayması istenir. Sözel kategorik akıcılık testi temporal bölge, sözel leksikal akıcılık testi frontal bölge ile ilişkili bulunmuştur.[89,90]

Saat Çizimi Testi

Uygulayıcı bireyden bir saat çizmesini ister. Rakamların uygun sırada ve eşit aralıklarla yerleştirilmesi, akrep ve yelkovan ile istenen saatin gösterilmesi üzerinden puanlanmaktadır. Konstrüksiyonel praksi ve planlama becerilerinin değerlendirilmesinde oldukça sık kullanılan bir testtir. Demansiyel sendromlarda en erken evrelerden itibaren saat çiziminde bozulma gözlenmektedir.

WMS-R İkili Benzerlikler Alt Testi

Bireyden kendisine söylenen ikili nesne veya kavramların ne açıdan birbirine benzediğini söylemesi istenir. Bu test ile soyutta düşünme becerisi ölçülmektedir. Alınan somut yanıtlar,somutlaştırma eğilimine işaret ederken, "benzemezler" ya da "ikisi de aynı" şeklindeki yanıtlar daha ileri düzeydeki bir bozulmaya işaret etmektedir.

Stroop Test

Stroop Testi, kırmızı, mavi ve yeşil renkli 60 kutucuğun ve uyumsuz renklerle yazılmış 60 adet rastgele sıralanmış kırmızı, yeşil ve mavi kelimelerinden oluşur. İlk aşamada hastadan kutucukların renklerini olabildiğince hızlı bir şekilde söylemesi istenir. İkinci aşamada uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okuması, üçüncü aşamada ise; uyumsuz renklerle yazılmış kelimeleri okumayıp yalnızca kelimelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci ve üçüncü aşamalar arasındaki süre bireyin enterferansa direncini gösterirken, yapılan hata ve spontan düzeltme miktarları inhibisyon becerisini göstermektedir.

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET)

WKET, yürütücü işlevlerin detaylı olarak değerlendirildiği, ortalama uygulama süresi 20 dakika olan bir testtir. Kategori oluşturma, kategori değiştirme, kategoriyi sürdürme, mental esneklik, problem çözme ve geri bildirimlerden yararlanma becerilerini değerlendirmektedir.

Bireye her biri 64 karttan oluşan bire bir aynı iki deste kart verilir. Renk (R), şekil (Ş) ve miktar (M) özellikleri birbirinden farklı dört anahtar kart ise masanın üzerine açık olarak yerleştirilir. Bireyin destenin en üstündeki kartı alarak eşleştiğini düşündüğü anahtar kartın altına yerleştirmesi istenir. Uygulayıcı yalnızca "doğru" ya da "yanlış" olarak geri bildirim verir. Sırasıyla altı kategorinin oluşturulması, sürdürülmesi ve değiştirilmesi beklenmektedir (R,Ş,M,R,Ş,M). Arka arkaya doğru kategoride yerleştirilen 10 karttan sonra uygulayıcı kategori değiştirir ve bireyin geri bildirimlerden yararlanarak yeni kategoriyi bulması beklenir. Altı kategori de tamamlandığında ya da 128 kartın tamamı kullanıldığında test sonlandırılır.

Basit Şekil Kopyalama Testi

Şekil kopyalama becerisi görsel-mekânsal işlevlerden konstrüksiyon becerisini değerlendirmektedir. Zorluk derecesi basitten karmaşığa doğru (iki boyutludan üç boyutluya) giden dört şekli bireyin bakarak şeklin yan tarafına çizmesi istenir.

Boston Adlandırma Testi (Boston Naming Test –BNT)

BNT, kafa travmaları, demansiyel süreçler veya afazi sendromlarına bağlı olarak bozulan konfrontasyon adlandırma becerisini değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır.

Siyah beyaz renklerde hazırlanmış obje çizimleri bireye gösterilerek "en yaygın" kullanılan isimlerini söylemesi istenir. Test düzeninde objeler dil içerisindeki kullanım sıklıklarına göre sıralanmıştır. Yirmi saniye içerisinde spontan olarak adlandırma yapılmaz ise semantik ipucu, eğer semantik ipucundan da yararlanamaz ise fonemik ipucu verilir. Semantik ipucundan yararlanma miktarı fazla ise görsel-mekânsal işlevler ile ilgili bir bozulma düşünülebilir. Fonemik ipucu kullanımının fazlalığı ise adlandırma becerisinde bozulma olarak değerlendirilmelidir.

3.4. Elektrofizyolojik Ölçümler

3.4.1. Uyaran ve Paradigma

Deney başlangıcında tüm katılımcılardan ilk olarak dörder dakikalık gözler açık ve gözler kapalı spontan çekimler bireylerin deney ortamına alışması amacıyla alınmıştır. Araştırmamızda spontan çekimler analize dâhil edilmemiştir. Spontan çekimlerin ardından klasik görsel seyrek uyaran (*oddball*) paradigması kullanılarak deney gerçekleştirilmiştir. Görsel seyrek uyaran paradigmasında, 10 ms r/f zamanlı ve 1saniye süreli görsel uyarı verilmiştir ve uyaranlar arası süre 3-7 saniye aralığında değişmektedir. Standart uyaran 10 cd/cm2 (%66,6) luminansta ve hedef uyaran 40 cd/cm2 (%33,3) luminansta verilen ışık olarak belirlenmiştir. Standart uyaran 80/120 oranında ve hedef uyaran 40/120 oranında sunulmuştur. Katılımcılara çekim öncesinde hedef ve standart uyaranların gösterildiği örnek, EEG kaydını alan kişi tarafından yaptırıldıktan sonra çekim sırasında katılımcılardan hedef uyaranı zihinsel olarak saymaları istenmiştir. Hedef uyaranın <%10 hata oranı ile sayıldığı çekimler analize alınmıştır.

3.4.2. Elektrofizyolojik Kayıtlama

EEG kayıtları ses ve elektrik yalıtımı olan izole bir odada sabah saatlerinde alınmıştır. Elastik bir bone (Easycap) üzerine uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilmiş 30 Ag/AgCl elektrottan EEG kaydı alınmıştır. Bağlantılı kulak memesi elektrotları (A1+A2) referans olarak kullanılmıştır. EOG, sağ gözün medial üst ve lateral orbital kısmından kaydedilmiştir. Tüm elektrot empedansları 10 kΩ'un altında tutulmuştur. EEG, 0,01 – 250

Hz band limidi olan BrainAmp 32-kanal DC amplifier cihazı ile 500 Hz örneklem hızında dijital ortama aktarılmıştır.

"*Vision Analyzer*" programı kullanılarak görsel oddball paradigmasının uygulandığı çekimde öncelikle hedef ve standart uyaranlar, uyaran öncesi 500 ms ve uyaran sonrası 1000 ms zaman aralığında segmente edilmiştir. Segmente edilen veride göz hareketleri, yüz-boyun hareketleri ve terleme gibi yanıtları etkileyen tüm artifaktlar manuel olarak çıkarılmıştır. Kalan epokların her bir katılımcı için özne ortalamaları alınarak, OİP P300 bileşeni değerlendirilmiştir. F_3, F_z, F_4, C_3, C_z, C_4, P_3, P_z, P_4, O_1, O_z ve O_2 kanallarından 240-500 ms zaman aralığındaki maksimum görsel P300 genlik değerleri ölçülmüş ve latans değerleri kaydedilmiştir.

3.5. Volumetrik ve Difüzyon Tensör Görüntüleme

Çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 1.5T Philips Achieva MRG tarayıcısı kullanılmıştır. Hastanın iyi lokalizasyonunu ve görüntülerinin simetrik olmasını sağlamak amacıyla lokalizer (survey) T1 ağırlıklı aksial, koronal ve sagittal görüntüler (TR: 15ms, TE: 5,225ms, FOV: 250 mm, matriks: 256, kesit kalınlığı: 10 mm, gap: 10 mm, NSA: 1) alınmıştır. Aksial düzlemde TSE T2 ağırlıklı (TR: 3000 ms, TE: 96 ms, FOV: 240 mm, matriks: 256, kesit kalınlığı: 3 mm, gap: 0, NSA: 1) ve proton dansite görüntüler (TR:3000 ms, TE: 12 ms, FOV: 240 mm, matriks: 256, kesit kalınlığı:3, NSA: 1) aracılığıyla nöroradyolojik anormallikler araştırılmıştır. Hacim ölçümleri için koronal üç boyutlu (3B) T1 ağırlıklı TFE (FOV: 240 mm, matriks: 256, kesit kalınlığı: 1 mm, TR: 9 ms, TE: 4 ms, NSA: 1) sekansından elde edilen görüntüler kullanılmıştır.

DTG çekimleri, HEAD koil kullanılarak orbitomeatal hata (OMH) paralel olacak şekilde yapılmıştır. Önce hastanın iyi lokalizasyonunu ve görüntülerin simetrik olmasını sağlamak amacıyla lokalizer (survey) T1 ağırlıklı aksial, koronal ve sagittal görüntüler (TR: 15ms, TE: 5,225 ms, FOV: 250, kesit kalınlığı: 10 mm, gap: 10 mm, NSA: 1) alınmıştır. Aksiyel düzlemde FOV: 230 mm, RFOV: 90%, kesit sayısı: 24, tarama yüzdesi: 80, EPI faktör: 79, SENSE faktör: 2, kesit kalınlığı: 3 mm, gap: 0 mm, matriks: 112 x 128, b-faktör 0 ve 1000 s/mm^2, motion probing gradient: 30 axis, TR: 7234 ms, TE: 84 ms, NEX: 1, flip angle: 90 olacak biçimde aksiyel görüntüler elde edilmiştir.

3.5.1. MRG Volümetri Analizleri

OUAS hastalarında ve kontrol grubunda hacim analizleri için 3B T1 ağırlıklı TFE görüntüleri ile FSL (FMRIB Software Library, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/) yazılımı kullanılmıştır. FSL'de bulunan FIRST (FMRIBs integrated registration and segmentation tool) [91] algoritması kullanılarak sağ/sol hipokampus hacimleri otomatik olarak segmente edilmiştir. SIENAX (Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional) [92,93] algoritması kullanılarak, normalize tüm beyin, normalize gri cevher ve normalize beyaz cevher hacim değerleri elde edilmiştir. Frontal gri cevher analizinde FSL yazılımında bulunan hazır şablonlar kullanılarak ROI (region-of-interest) yöntemi uygulanmıştır. Olguların kafa büyüklükleri farklılıklarını ortadan kaldırmak için elde edilen hacim değerleri SIENAX algoritmasından elde edilen VSF (volumetric scaling factor) katsayısı ile çarpılarak normalize edilmiştir.

3.5.2. DTG Analizleri

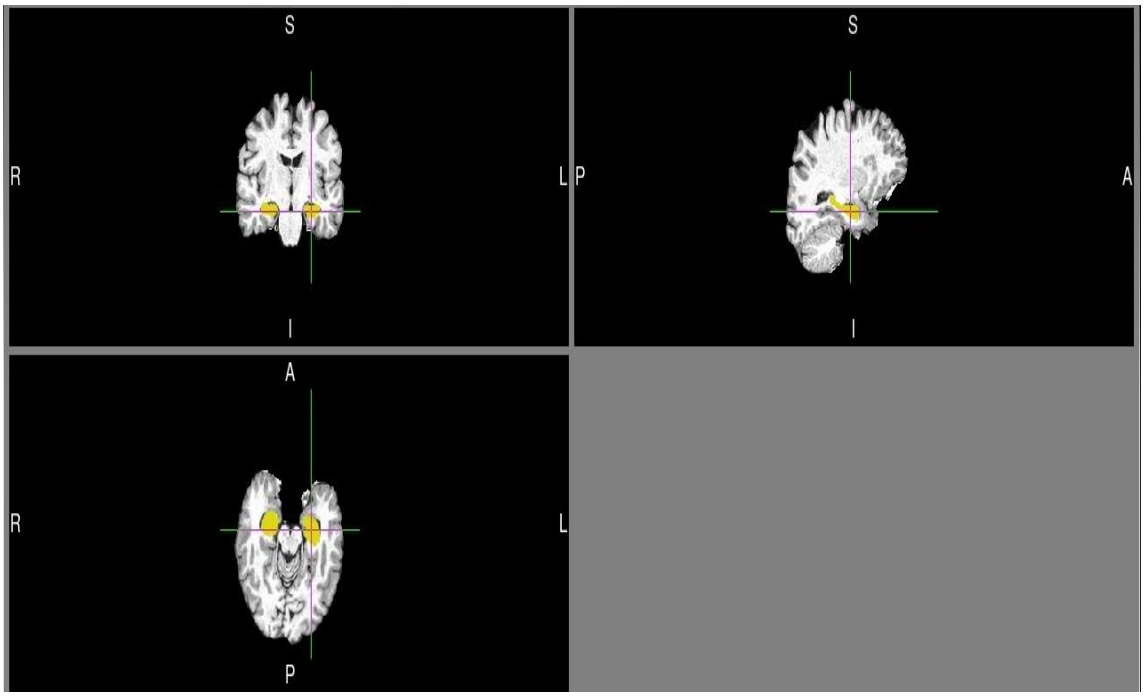
DTG grup analizi FA haritaları kullanılarak FSL (Functional MRI of the Brain Software Library, http:\\www.fmrib.ox.ac.uk\fsl) programında bulunan voksel tabanlı grup analizi yapan TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) arayüzü ile yapılmıştır. Her bir olgunun difüzyon ağırlıklı görüntüleri hareket ve eddy currents düzeltmeleri yapıldıktan sonra, affine transformasyon uygulanarak b = 0 görüntüsüne hizalanmıştır.

DTIFIT algoritması kullanılarak FA değerleri hesaplanmıştır. TBSS voxel-wise istatistik analizi kullanılarak FA haritaları işlenmiştir. Her bir FA haritası MNI152 standart uzayda lokalize olan FMRIB58 şablonuna hizalanmıştır. 0.2 FA eşik değerinde mean FA haritalarından mean beyaz cevher iskeleti oluşturulmuştur.

Grupların FA voxel-wise grup karşılaştırmaları için nonparametrik permutasyon testi (two group unpaired test) kullanılmıştır. FSL'de bulunan "randomize" permutasyon testi arayüzünde threshold-free cluster-enhancement (TFCE) seçeneği kullanılarak, vokseller genelinde çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş $p<0.05$ anlamlılık düzeyinde 5000 permutasyon sayısı kullanılmıştır. TBSS tarafından anlamlı olarak bulunan yolakların tanımlanması Johns Hopkins University DTI-based White Matter (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsldownloads/) atlası ile yapılmıştır.

OUAS hastalarında ve kontrol grubunda hacim analizleri için 3B T1 ağırlıklı TFE görüntüleri ile FSL (FMRIB Software Library, http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/) yazılımı kullanılmıştır.

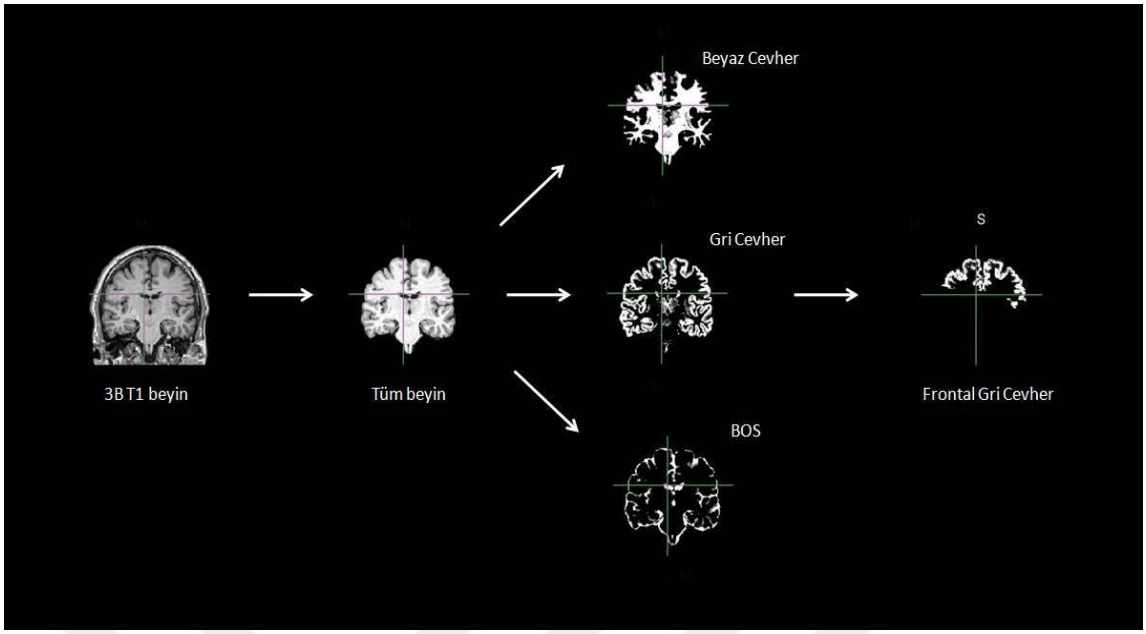
FSL'de bulunan FIRST (FMRIBs integrated registration and segmentation tool) [91] algoritması kullanılarak sağ/sol hipokampus hacimleri otomatik olarak segmente edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 4. FSL yazılımında FIRST algoritması kullanılarak yapılan hipokampus segmentasyonu örnek kesitler

SIENAX (Structural Image Evaluation using Normalization of Atrophy Cross-sectional) [92,93] algoritması kullanılarak, normalize tüm beyin, normalize gri cevher ve normalize beyaz cevher hacim değerleri elde edilmiştir.

Frontal gri cevher analizinde FSL yazılımı kullanılarak ROI (region-of-interest) yöntemi uygulanmıştır. İlk olarak her olgunun MRG görüntülerinden beyin görüntüsü otomatik olarak çıkarıldıktan sonra, gri cevher (GM), beyaz cevher ve BOS haritaları ayrı ayrı segmente edilmiştir. FSL'de bulunan hazır şablon kullanılarak gri cevher haritasından frontal gri cevher segmentasyonu yapılmıştır (Şekil 5).



Şekil 5. FSL yazılımı kullanılarak yapılan frontal gri cevher segmentasyonu için örnek koronal kesitler

Olguların kafa büyüklükleri farklılıklarını ortadan kaldırmak için elde edilen hacim değerleri SIENAX algoritmasından elde edilen VSF (volumetric scaling factor) katsayısı ile çarpılarak normalize edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analizler

OUAS alt grupları ile sağlıklı kontrol grubunun nöropsikolojik test skorları tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılmıştır. P300 genlik ve latans değerleri tekrarlayan ölçümlerde ANOVA ile analiz edilmiştir. Tekrarlayan Ölçümlerde ANOVA'da olgular arası faktör olarak GRUP ([2 Düzey]=OUAS hastaları ve sağlıklı kontroller) ile olgu içi faktör olarak anterior-posterior elektrot dağılımı (AP [4 düzey] = frontal, santral, parietal, oksipital) ve lateralite (LAT [3 düzey]= sol, orta, sağ) alınmıştır. Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri bildirilmiştir. Post-hoc analizler bağımsız örneklem t testi ile yapılmıştır. Klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik veriler arasındaki korelasyonlar, Pearson korelasyon analizi ile incelenmiştir. Korelasyon analizlerinde tüm katılımcılar bir arada değerlendirilmiştir. Tüm analizlerde, anlamlılık değeri $p<0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Nöropsikolojik Değerlendirme

Nöropsikolojik test skorları, 33 hafif hipoksemik OUAS, 23 ağır hipoksemik OUAS ve 25 sağlıklı kontrol arasında karşılaştırılmıştır. Analizlerde üç grup arasında SBST toplam puan (p=0.024) ve SBST anlık hatırlama puanları (p= 0.008) açısından fark gözlenmiştir. Post-hoc analizlerde, ağır hipoksemik OUAS grubunun SBST toplam öğrenme (p=0.024) ve SBST anlık hatırlama puanlarının (p=0.006) sağlıklı kontrollere oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. Sağlıklı kontroller ile hafif hipoksemik OUAS hastaları arasında ve OUAS alt grupları arasında ise fark bulunmamıştır.

4.2. Görsel Olaya İlişkin Potansiyeller

EEG-OİP kayıtlarında analiz için yeterli epok sayısına ulaşılabilen 19 sağlıklı kontrol ile 31 OUAS hastası görsel P300 genlik ve latans değerleri tekrarlanan ölçümlerde ANOVA ile karşılaştırılmıştır.

Tekrarlanan ölçümlerde ANOVA'da, görsel P300 genlik değerleri açısından GRUP ana etkisi yönünde bir eğilim saptanmıştır [$F_{(1,48)}$=3,905; p=0,054]. Post-hoc analizlerde, OUAS hastalarının P300 genlik değerlerinin F_3 (p=0,006), F_z (p=0.018) ve F_4 (p=0,047) elektrot yerleşimlerinde sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğu bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 6).

Ayrıca, ana AP etkisi saptanmıştır [$F_{(3,144)}$=40.513; p=0,000]. Post-hoc analizlerde, frontal, santral ve parietal bölgelerden kaydedilen P300 genlik değerlerinin oksipital bölgeye oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (p<0.05). En yüksek genlik değerleri frontal bölgeden kaydedilmiştir.

Görsel P300 latans değerleri açısından ana GRUP etkisi bulunmamıştır [$F_{(1,48)}$=0.237; p=0,629].

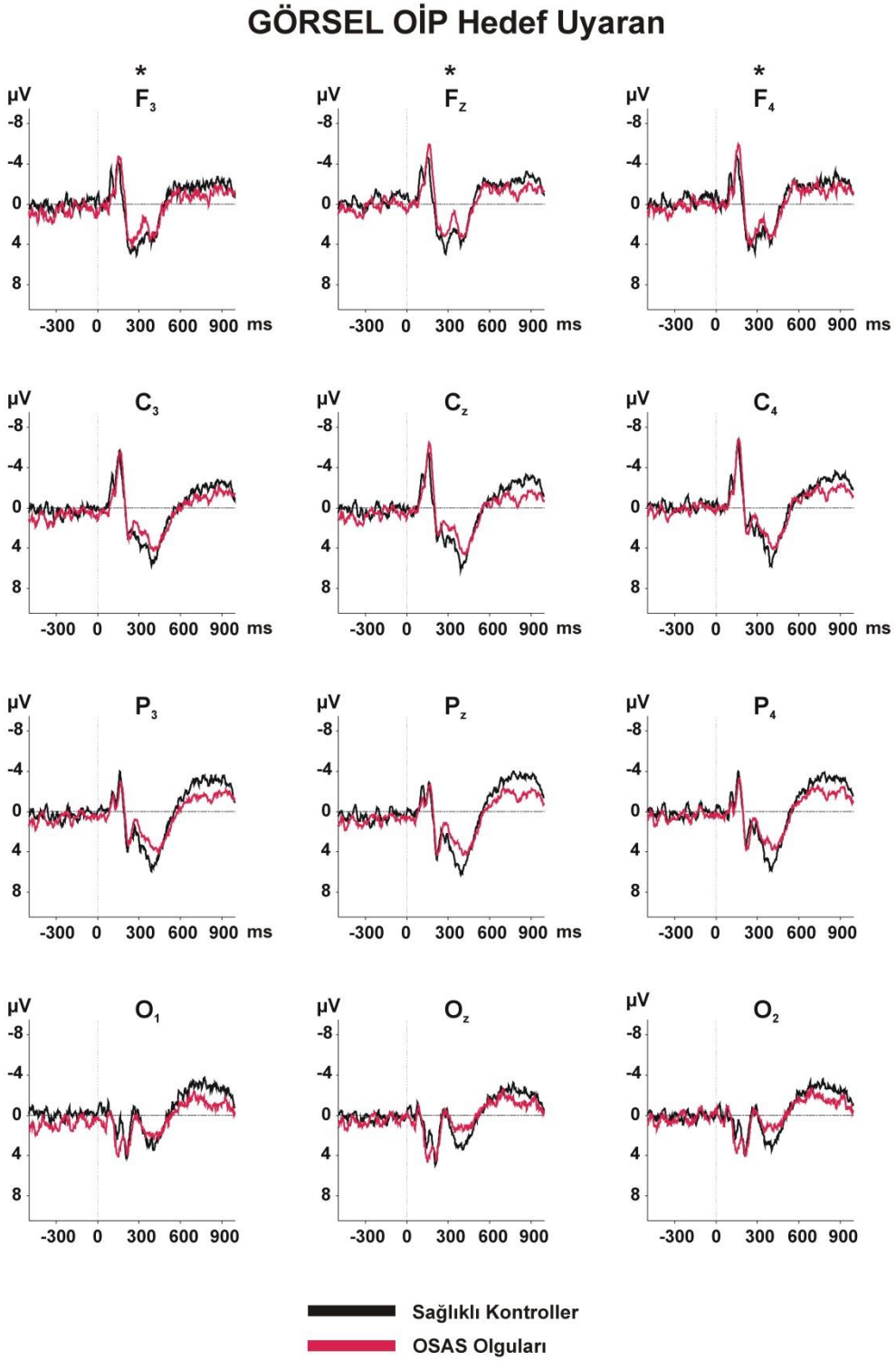
Hipokseminin P300 yanıtları üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, sağlıklı kontroller (n=19), hafif hipoksemik OUAS hastaları (n=13) ve ağır hipoksemik OUAS hastalarının (n=8) P300 yanıtları karşılaştırılmıştır.

Tablo 3. OUAS Hastaları ve Sağlıklı Kontrollerin ortalama maksimum tepe P300 genlik değerleri

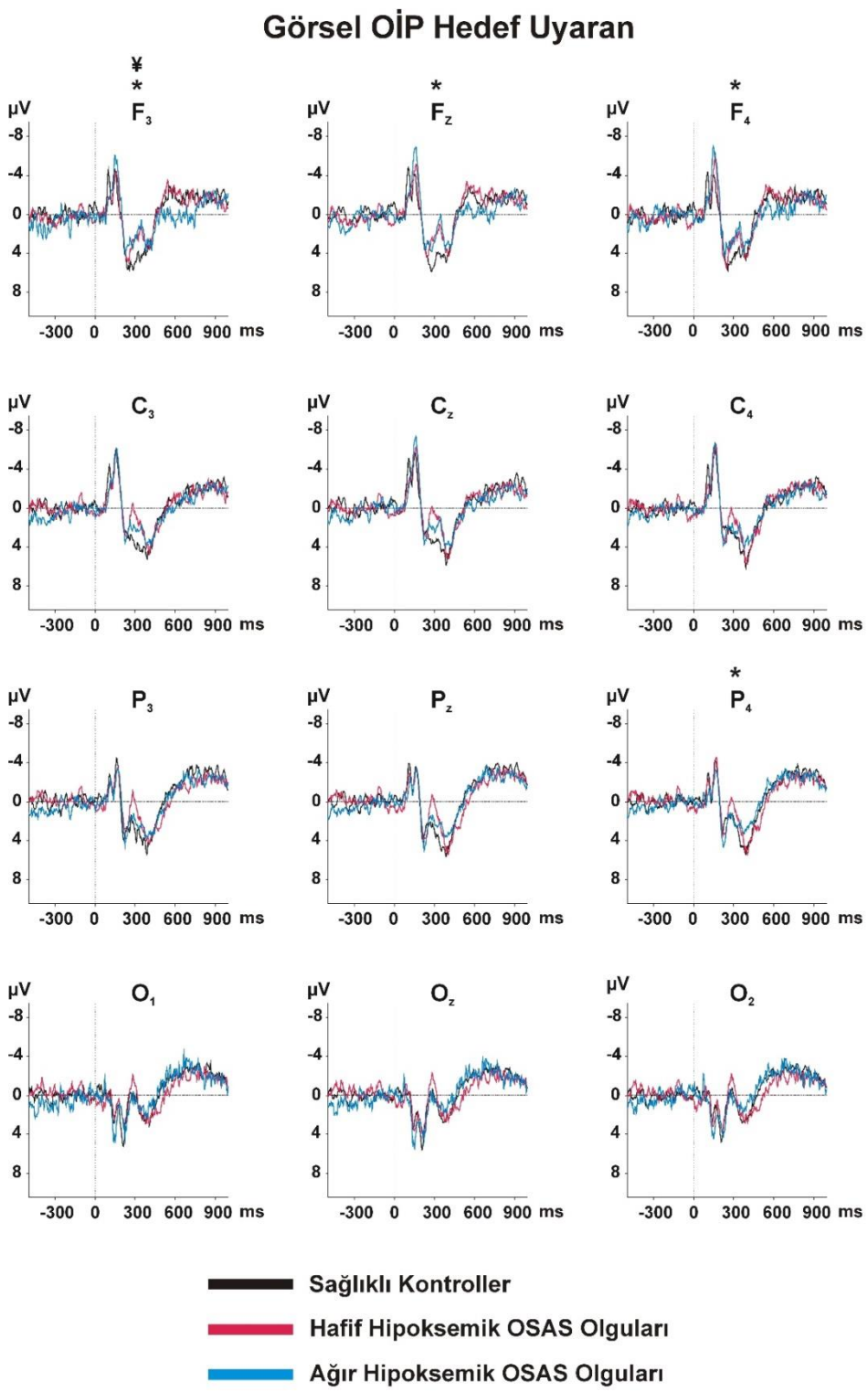
Elektrot Yerleşimi	Sağlıklı Kontroller (n=19) P300 genlik (µV)	OUAS Hastaları (n=31) P300 genlik (µV)	*p*
F_3	8,92 (2,41)	6,97 (2,25)	**0,006**
F_z	9,09 (2,70)	7,34 (2,31)	**0,018**
F_4	8,51 (2,80)	7,07 (2,14)	**0,047**
C_3	8,03 (2,85)	7,01 (2,09)	0,154
C_z	8,67 (3,07)	7,75 (2,31)	0,234
C_4	8,22 (2,77)	7,61 (2,27)	0,401
P_3	7,98 (3,31)	6,61 (1,87)	0,068
P_z	8,21 (2,87)	7,25 (2,22)	0,195
P_4	7,85 (2,75)	6,93 (2,22)	0,202
O_1	6,02 (3,01)	4,91 (1,80)	0,159
O_z	5,51 (3,01)	4,76 (1,68)	0,329
O_2	5,59 (2,74)	4,90 (1,62)	0,328

Tüm değerler ortalama (SD) olarak verilmiştir, OUAS: Obtrüktif Uyku Apne Sendromu, ort.: ortalama SS: Standart sapma, µV : mikrovolt.

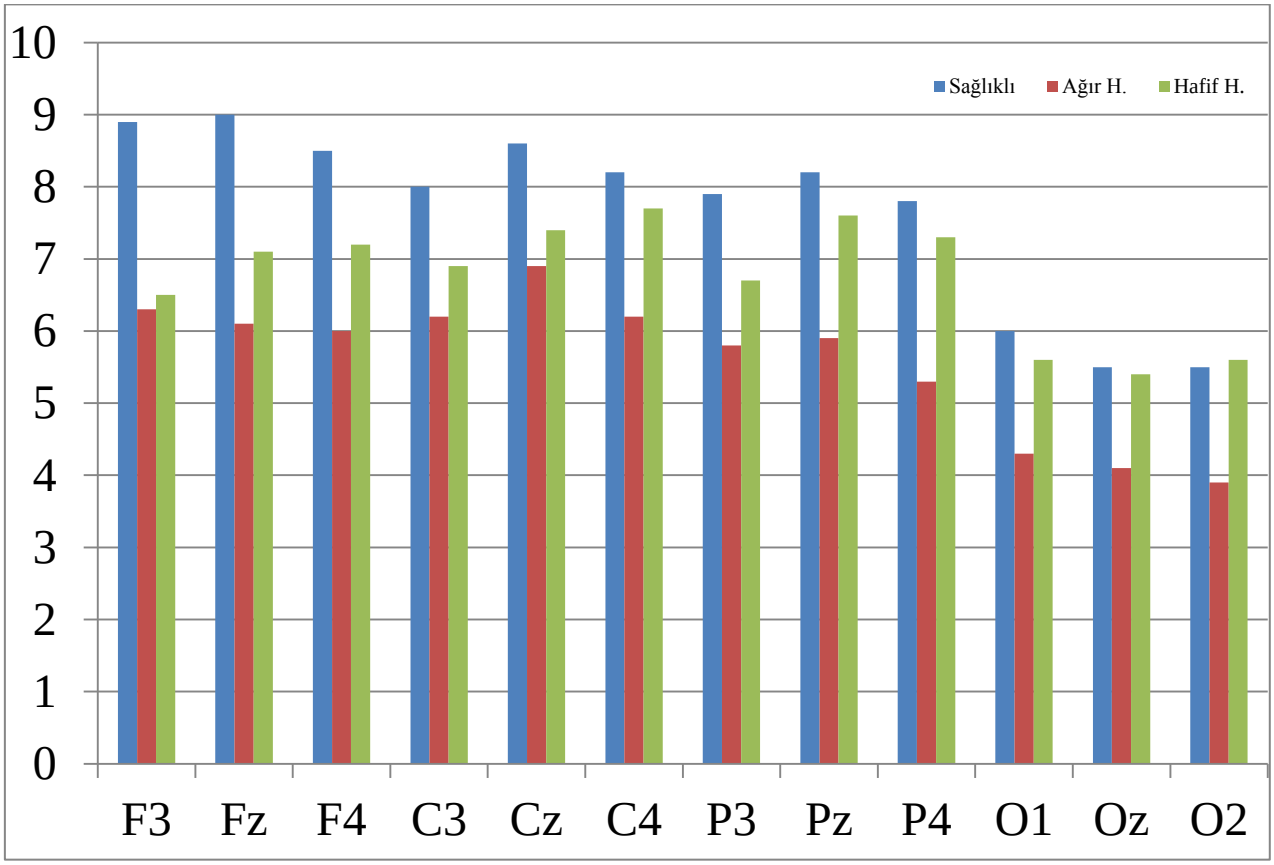
Tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizlerinde P300 genlik yanıtları açısından GRUP ana etkisi yönünde eğilim gözlenmiştir [$F_{(1,37)}$=2.883; p=0,69]. Post-hoc analizlerde, sağlıklı kontrollerin P300 genlik değerlerinin F_3 (p=0.014) elektrot yerleşiminde hafif hipoksemik OUAS hastalarından ve F_3 (p=0,015), F_z (p=0,010), F_4 (p=0,025) ve P_4 (p=0,031) elektrot yerleşimlerinde ağır hipoksemik OUAS hastalarından yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca hafif hipoksemik OUAS hastalarının O_2 (p=0,043) elektrot yerleşimindeki P300 genlik değerleri ağır hipoksemik OUAS hastalarından yüksektir (Şekil 7).



Şekil 6. OUAS olguları ve sağlıklı kontrollere ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları



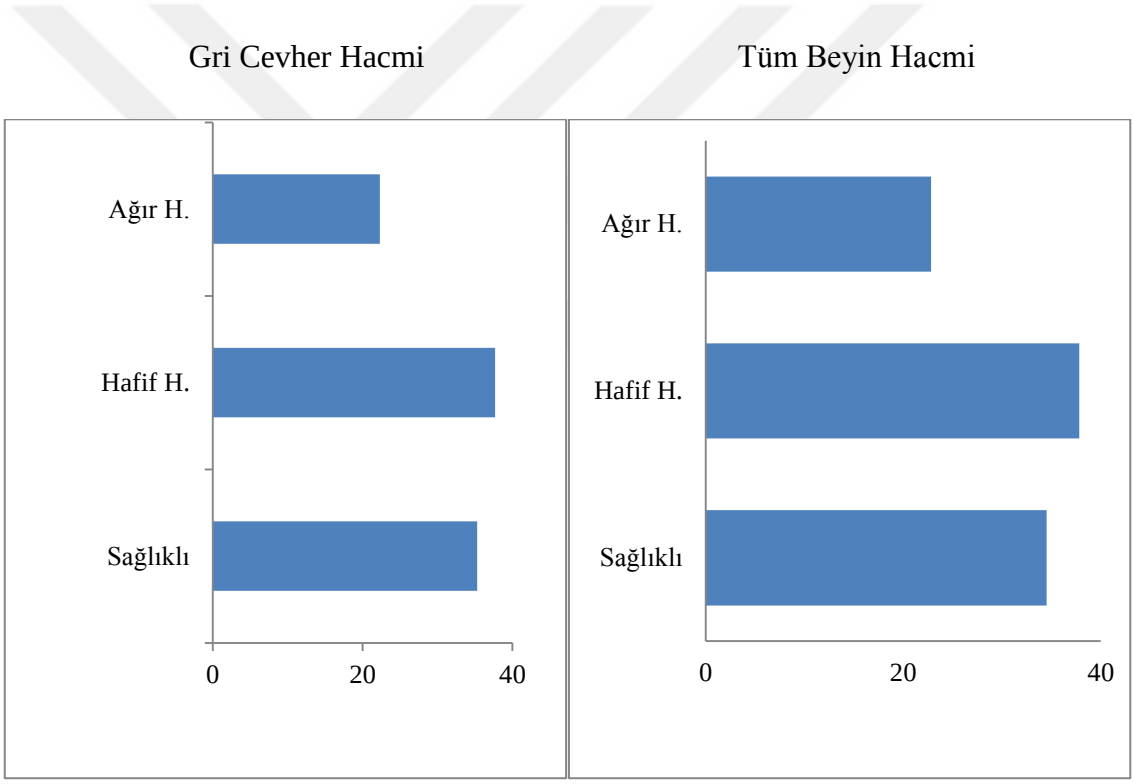
Şekil 7. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olgularına ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları.



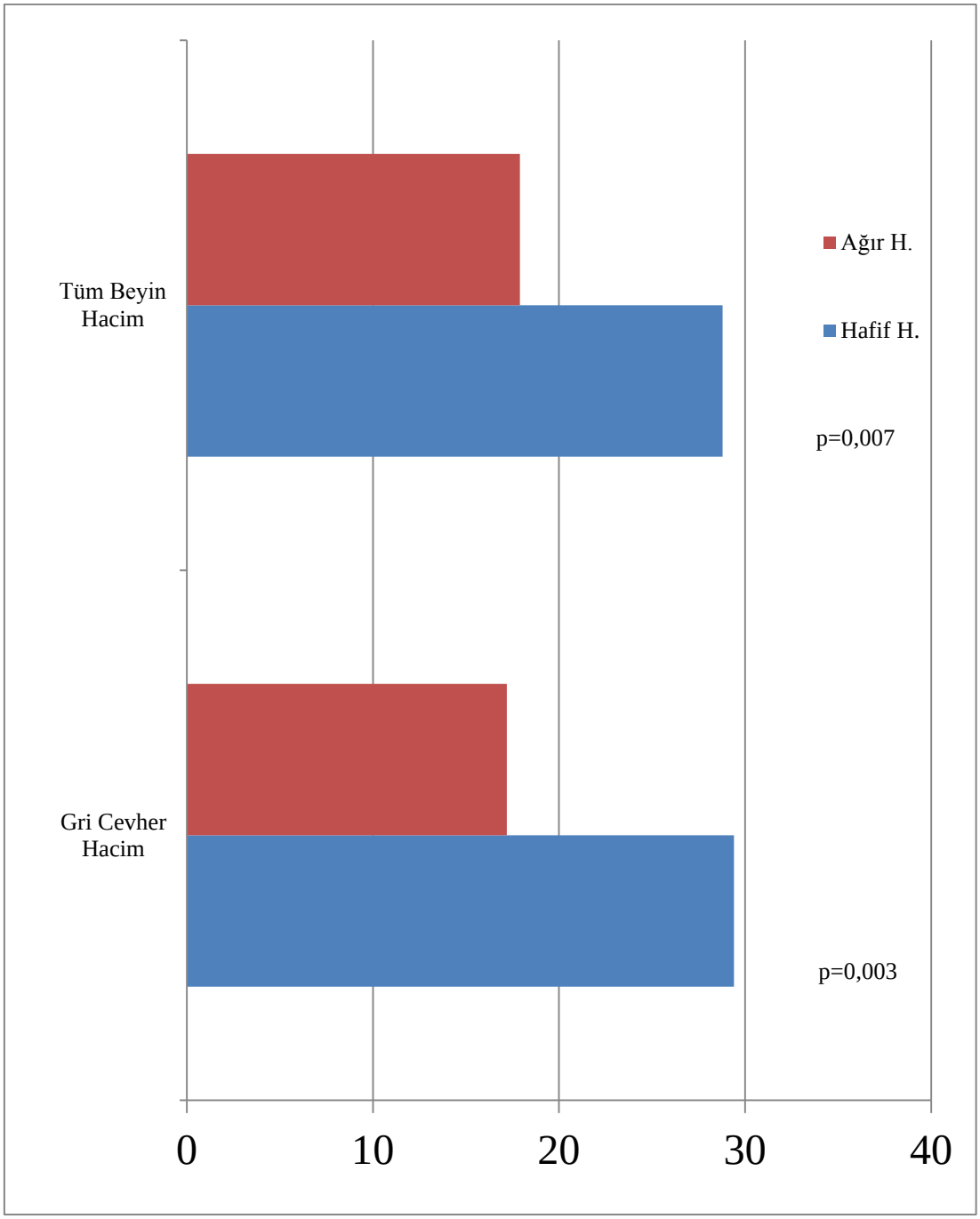
Şekil 8. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olgularına ait OİP yanıtlarının genel ortalamaları.

4.3. Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme

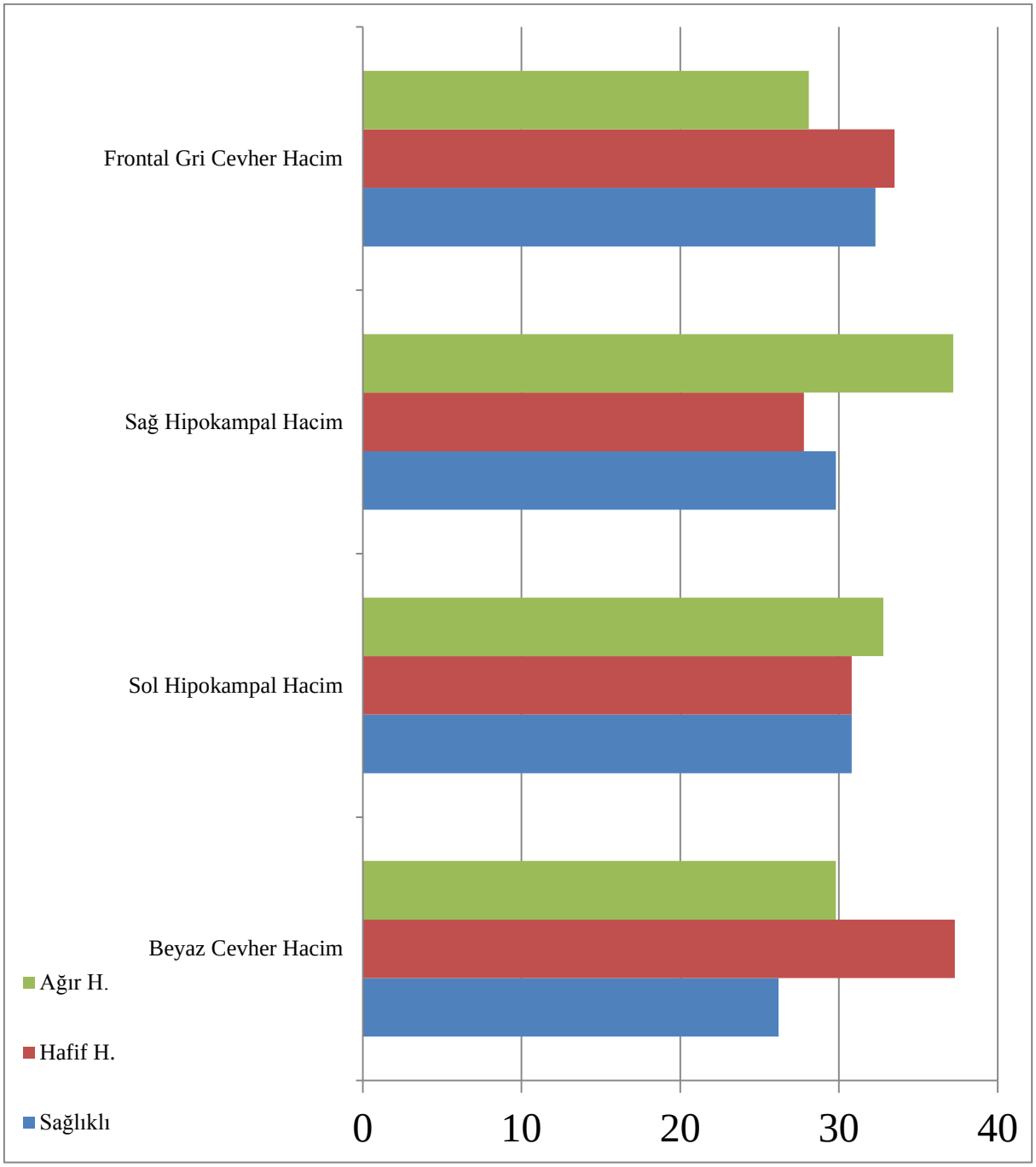
Hafif hipoksemik OUAS (n=26) ve ağır hipoksemik OUAS (n=21) grupları ile sağlıklı kontrollerin (n=16) dâhil edildiği volümetrik MRG analizinde 3 grup arasında gri cevher hacmi (p=0,012) ve tüm beyin hacmi (p=0,016) açısından fark tespit edilmiştir. Gruplar arasında frontal ve hipokampal hacim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Post-hoc analizlerde, sağlıklı kontrollerin tüm beyin hacimlerinin ağır hipoksemik OUAS hastalarından daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0,043). Ayrıca, ağır hipoksemik OUAS hastalarının tüm beyin (p=0,007) ve gri cevher (p=0,003) hacimleri hafif hipoksemik OUAS hastalarından düşüktür.



Şekil 9. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında gri cevher hacmi ve tüm beyin hacmi genel ortalamalarının karşılaştırılması



Şekil 10. Hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında gri cevher hacmi ve tüm beyin hacminin karşılaştırılması

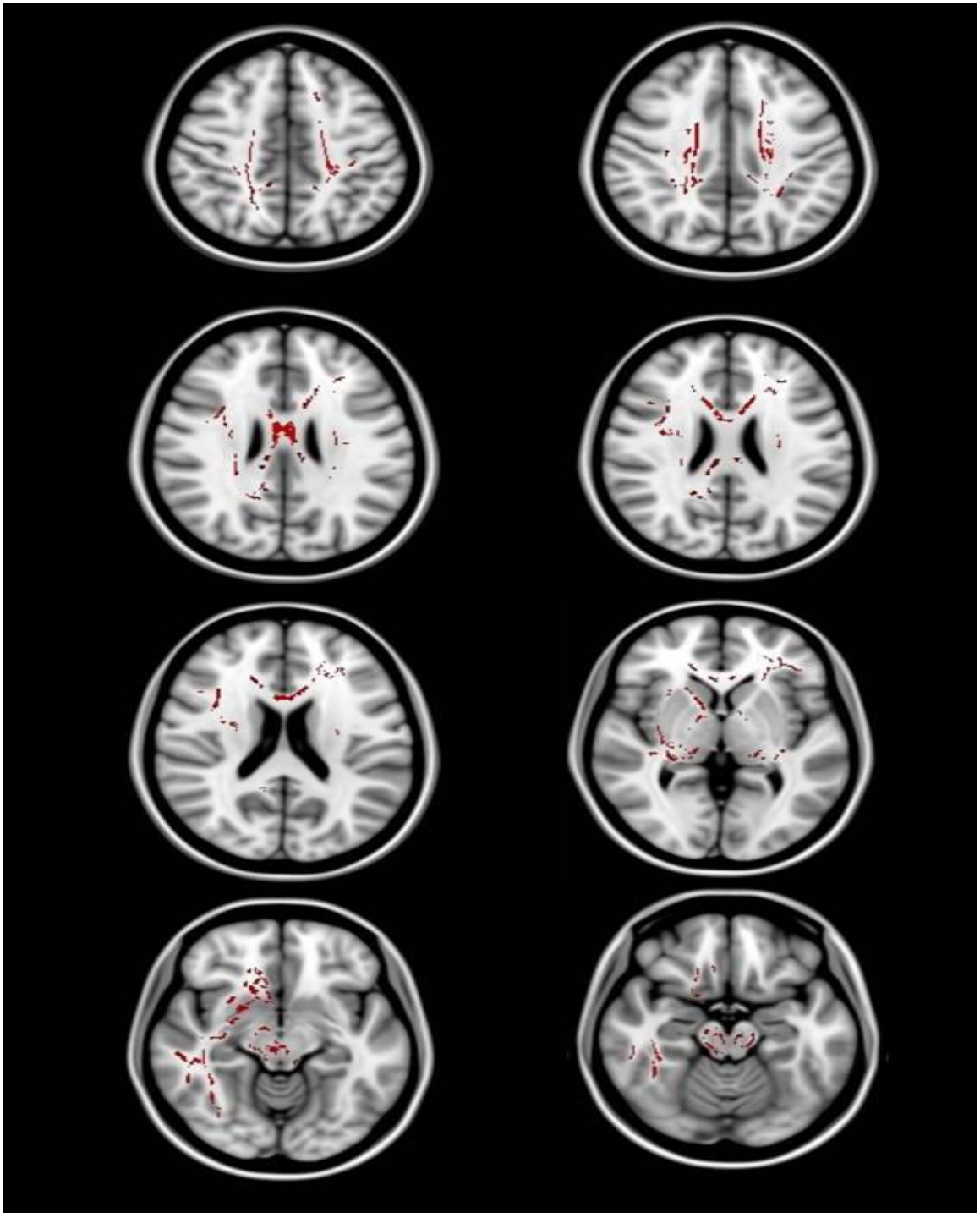


Şekil 11. Sağlıklı kontroller, hafif hipoksemik ve ağır hipoksemik OUAS olguları arasında frontal gri cevher hacmi, sağ ve sol hipokampus hacmi ve beyaz cevher hacminin karşılaştırılması.

Gruplar arasında frontal ve hipokampal hacim değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

4.4. Difüzyon Tensör Görüntüleme

Grupların karşılaştırılmasında ağır hipoksemik OUAS grubunun hafif hipoksemik OUAS grubuna göre bilateral kortikospinal trakt, bilateral inferior longitudinal fasikül, bilateral anterior talamik radyasyon, bilateral inferior fronto-oksipital fasikül, bilateral superior longitudinal fasikül, forseps minor, korpus kallosum genu ve gövde, bilateral singulum, sağ unsinat fasikül beyaz cevher yolaklarında FA değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu bulundu (Şekil 12).



Şekil 12. Ağır hipoksemik OUAS olguları ile hafif hipoksemik OUAS olgularının FA TBSS analizi. Ağır hipoksemik OUAS olgularında hafif hipoksemik OUAS olguları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak düşük FA değerleri gösteren bölgeler kırmızı renklerle gösterilmiştir.

4.5. Korelasyonlar

Tüm katılımcıların dahil edildiği korelasyon analizlerinde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. Yalnızca anlamlılık değeri 0.03'ün altındaki değerler sunulmuştur.

SBST toplam öğrenme puanı ile C4 (r= .367; p=0,013) ve P4 (r= .351; p=0,018) genlik değerleri arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır. GSM ile P4 (r= .340; p=0,022) elektrot yerleşiminden kaydedilen genlik değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir. İkili benzerlikler test skorları ile P3 (r= -.406; p=0,007) genlik değerleri koreledir. WCST ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı ile F3 (r= -.423; p=0,005) ve Fz (r= -.425; p=0,005) genlik değerleri arasında korelasyon saptanmıştır. Gri cevher hacmi SBST anlık öğrenme puanı (r=.249; p=0,029), SBST serbest hatırlama puanı (r=.313; p=0,006) ve GSM (r=.250; p=0,029) ile koreledir. Beyaz cevher hacmi ile WCST ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan deneme sayısı arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (r=-.322; p=0,005).

VKİ ile EUS puanları (r=.373; p=0,000), AHI değeri (r=.519; p=0,000), gri cevher hacmi (r=-.358; p=0,002), C_3 (r=-.351; p=0,023), P_3 (r=-.410; p=0,007), P_4 (r=-.416; p=0,006) genlik değeleri ve P_3 latans değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir.

AHI değerleri ile EUS puanları (r=.377; p=0,000), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) skoru (r=.251; p=0,015), SBST anlık öğrenme puanı (r=-.289; p=0,005), GSM (r=-.227; p=0,028) ve gri cevher hacmi arasında korelasyon saptanmıştır.

EUS puanları, BDÖ skorları (r=0,238; p=0,027) ve F4 latans değerleri ile korele bulunmuştur.

Ortalama oksijen desatürasyonu ile gri cevher hacmi (r=-.265; p=0,022) ve frontal hacim (r=-.320; p=0,005) negatif yönde koreledir.

Uyku latansı ile uyku etkinliği (r=-.340; p=0,001) negatif yönde ve SBST anlık öğrenme puanları (r=.229; p=0,027) pozitif yönde korele bulunmuştur.

Hipoksemi süresi (SO2<90/toplam uyku süresi) ile SBST anlık öğrenme puanı (r=-.224; p=0,030), GSM (r=-.254; p=0,014) ve frontal gri cevher hacmi (r=-.263; p=0,023) arasında negatif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca hipoksemi süresi (SO2<80/toplam uyku süresi) ile frontal gri cevher hacmi (r=-.322, p=0,008) negatif yönde koreledir.

Ortalama apne süresi ile N2 uyku evresi (r=.246; p=0,017), gri cevher hacmi (r=-.303; p=0,009), tüm beyin hacmi (r=-.330; p=0,004), frontal gri cevher hacmi (r=-.254; p=0,029), P_3 (r=-.349; p=0,023), Pz (r=-.343; p=0,026) ve O_1 (r=-.370; p=0,016) genlik değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir.

Toplam uyku süresi ile F_3 latans değerleri (r=-.354; p=0,022) ve uyku latansı (r=-.320; p=0,002) arasında korelasyon gözlenmiştir.

Uyku etkinliği ile uyku latansı (r=-.340; p=0,001), SBST toplam öğrenme puanı (r=.226; p=0,029) ve SBST anlık öğrenme puanları (r=.245; p=0,017) koreledir.

REM süresi ile BDÖ skorları (r=-.249; p=0,015) ve P_z latans değerleri (r=-.336; p=0,029) negatif yönde korele iken SBST toplam puanları (r=.248; p=0,016) ve SBST anlık hatırlama puanları (r=.248; p=0,016) pozitif yönde koreledir.

REM evresindeki AHI değeri ile BDÖ (r=.333; p=0,001), SBST serbest hatırlama miktarı (r=-.287; p=0,005), Stroop enterferans süresi (r=-.236; p=0,022), gri cevher hacmi (r=-.268; p=0,021) ve P_z latans değerleri (r=.342; p=0,027) arasında korelasyon gözlenmiştir.

REM evresindeki ortalama oksijen satürasyonu ile P_4 (r=.373; p=0,015) ve P_z (r=.347; p= 0,024) genlik değerleri, SBST anlık öğrenme puanı (r=.245; p=0,017), gri cevher hacmi (r= .333; p=0,004) ve tüm beyin hacmi (r=.272; p=0,019) arasında korelasyon saptanmıştır.

NREM evresindeki ortalama oksijen satürasyonu ile SBST anlık öğrenme puanı (r=.260; p=0,011), GSM (r=.230; p=0,026) ve frontal gri cevher hacmi (r=.299; p= 0,010) korele bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, ağır OUAS tanılı olgular ile sağlıklı kontroller klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik yöntemlerin bir arada kullanılmasıyla incelenmiştir. Ağır OUAS tanılı olgular, hipoksemi süresine göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrılmış, net bir ayrım sağlamak amacıyla hafif ve ağır hipoksemik olgular karşılaştırılmıştır.

Nöropsikolojik değerlendirmede, ağır hipoksemik OUAS olgularının epizodik bellek skorlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında diğer nöropsikolojik test skorları açısından fark bulunmamıştır.

OUASlı bireylerde dikkat ve vijilansta, bellekte ve yürütücü fonksiyonlarda bozulma gibi birçok kognitif alanda etkilenme olduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur.[7,8] Bawden ve ark. [71] 18-59 yaşları arasında 17 hasta ve 20 kişiden oluşan sağlıklı kontrollerle gerçekleştirdikleri çalışmada OUAS grubunun kontrol grubuna göre, dikkat, grafomotor hız, bellek, dil ve yürütücü fonksiyonlarında bozulma olduğu görülmüştür. Beebe ve Gozal[14] davranışsal inhibisyon, set değiştirme, affekt, çalışma belleği, analiz/sentez ve mantıksal bellek olarak yansıyan yürütücü fonksiyonlara sosyal ilişkilerde, trafikte ve işte özellikle ihtiyaç duyulduğu için OUAS hastalarında yürütücü işlevlerin diğer kognitif yetilerden daha fazla ölçülmeyi gerektirdiğini bildirmişlerdir.

Quan ve ark.'nın [6] gerçekleştirmiş oldukları çalışmada AASM kriterlerine göre OUAS tanısı konulan AHI ≥10, ≥18 yaş, MMSE >26 olan cinsiyete göre randomize edilmiş 1098 kişi değerlendirilmiştir. OUAS ile ilişkili nörokognitif performanstaki düşüşün bozulmuş solunum olaylarının frekansı veya uyku kalitesindeki düşüş ile ilişkili olmadığı; daha çok hipoksemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürdeki OUAS hastaları ile yapılmış nöropsikolojik değerlendirme çalışmaları incelendiğinde hasta gruplarının yaş ortalaması 18-80 yaş arasında değişmektedir. Gozal ve ark. [17] genç ve yaşlı sıçanlar ile yaptıkları çalışmada, yaşlı sıçanların hipoksiden daha fazla etkilendiğini ve daha fazla nöral kayıp yaşadıklarını gözlemişlerdir. Çalışmamızda, diğer çalışmalara oranla daha genç yaş grubunun değerlendirilmesi, nöropsikolojik test skorlarında görülen tavan etkisini açıklayabilir. Borges ve ark. [94] oldukça ayrıntılı bir nöropsikolojik test bataryası kullanarak OUAS hastalarının kognitif süreçlerini

değerlendirmişlerdir. Kognisyonu etkilemesi olası durumlar dışlama kriteri olarak alınmıştır. OUAS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında nöropsikolojik test skorları açısından hiçbir fark gözlenmemiştir. Böylece, OUAS hastalarında gözlenen kognitif bozulmanın OUAS'ın direkt etkisinden çok, OUAS'a ikincil gelişen ve/veya eşlik eden diğer tıbbi durumlarla yüksek oranda ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Kognisyonu etkilemesi olası durumların dışlama kriteri olarak alındığı çalışmamızda da benzer durum gözlenmiştir. Ancak, nöropsikolojik testlere yansımayan kognitif etkilenme elektrofizyolojik ve radyolojik yöntemlerle gösterilebilmiştir. Böylece, kognitif etkilenmenin OUAS'ın direkt etkisi ile ilişkili ve hipoksemi düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca, bu durum nöropsikolojik testlere yansıyan kognitif etkilenmenin yüksek olasılıklı olarak komorbid durumların da sık gözlendiği geç dönem OUAS ile ilişkili olabileceği görüşü ile açıklanabilmektedir. Ancak, etkilenmenin hastalık süresi ile ilişkisi net değerlendirilememektedir. Çünkü, basit horlama ile başlayan ve solunum yolu rezistansı dönemi ile devam eden, homojen zaman yayılımı olmayan hastalık süresinin, net ve güvenilir değerlendirmesi henüz yapılamamaktadır.

Çalışmamızda, ağır OUAS tanılı olgular hastalık şiddeti değil, hipoksemi süresi baz alınarak gruplandırılmıştır. Hipokseminin kognisyon patofizyolojisinde rol aldığı, hayvansal çalışmalar başta olmak üzere birçok OUAS ve kognisyon konulu çalışmada belirtilmiştir. Ancak, çoğu çalışmada minimum oksijen saturasyonu değeri baz alınmıştır. Minimum SO_2 değerinin, invazif olmayan, özellikle SO_2<%70 düzeyinde düşük sensitiviteye sahip yöntemlerle ölçülmesi, ölçümlerin hasta uyumu, pozisyon değişikliği gibi birçok faktörden etkilenmesi ve toplam uyku süresinden bağımsız olması güvenilir sonuçların elde edilemeyeceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, minimum SO_2 değerinin kognisyon üzerine etkisinin, daha güvenilir olan girişimsel transkutanöz ölçümlerle değerlendirilmesi daha net sonuçlar sunabilir. Literatürde, hipokseminin kognisyon üzerine etkisinin aynı gruplandırma ile incelendiği tek bir çalışmaya rastlanmıştır. Bu çalışma, aynı zamanda bu çalışmada kullanılan gruplandırma kriterlerimizin kaynağını oluşturmaktadır. 25- 85 yaş arası, orta ve ağır OUAS tanılı olgular hipoksemi süresine göre hafif ve ağır hipoksemik olmak üzere iki gruba ayrılmış ve nörokognitif testlerle değerlendirilmiştir. Beklenen sonucun aksine anlamlı farklılık gözlenmemiş, ağır hipoksemik grupta özellikle bellek değerlendirmesinde daha iyi skorlar elde edilmiştir. Örneklemin bir kısmının retrospektif değerlendirildiği çalışmada veri eksikliğinin olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle

gruplar arası diğer klinik farklılıklar değerlendirilememiştir. [95] Hayvansal bir deney çalışmasında ise komorbiditesi olmayan OUAS modelinde beyin dokusundaki oksijen basıncı (PtO2) değişiklikleri incelenmiştir. Tekrarlayan, kontrollü, aralıklı hipoksemi sonrasında modellerde serebral hemodinamik değişikliklere adaptasyonu sağlayan fizyolojik kompansatuar yanıtlar gözlenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, hipoksemi sonucu gelişen değişikliklerin karmaşık bir mekanizma ile gerçekleştiği, sonuçların daha net değerlendirilmesi için kapsamlı boylamsal çalışmalara ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.[96]

OUAS ilişkili kognitif etkilenme, farklı derecelerde ve farklı alanlarda olacak şekilde çalışmalar arasında değişkenlik yansıtmaktadır.[2,6] Ele alınan popülasyonun tipi ve büyüklüğü, OUAS tanımlaması, kullanılan nöropsikolojik testin duyarlılığı çalışmalar arasında değişmekte; değerlendirilen kognitif alanlar da çalışmadan çalışmaya farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle OUAS ilişkili kognitif disfonksiyonun değerlendirilmesinde tek bir nöropsikolojik test bataryası kullanılmasının daha net, güvenilir sonuçlar sunacağı düşünülmüştür. Bu düşünceyle geliştirilen bataryanın ise daha kapsamlı olması gerektiği birçok çalışmada vurgulanmıştır. Çalışmamızda uygulanan nöropsikolojik test bataryası, demansiyel sendromları tespit etmede oldukça işlevsel rolü olan, kapsamlı bir bataryadır. Gruplar arasında nöropsikolojik test sonuçlarında anlamlı düzeyde fark olmaması, örneklemimizin genç ve aktif akademik, çalışma hayatının olması, böylece hastalığa bağlı etkileri nöropsikolojik test düzeyinde kompanse edebilmesi ya da kognisyonu etkileyebilecek diğer etkenlerin dışlanmış olması ile açıklanabilir. [75] Bir başka bakış açısı ise, aralıklı hipoksemi sonucu beyinde geliştirilen adaptasyon mekanizmalarının koruyucu etkisinin olabileceği yönündedir. Bu koruyucu etkinin genç yaşta daha belirgin olduğu ve bu nedenle kognitif etkilenmenin nöropsikolojik testlere yansımasının daha geç gözlendiği düşünülmektedir. Bir diğer açıklama ise kognitif etkilenmenin erken dönemde nöropsikolojik değerlendirmeye yansımadığı yönündedir. Elde edilen sonuçların çeşitliliği, olası etkilenmeyi erken dönemde yansıtan daha ayrıntılı ve objektif testlerin klinik rutin uygulamaya geçmesi gerektiği yönündedir.

Ağır hipoksemik OUAS olgularının tüm frontal alanlar ile sağ parietal elektrot yerleşiminden kaydedilen P300 genlik değerlerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın, hafif hipoksemik OUAS olgularının P300 genlik yanıtlarının sadece sol frontal bölgede sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur.

Literatür incelendiğinde, OUAS olgularında görsel seyrek uyaran paradigması ile yapılan çalışma sayısının oldukça kısıtlı olduğu görülmektedir.[74,97] Literatürde pek çok çalışmada işitsel seyrek uyaran paradigması kullanılmış ve OUAS hastalarının P300 genlik değerlerinde düşüş bildirilmiştir.[74,100-104] Bu çalışmalarda, P300 genlik değerlerindeki düşüş frontal ve parietal bölgeler ile ilişkilendirilmekte ancak bu yorumların temelini nöropsikolojik değerlendirme bulguları ve P300 bileşeninin nörofizyolojik altyapısı oluşturmaktadır. Literatürde bu bulgular çoğunlukla grup farkı üzerinden paylaşılmış ancak post-hoc analiz sonuçları ile bu farkın hangi bölgelerden kaynaklandığı belirtilmemiştir. Tek bir çalışmada, OUAS hastalarında anormal görsel P300 latans değerleri kaydedilmiş ve farkın belirgin olarak frontal bölgelerden kaynaklandığını raporlamışlardır. Ancak bu çalışmada genlik değerleri açısından herhangi bir fark gözlenmemiştir. Proje kapsamında gerçekleştirilen bir tez çalışmada ağır OUAS hastalarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında frontal bölgelerde P300 genlik değerlerinde düşüş tespit edilmiştir.[75] Hipoksiye sebep olan durumlarda özellikle frontal bölgenin etkilendiği bilinmektedir. Çalışmamızda OUAS hastalarında frontal bölgede saptanan belirgin etkilenme, hastalığın patofizyolojik mekanizmaları ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca, bu sonuçlar, görsel seyrek uyaran paradigmasının, işitsel modaliteye göre daha hassas bir ayrım sağladığına işaret ediyor olabilir.

Bu bulgular varlığında, OUAS ilişkili kognitif etkilenmenin temelinde hastalık şiddetinden ziyade, aralıklı hipokseminin rol aldığı objektif elektrofizyolojik yöntemlerle belirtilmiştir.

P300 latansının uyaranı ayırt etme hızı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.[105] Ayrıca uyaranın algılanması ile olaya verilen tepki arasındaki nöral bağlantıların latans ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Normal yaşlanma süreci, dikkat süreçlerinde bozulma ve demans sendromları gibi pek çok durumun P300 latansında uzamaya sebep olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir.[105,106]

OUAS çalışmalarında gruplar arasında latans açısından fark gözlenen görsel [74,97] ve işitsel [74,100,101,103] seyrek uyaran çalışmaları mevcuttur. Az sayıda olmakla beraber, işitsel P300 latanslarında fark gözlenmeyen çalışmalar da bulunmaktadır.[73,102,104,107] Benzer şekilde çalışmamızda da sağlıklı kontroller ile OUAS hastaları arasında P300 latansları açısından hiçbir bölgede fark gözlenmemiştir.

Hastalık şiddeti ve desturasyon düzeyi OUAS hastalarında P300 latansı ile ilişkilendirilmiştir.[107] Tüm bu çalışmalar incelendiğinde değişik hastalık şiddetine sahip hasta grupları ile çalışıldığı görülmektedir. Bu çalışmada latans bulgularında gruplar arasında fark gözlenmeyişinin, hastalık şiddetinden çok yaş ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması (40,04) ile latans farkı gözlenmeyen diğer çalışmalardaki [73,107] yaş ortalamaları benzerdir. Latans açısından fark gözlenen diğer çalışmalarda ise yaş ortalaması 50'nin üzerindedir.[74,97,103]

Volümetrik MRG analizlerinde, ağır hipoksemik OUAS olgularının tüm beyin hacimlerinde hem sağlıklı bireyler hem de hafif hipoksemik olgulara oranla azalma saptanmıştır. Ayrıca, ağır hipoksemik olguların gri cevher hacimlerinin hafif hipoksemik olgulara göre düşük olduğu bulunmuştur.

DTG analizlerinde, ağır hipoksemik OUAS olgularının hafif hipoksemik olgulara göre bilateral kortikospinal trakt, bilateral inferior longitudinal fasikül, bilateral anterior talamik radyasyon, bilateral inferior fronto-oksipital fasikül, bilateral superior longitudinal fasikül, forseps minor, korpus kallosum genu ve gövde, bilateral singulum, sağ unsinat fasikül beyaz cevher yolaklarında FA değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular OUAS'ın kognitif etkilerinin hastalığın şiddetinden çok hipoksemi ile ilişkili olduğunu destekler niteliktedir.

Beyin DTG ve voksel-tabanlı morfometri incelemeleriyle beyaz ve gri maddede etkilenmeler olduğu birçok çalışmada açığa çıkarılmıştır.[2,77,84] OUAS olgularının ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı az sayıda DTG çalışmasına rastlanmıştır. Beyaz cevher bütünlüğünün ağır OUAS olgularında hipoksemi süresi ile ilişkisinin incelenmesi çalışmamızın özgünlüğünde belirleyicidir. OUAS hastalarında parankimal etkilenmenin DTG ile değerlendirildiği bir çalışmada hastalarda beyaz cevher tutulumunun belirgin olduğu görülmüştür. Nöronal bütünlüğün limbik sistem, pons, frontal, temporal, parietal korteks ve serebellumda belirgin şekilde etkilendiği saptanmıştır.[85] Bir başka çalışmada ise OUAS olguları ve sağlıklı bireyler tedavi öncesi ve sonrası DTG ile değerlendirilmiştir. Tedavi öncesinde çalışmamıza benzer alanlarda FA değerlerinin düşük olduğu gözlenmiştir. PAP sonrası değerlendirilen olgularda bir yıl sonra çoğu alanda FA değerlerinde belirgin düzelme gözlenmiştir.[113] Bu bulgular, OUAS ilişkili kognitif

disfonksiyon görülen olgularda yaygın beyaz cevher etkilenmesini ve tedaviye uyum sağlayan bireylerde ise nöral yapısal hasarın geri dönüşümlü olduğunu göstermiştir.

Literatürde, birçok çalışmada kognitif süreçlerde etkilenme olduğu gösterilmiş olmakla beraber daha sıklıkla yürütücü fonksiyonlardaki bozulmadan bahsedilmektedir. Yürütücü işlevlerdeki etkilenme bağlamında Beebe ve Gozal bir frontal disfonksiyon modeli ileri sürmüşlerdir.[14] Bu model uyku bozukluğu, hipoksemi ve frontal korteks disfonksiyonunu ilişkilendiren bir modeldir. Buna göre uyku bozukluğu ve nokturnal hipoksemi ve hiperkarbi uyku ile ilişkili restoratif süreçlerin gerilemesine yol açmaktadır. Bununla ilişkili olarak biyokimyasal ve hücresel stres ortaya çıkmakta, fonksiyonel homeostaz bozulmakta ve belirli beyin bölgeleri nöronal ve glial değişikliğe uğramaktadır. Diğer kortikal loblar ve subkortikal yapılarla yoğun bağlantılara sahip olduğu için frontal lob disfonksiyonu direk hasar dışında bu bağlantılardaki herhangi bir etkilenme sonucunda da gözlenebilmektedir.[14,70] Çalışmamızda elde edilen bulgular frontal disfonksiyon modelini desteklemektedir. DTG'de ise ağır hipoksemik grupta hafif hipoksemik grup ile karşılaştırıldığında yaygın bağlantısal nöral yapı hasarı saptanmıştır. OUAS fizyopatolojisi ile uyumlu bu bulgular, klinikte nörogörüntüleme yöntemlerinin erken tanı ve tedavi sürecinde etkin bir materyal olabileceğini göstermektedir.

Literatürde, OUAS olgularında incelenen volumetrik MRG çalışmalarında hipokampal ve frontal gri cevher hacimlerinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu bölgelerdeki hacim azalması, hipoksemi ve hipoperfüzyondan öncelikli ve fazla oranda etkilenen bölgeler olması ile açıklanmıştır. Çalışmamızda ise ağır hipoksemik OUAS olgularının tüm beyin hacimlerinde, sağlıklı ve hafif hipoksemik olgulara oranla azalma saptanmıştır. Ayrıca, ağır hipoksemik olguların gri cevher hacimlerinin hafif hipoksemik olgulara kıyasla düşük olduğu bulunmuştur. Gruplar arasında, frontal ve hipokampal hacim değerlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda belirgin frontal ve hipokampal hacim azalması gözlenmemesi, olguların genç ve aktif yaşta olması ile ilişkili olabilir. Beyin yapısal bütünlüğünün değerlendirildiği son dönem nöroradyoloji çalışmalarında, birçok bilinmeyen mekanizma çözülmeye başlanmıştır. Çalışmaların bir kısmında, insan hipokampusunun tüm yaşam boyunca düzenli uygulanan egzersizler ile nöronal bütünlüğünü koruduğu, nöron onarımına, nörogenezise devam ettiği saptanmıştır.[109] Başka bir çalışmada ise hayvan modellerinde hipokampal ve frontal yapısal plastisitenin çevresel

faktörlerle korunabileceği ve iyileştirilebileceği düşünülmüştür.[109] Literatürdeki bu bulgular, çalışmamızda hipoksemi sonrası öncelikli beklenen yapısal değişikliklerin gözlenmemesini açıklamaya katkı sağlayabilir. Hatta, çalışmamızda hipokampal hacim üç grup arasında karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hipokampal hacmin ağır hipoksemik grupta hafif hipoksemik gruptan, hafif hipoksemik grupta ise sağlıklı gruptan daha fazla olduğu saptanmıştır. Elde edilen bu bulgu daha önce yapılmış insan çalışmalarından farklı ancak güncel deneysel hayvan çalışmaları ile uyumlu bir bulgudur. Örneklemimizin, genç, orta yaş grubunda, aktif akademik ve çalışma hayatının olması, böylece bu bireylerde uygulanan sürekli egzersizlerin kronik aralıklı hipoksemiye bağlı oluşabilecek hipokampal ve frontal etkilenmeyi, koruma ve onarım mekanizmaları ile geliştirerek kompanse edebileceği düşünülmüştür.

OUAS fizyopatolojisi ile uyumlu volumetrik MRG ve DTG bulguları, nörogörüntüleme yöntemlerinin klinik rutin uygulamaya geçirilerek, hipoksemiye bağlı kognitif disfonksiyonunun erken tanı ve tedavi sürecinde etkin bir materyal olabileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ağır OUAS tanılı olgular ile sağlıklı kontroller klinik, elektrofizyolojik ve radyolojik yöntemlerin bir arada kullanılmasıyla incelenmiştir. Ağır OUAS hastaları, hipoksemi süresine göre hafif, orta ve ağır olarak üç gruba ayrılmış, net bir ayrım sağlamak amacıyla hafif ve ağır hipoksemik olgular karşılaştırılmıştır.

Nöropsikolojik değerlendirmede, ağır hipoksemik OUAS olgularının epizodik bellek skorlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlenmiştir. Gruplar arasında diğer nöropsikolojik test skorları açısından fark bulunmamıştır.

Ağır hipoksemik OUAS olgularının tüm frontal alanlar ile sağ parietal elektrot yerleşiminden kaydedilen P300 genlik değerlerinin sağlıklı kontrollerden düşük olduğu saptanmıştır. Buna karşın, hafif hipoksemik OUAS olgularının P300 genlik yanıtlarının sadece sol frontal bölgede sağlıklı kontrollerden düşük olduğu bulunmuştur. P300 latans değerleri açından gruplar arasında fark gözlenmemiştir.

Volümetrik MRG analizlerinde, ağır hipoksemik OUAS olgularının tüm beyin hacimlerinde hem sağlıklı bireyler hem de hafif hipoksemik olgulara oranla azalma saptanmıştır. Ayrıca, ağır hipoksemik olguların gri cevher hacimlerinin hafif hipoksemik olgulara kıyasla düşük olduğu bulunmuştur.

DTG analizlerinde, ağır hipoksemik OUAS olgularının hafif hipoksemik olgulara göre bilateral kortikospinal trakt, bilateral inferior longitudinal fasikül, bilateral anterior talamik radyasyon, bilateral inferior fronto-oksipital fasikül, bilateral superior longitudinal fasikül, forseps minor, korpus kallosum genu ve gövde, bilateral singulum, sağ unsinat fasikül beyaz cevher yolaklarında FA değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır.

Bu proje ile OUAS'ın kognitif etkileri, nöropsikolojik, radyolojik ve elektrofizyolojik tüm yöntemler birarada değerlendirilerek ortaya konmuştur. Çalışma sonucunda, elektrofizyolojik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile saptanan nöral bağlantısal ve yapısal hasar nöropsikolojik değerlendirmeye yansımamıştır. Olası etkilenmeyi erken dönemde yansıtan objektif yöntemlerin klinik uygulamalara geçirilmesi gerektiği düşünülmüştür. Böylece, hastalığın kognisyon üzerine olan etkisinin erken fark edilmesine ve ikincil tedavi yöntemlerine yönelik kaynak oluşturmasına katkı sağlayacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada, kognitif etkilenmenin hastalık şiddetinden çok hipoksemi ile ilişkili olduğu objektif yöntemlerle gösterilmiştir. Elde edilen bulgular, kronik aralıklı hipokseminin beyin mekanizmaları üzerindeki yaygın etkisinin daha kapsamlı, boylamsal çalışmalarla araştırılması gerektiğini düşündürmüştür. Aynı zamanda, OUAS sınıflamasında geniş bir alana yayılan ağır grubun, özellikle hipoksemi ve kognitif etkilenme gibi ayırt edici parametrelerle yeniden gözden geçirilmesinin gerekliliğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada, belirlenen yaş aralığı, eğitim düzeyi ve hastalık şiddeti gibi dâhil etme kriterleri sebebiyle örneklem sayısını arttırmak güçleşmiştir. Daha büyük örneklemler ile tedavi öncesi ve sonrası, boylamsal izlem ile elde edilen bulgular güçlendirilebilir. Hipoksemi düzeyi aynı olan farklı yaş gruplarında OUAS hastaları ile çalışılarak, kognitif süreçlerde yaşa bağlı etkiler araştırılabilir. Ayrıca, PAP tedavisi sonrası kognitif etkilenmenin ne derecede düzeldiğine ve hangi parametrelerde iyileşme olduğuna yönelik araştırmalar yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59(2): 159-63.
2. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, Placidi F, Romigi A, Zannino S et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. Neuroimage 2011; 54(2): 787-93.
3. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. Respir Care 2010; 55(9): 1155-67.
4. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291(16): 2013-6.
5. Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, Malhotra A, Millman RP. Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. Chest 2005; 127(6): 2085-93.
6. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance--the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep 2011; 34(3): 303-14.
7. Schulz H, Walther BW. Diagnosis and classification of sleep disorders. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 2001; 95(1): 4-10.
8. Sánchez AI, Martínez P, Miró E, Bardwell WA, Buela-Casal G. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. Sleep Med Rev 2009; 13(3): 223-33.
9. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. Sleep 2004; 27(4): 685-693.
10. Bédard MA, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: pathogenesis of neuropsychological deficits. J Clin Exp Neuropsychol 1991; 13(6): 950-64.
11. Saunamäki T, Jehkonen M. A review of executive functions in obstructive sleep apnea syndrome. Acta Neurol Scand 2007; 115(1): 1-11.

12. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. Chest 1986; 90(5): 686-90.
13. Ward CP, McCoy JG, McKenna JT, Connolly NP, McCarley RW, Strecker RE. Spatial learning and memory deficits following exposure to 24 h of sleep fragmentation or intermittent hypoxia in a rat model of obstructive sleep apnea. Brain Res 2009; 1294: 128-37.
14. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. J Sleep Res 2002; 11(1): 1-16.
15. Siegel JM. Clues to the functions of mammalian sleep. Nature October 2005; 437(7063): 1264-71.
16. McCoy JG, McKenna JT, Connolly NP, et al. One week of exposure to intermittent hypoxia impairs attentional set-shifting in rats. Behav Brain Res 2010; 210(1): 123-6.
17. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. J Neurosci 2001; 21(7): 2442-50.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
19. American Academy of Sleep Medicine. International classification of Sleep Disorders, 3nded. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
20. Stoohs RA, Guilleminault C, Itoi A, Dement WC. Traffic accidents in commercial long haul truck drivers: the influence of sleep-disordered breathing and obesity. Sleep 1994; 17(7): 619-23.
21. Turkish Thoracic Journal Volume 13 • Supplement 1 • December 2012
22. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Summary of Updates in Version 2.3 April 1, 2016.
23. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Second Edition. Westchester, Ill: American Academy of Sleep Medicine; 2005

24. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1(1): 40-5.
25. Fairbanks NF. Snoring: An overview with historical perspectives. In: Fairbank NF, Fujita S, eds. Snoring and Obstructive Sleep Apnea. 2nd ed. New York:Raven Pres, Ltd; 1994. p.1-16.
26. Dickens C. The postumous papers of the Pickwick Club. London: Chapman and Hall; published in serial form, 1836-1837.
27. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46(2): 187-92.
28. Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. Lancet 1981; 862–5.
29. Res Medica clinical newsletter ISSUE 14 2011thirty years of cpap.
30. Bradley W., Daroff., Fenichel G., Marsden C. Neurology in Clinical Practise, Fifth Edition. Vol 2, 2008; 1947-2010
31. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291: 2013.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. WMJ 2009; 108: 246.
33. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev 2010; 90: 47.
34. Downey R, Rowley JA. Obstructive Sleep Apnea. Medscape June 03, 2016.
35. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA 2000; 284: 3015.
36. Povitz M, James MT, Pendharkar SR, et al. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. Ann Am Thorac Soc 2015; 12: 921.
37. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. Chest 2007; 132(1): 325-37.

38. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. J Appl Physiol 2007; 102(2): 547-56.
39. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. Eur Respir Mon 2010; 50: 31-50.
40. Sands SA, Edwards BA, Kelly VJ, Skuza EM, Davidson MR, Wilkinson MH, et al. Mechanism underlying accelerated arterial oxygen desaturation during recurrent apnea. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(7): 961-9.
41. Warner G, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of hypoxia-induced periodic breathing on upper airway obstruction during sleep. J Appl Physiol 1987; 62(6): 2201-11.
42. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168(5): 522-30.
43. Larkin EK, Patel SR, Goodloe RJ, Li Y, Zhu X, Gray-McGuire C, et al. A candidate gene study of obstructive sleep apnea in European Americans and African Americans. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(7): 947-53.
44. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59(4): 347-52.
45. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. JAMA 2013; 310:731.
46. Aydın H, Özgen F, Yetkin S, Sütçigil L. Uyku ve Uykuda Solunum Bozuklukları. Ankara: GATA Ayın Kitabı; 2005 p. 63.
47. Findley LJ, Unverzagt ME, Suratt PM. Automobile accidents involving patients with obsturictive sleep apnea. Am Rev Res Dis 1998; 138: 337-40.
48. Lindberg E, Carter N, Gislason T. Role of snoring and daytime sleepiness in occupational accidents. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2031-35.
49. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. Chest 1993; 103(1):30-6.

50. Kline LR. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. Uptodate. June ,2016.
51. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the valuation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med 2009; 5(3): 263-76.
52. Ursavaş, A. New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) What Has Changed in Sleep Breathing Disorders Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2(2): 139-150.
53. Barnes, CS. ResMed Origins. ResMed, 2007.
54. Schulz R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases--hypothesis on the pathophysiological interlinks. Pneumologie 2001; 55(6): 295-301.
55. Min YG, Jang YJ, Rhee CK, Kim CN, Hong SK. Correlation between anthropometric measurements of the oropharyngeal area and severity of apnea in patients with snoring and obstructive sleep apnea. Auris Nasus Larynx 1997; 24(4): 399-403.
56. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. Sleep 1997; 20(12): 1077-85.
57. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. Sleep Med 2006; 7(6): 498-507.
58. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, et al. Neuropsychological sequelae ofobstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. J IntNeuropsychol Soc 2004; 10(5): 772-85.
59. Mazza S, Pépin JL, Naëgelé B, Plante J, Deschaux C, Lévy P. Most obstructive sleep apnoea patients exhibit vigilance and attention deficits on an extended battery of tests. Eur Respir J. 2005; 25(1): 75-80.
60. Brown WD. The psychosocial aspects of obstructive sleep apnea. Semin Respir Crit Care Med. 2005; 26(1): 33-43.
61. Décary A, Rouleau I, Montplaisir J. Cognitive deficits associated with sleep apnea syndrome: a proposed neuropsychological test battery. Sleep 2000; 23(3): 369-81.

62. Xie H, Yung WH. Chronic intermittent hypoxia-induced deficits in synaptic plasticity and neurocognitive functions: a role for brain-derived neurotrophic factor. Acta Pharmacol Sin.2012; 33(1): 5-10.
63. Chiang AA. Obstructive sleep apnea and chronic intermittent hypoxia: a review. Chin J Physiol. 2006; 49(5): 234-43.
64. Chuah LY1, Chee MW. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. Ann Acad Med Singapore 2008; 37(8):689-94.
65. Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M et al. Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). Brain Res Bull 2003; 61(1): 87-92.
66. Huang J, Liao N, Huang QP, Xie ZF. Association between tumor necrosis factor-α-308G/A polymorphism and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16(4): 246-51.
67. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. Chest 2012; 141(6): 1601-10.
68. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. RespirRes 2001; 2(6): 315-9.
69. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. AmJ Respir Crit Care Med 2002; 165(7): 934-9.
70. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. Sleep 2003; 26(3): 298-307.
71. Bawden FC1, Oliveira CA, Caramelli P. Impact of obstructive sleep apnea on cognitive performance. Arq Neuropsiquiatr. 2011; 69(4): 585-9.
72. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. Sleep 2010; 33(11): 1447-56.

73. Gosselin N, Mathieu A, Mazza S, Petit D, Malo J, Montplaisir J. Attentional deficits in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an event-related potential study. Clin Neurophysiol. 2006; 117(10): 2228-35.
74. Sangal RB, Sangal JM. Obstructive sleep apnea and abnormal P300 latency topography. Clin Electroencephalogr. 1997; 28(1): 16-25.
75. Obstrüktif uyku apneli hastalarda görsel olaya ilişkin potansiyellerin incelenmesi. Deniz Yerlikaya. Dokuz Eylül Üniversitesi Klinik Sinirbilimler yüksek lisans programı yüksek lisans tezi. İzmir, 2016.
76. Ayalon L, Ancoli-Israel S, Klemfuss Z, Shalauta MD, Drummond SP. Increased brain activation during verbal learning in obstructive sleep apnea. Neuroimage. 2006; 31(4): 1817-25.
77. Yaouhi K1, Bertran F, Clochon P, Mézenge F, Denise P, Foret J et al. A combined neuropsychological and brain imaging study of obstructive sleep apnea. J Sleep Res. 2009; 18(1): 36-48.
78. Desseilles M1, Dang-Vu T, Schabus M, Sterpenich V, Maquet P, Schwartz S. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders. Sleep 2008; 31(6): 777-94.
79. Zhang X, Ma L, Li S, Wang Y, Wang L. A functional MRI evaluation of frontal dysfunction in patients with severe obstructive sleep apnea. Sleep Med 2011; 12(4): 335-40.
80. Castronovo V, Canessa N, Strambi LF, Aloia MS, Consonni M, Marelli S, et al. Brain activation changes before and after PAP treatment in obstructive sleep apnea. Sleep 2009; 32(9): 1161-72.
81. Aloia MS, Sweet LH, Jerskey BA, Zimmerman M, Arnedt JT, Millman RP. Treatment effects on brain activity during a working memory task in obstructive sleep apnea. J Sleep Res 2009; 18(4): 404-10.
82. Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, et al. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. Eur Respir J 2004; 24(6): 980-6.
83. Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, Gallassi R, Provini F, Iotti S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep

apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure treatment. Sleep 2007; 30(3): 305-11.

84. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2002;15;166(10): 1382-7.

85. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. Sleep 2008; 31(7): 967-77.

86. Fu JL, Liu Y, Li YM, Chang C, Li WB. Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease. J Neuroimaging 2014; 24(4): 343-8.

87. Maier-Hein KH, Brunner R, Lutz K, Henze R, Parzer P, Feigl N, et al. Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. Biol Psychiatry 2014; 75(1): 81-8.

88. Nir TM, Jahanshad N, Villalon-Reina JE, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Effectiveness of regional DTI measures in distinguishing Alzheimer's disease, MCI, and normal aging. Neuroimage Clin 2013; 3: 180-95.

89. Martin N, Dell GS, Saffran EM, Schwartz MF. Origins of paraphasias in deep dysphasia: testing the consequences of a decay impairment to an interactive spreading activation model of lexical retrieval. Brain Lang 1994; 47(4): 609-60.

90. Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. Neuropsychologia 1998; 36(6): 499-504.

91. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, et al. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. Neuroimage 2011;56:907–22.

92. Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. Neuroimage 2002;17:479–89.

93. Popescu V, Battaglini M, Hoogstrate WS, et al. Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3DT images in multiple sclerosis. Neuroimage 2012;61:1484–94.

94. Borges JG, Ginani GE, Hachul H, Cintra FD, Tufik S, Pompéia S. Executive functioning in obstructive sleep apnea syndrome patients without comorbidities: focus on the fractionation of executive functions. J Clin Exp Neuropsychol 2013; 35(10): 1094-107.

95. Hoth KF, Zimmerman ME, Meschede KA, Arnedt JT, Aloia MS. Obstructive sleep apnea: impact of hypoxemia on memory. Sleep Breath 2013; 17(2): 811-7.

96. Almendros I, Farré R, Planas AM, Torres M, Bonsignore MR, Navajas D, Montserrat JM. Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. Sleep 2011; 34(8): 1127-33.

97. Kotterba S, Rasche K, Widdig W, Duscha C, Blombach S, Schultze-Werninghaus G. Neuropsychological investigations and event-related potentials in obstructive sleep apnea syndrome before and during CPAP-therapy. J Neurol Sci 1998; 159(1): 45-50.

98. Polich J. Task difficulty, probability, and inter-stimulus interval as determinants of P300 from auditory stimuli. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1987; 68(4): 311-20.

99. Salisbury DF, Rutherford B, Shenton ME, McCarley RW. Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. Clin Neurophysiol 2001; 112(9): 1676-84.

100. Rumbach L, Krieger J, Kurtz D. Auditory event-related potentials in obstructive sleep apnea: effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 80(5): 454-7.

101. Walsleben JA, Squires NK, Rothenberger VL. Auditory event-related potentials and brain dysfunction in sleep apnea. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989; 74(4): 297-311.

102. Wong KK, Grunstein RR, Bartlett DJ, Gordon E. Brain function in obstructive sleep apnea: results from the Brain Resource International Database. J Integr Neurosci 2006; 5(1): 111-21.

103. Vakulin A, Catcheside PG, Baulk SD, Antic NA, van den Heuvel CJ, Banks S, et al. Auditory evoked potentials remain abnormal after CPAP treatment in patients with severe obstructive sleep apnoea. Clin Neurophysiol 2012; 123(2): 310-7.

104. Martins CH, Castro Júnior Nd, Costa Filho OA, Souza Neto OM. Obstructive sleep apnea and P300 evoked auditory potential. Braz J Otorhinolaryngol 2011; 77(6): 700-5.

105. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. Clin Neurophysiol 2007; 118(10): 2128-48.

106. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. The neurophysiology of P 300--an integrated review. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19(8): 1480-8.

107. Afifi L, Guilleminault C, Colrain IM. Sleep and respiratory stimulus specific dampening of cortical responsiveness in OSAS. Respir Physiol Neurobiol 2003; 136(2-3): 221-34.

108. Schiff S, Valenti P, Andrea P, Lot M, Bisiacchi P, Gatta A, Amodio P. The effect of aging on auditory components of event-related brain potentials. Clin Neurophysiol 2008; 119(8): 1795-802.

109. Nicola Canessa,Vincenza Castronovo, Stefano F. Cappa, Mark S. Aloia, Sara Marell, Andrea Falini, Federica Alemanno and Luigi Ferini-Strambi, Obstructive Sleep Apnea: Brain Structural Changes and Neurocognitive Function before and after Treatment. Am J Respir Crit Care Med Vol 183. pp 1419–1426, 2011.

110. Shibuya K, Tachi M. Oxygenation in the motor cortex during exhaustive pinching exercise. Respir Physiol Neurobiol, 2006; 153(3): 261-266.

111. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. J Appl Physiol (1985), 2009; 106(4): 1153-1158.

112. Xie Jiang Xie, MD, Fatima H. Sert Kuniyoshi,Naima Covassin, Prachi Singh, Apoor S.Sami,Shihan Wang, C. Anwar A. Chahal,Yongxiang Wei J Am Heart Assoc. 2016; 5: e003162 originally published July 27, 2016

113. Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. Sleep. 2014 Sep 1;37(9):1465-75.