T.C.
İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

OKULOFARİNGODİSTAL MİYOPATİ HASTALARINDA AKCİĞER FONKSİYONLARI VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Ufuk MEMİŞ

Tez danışmanı: Doç. Dr. Esen KIYAN

İSTANBUL–2009

ÖNSÖZ

Bir gün, bir yıl diye saymaya başladığım zamanı, geriye doğru saymaya başlamıştım sonraları, çetin bir hayata adım atmadan önce son günlerdi bunlar. Nihayetinde sonuna erdim. Sonu kimileri için mutlu kimileri için üzücü olur yaşamdaki anların. Bende ise karmaşık duygular bırakıyor. Dört mevsimi dinler gibi Vivaldi'den. Sonbahar; hüznüyle, ayrılmanın üzüntüsünü getiriyor, eh dile kolay dört yılı aşkın süre. Klinikte her geçen gün, yorucu geçse de kimi zaman, çoğu zaman da arkadaşlıklar, dostluklar ve paylaşımlarla geçti. Hastalarımla paylaştığım üzücü anların yanı sıra sevinçli zamanlarda oldu. Güzel anların unutulduğu yaşantımızda, tebessüm ediyorsam eğer, güzel anların unutulduğu kelamını istatikşel olarak yalanlamış oluyorum. Kışları da yaşadım elbet her fani gibi, ağırdır ya üzüntüler, sanki her gün acı dolu geçmiş gibi hissettirir. Ama çoğu kişinin dediği gibi umursamadım çoğunu da. Genelde mutluyduk ama. Her üzüntünün ardından geliyor ya bahar, öyleydi hikayemizin sonu. Şimdi ise yaz olmasını umduğum mevsime geçiyorum hayatımda, ardından yine sonbaharlar, kışlar gelecek ve nihayetinde yine bahara ereceğim diyerek.

Meleklerini bıraktı babam giderken, ikisi de gözyaşlarıyla bekliyor hasretle. Onların varlığıyla vuku bulan hayatımda onlara şükran duymadığım hiçbir an olmadı, annem ve ablam, sizlerin emaneti olarak geldim, yuvaya geri dönüyorum. En zor anlarımda, herkesin "şanslı" dediği gibi, hocalığın yanında ablalığıyla da her daim destek olan Doç.Dr. Esen Kıyan şansım oldu sanırım klinikte. Size teşekkür etmenin yanında hayatım boyunca tebessümle hatırlayacağım nadide insanlardan olduğunuzu da belirtmek istedim. Hastalarını güvenle bana emanet eden saygı değer hocam Prof.Dr. Piraye Oflazer hocama ve klinikteki tüm anne, baba ya da abi olan hocalarıma, bilimsel aydınlanmanın ve tecrübenin yanında en yoğun anlarımızda, işte değilde evde olduğumuzu hissettiren hoş sohbetleriniz içinde teşekkür ederim. Beraber çalıştığım arkadaşlarıma, ayrıca Hacer, Aylin ve Gülseren'e de. Her amansız derdin dermanı gülüşleriniz olsun. Derler ya aileden biri gibi, kardeşten daha yakın, kardeşlerim, şükranlar size de. Vivaldi'yi bile yazmışsın ben yokum diye üzüleceğini bildiğim, bu yüzden de hınzırca, bilerek heyecanla sonlara sakladığım Gülfer ablama da çok teşekkür ederim. Beraber çalıştığım hemşire ablalarım, personel ağabeylerim ve kayıttan, uykuya, röntgenden, solunuma ve arkamı toplayan temizlik personelimize, hep yanımda güleryüzle çalışan ve belki de beraber en çok vakit geçirdiğim kişilere de teşekkürün en içtenini sunuyorum. Ve…

Gözlerimi kapattım Vivaldi dinliyorum. Gözlerimi açıyorum hayatı dört mevsim tadında yaşıyorum… Hayatımın en öğretici, en meşakatli ve en dolu yıllarını yaşadığım bölümüme, veda ediyorum…

Teşekkürler…

Ufuk Memiş
Aralık 2009, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER **Sayfa No**

1. TABLOLAR **5**

2. KISALTMALAR **6**

3. ÖZET **7**

4. SUMMARY **8**

5. GİRİŞ VE AMAÇ **9**

6. GENEL BİLGİLER

6.1. OKULOFARİNDODİSTAL MİYOPATİ **11**

6.1.A. Tanım

6.1.A. Epidemiyoloji

6.1.C. Klinik özellikler

6.1.D. Patogenez

6.1.E. Tanı

6.1.F. Tedavi

6.1.G. Prognoz

6.2. OKULOFARİNGODİSTAL MİYOPATİ VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR **13**

6.2.A. Normal uyku fizyolojisi

6.2.B. Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

6.2.C. Nöromusküler hastalıklarda uyku ilişkili solunumsal bozukluklar

6.2.D. Okulofaringodistal miyopati ve uyku ile ilişkili solunumsal problemler

7. HASTALAR VE METOD **22**

7.1. Hastalar

7.2. Metod

7.3. İstatistiksel analiz

8. BULGULAR **26**

8.1. Hastaların özellikleri

8.2. Solunum fonksiyon testleri

8.3. Anket sonuçları

8.4. Polisomnografi sonuçları

9. TARTIŞMA VE SONUÇ **35**

10. KAYNAKLAR **40**

11. EKLER **47**

12. ÖZGEÇMİŞ **53**

TABLOLAR

Tablo 1: REM ve non-REM uykusunda görülen solunumsal değişiklikler…….....14

Tablo 2: Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar……..16

Tablo 3: Uyku apnede semptom ve bulgular…….…….……17

Tablo 4: UİSB ile ilişkili risk faktörleri……...18

Tablo 5: Uyku ile ilişkili yakınmaların görülme sıklığı……..……26

Tablo 6: FVC ve FEV1'in çeşitli parametrelerle korelasyonları……..…...…27-28

Tablo 7: Ortalama PImax, PEmax ve SNIP ölçüm değerleri….……..28

Tablo 8: PImax, PEmax ve SNIP ile korelasyon gösteren parametreler..……...29

Tablo 9: PUKİ'nin alt komponentlerini etkileyen parametreler…….…30-31

Tablo 10: AHİ ve ODİ ile korelasyon gösteren parametreler……..……32

Tablo 11: Aİ, Hİ ve AHİ ile uyku evrelerinin ve tutulumun ilişkisi…….32

Tablo 12: Apne ve hipopne indeksleri ile korelasyon gösteren parametreler…….33

Tablo 13: Nokturnal oksijenizasyon parametreleri.……..34

Tablo 14: Tutulum yaygınlığına göre nokturnal oksijenizasyon parametreleri….34

2. KISALTMALAR

AASM : American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)

AHİ : Apne hipopne indeksi

Aİ : Apne indeksi

EUS : Epworth uykululuk skalası

FEV_1 : Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm

FVC : Zorlu vital kapasite

Hİ : Hipopne indeksi

ICSD : International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Hastalıkları Sınıflaması)

MR : Manyetik rözenans

Non-REM : Non Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketi olmayan)

ODİ : Oksijen desaturasyon indeksi

OFDM : Okulofarindodistal miyopati

OUA : Obstrüktif uyku apne

$PaCO_2$: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı

PaO_2 : Parsiyel arteryel oksijen basıncı

PCF : Peak cough flow (Zirve öksürük hızı)

PEmax : Ağız içi maksimum ekspirasyon basıncı

PImax : Ağız içi maksimum inspirasyon basıncı

PSG : Polisomnografi

PUKİ : Pittsburgh uyku kalite indeksi

REM : Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketi)

SaO_2 : Arteryel oksijen saturasyonu

SNIP : Burun çekme nazal inspiratuvar basıncı

SpO_2 : Uykuda oksijen satürasyonu (pulse oksimetre ile ölçüm)

UA : Uyku apne

UAS : Uyku apne sendromu

UİSB : Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

VKİ : Vücut kitle indeksi

3. ÖZET

OKULOFARİNGODİSTAL MİYOPATİ HASTALARINDA AKCİĞER FONKSİYONLARI VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

Amaç: Okulofaringodistal miyopatide (OFDM) uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları (UİSB) araştırmak ve bunların akciğer fonksiyonlarıyla ilişkisini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Yirmidört OFDM hastasında arter kan gazı, spirometre, diyafragma fonksiyonu (oturur-yatar %FVC farkı), solunum kas gücü (PImax, PEmax, SNIP ve PCF-öksürük gücü), Epworth uykululuk skalası (EUS), Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) ve polisomnografi değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların (7 K, 17 E; yaş 33,2±12,6 yıl) %58,3'ünde yaygın (okulofaringodistal) tutulum saptandı. Çoğunda (%83,3) horlama, tanıklı apne ve gündüz uykululuğu yakınmalarından en az biri mevcuttu. Hastaların %25'inin hipoksemisi (PaO_2 <80 mmHg), %37,5'inin hiperkapnisi ($PaCO_2$ >45 mmHg) ve %50'sinin restriktif paterni (FVC<%80) vardı. Solunum kas gücü azalmıştı (PImax=69,3±28,3 cmH_2O, PEmax=75,3±33,7 cmH_2O, SNIP=72,7±14,8 cmH_2O, PCF 353,1±112,8 L/dk). Diyafragma hastaların %41,7'sinde etkilenmişti (%FVC farkı≥%10). Hastaların %70,8'inde uykuda hipoksemi/hipoventilasyon sendromu, %54,2'sinde obstruktif uyku apne (OUA) ve %33,3'ünde OUA sendromu saptandı. Uykudaki solunumsal patolojiler REM uykusunda belirgindi. Akciğer fonksiyonları ile birçok nokturnal parametre arasında kuvvetli ilişki saptandı. Yaygın tutulumu olanlarda ve hastalık süresi uzun olanlarda akciğer fonksiyonları ve uykudaki problemler daha kötüydü. EUS ve PUKİ uykudaki problemlerle örtüşmüyordu. Hastaların %66,7'sine UİSB nedeniyle nokturnal BiPAP planlandı.

Sonuç: Bu çalışma OFDM hastalarında uykudaki solunumsal problemlerin sık olduğunu ve akciğer fonksiyonlarının bu problemleri öngörebileceğini göstermiştir. Hastalık süresi uzadıkça ve kas tutulumunun yaygınlığı arttıkça hem akciğer fonksiyonları bozulmakta hem de uykudaki problemler artmaktadır. Bu nedenle OFDM hastalarında akciğer fonksiyonları rutin olarak değerlendirilmelidir ve sonuçlar doğrultusunda polisomnografi gerekip gerekmediği belirlenmelidir.

4. SUMMARY

SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS AND LUNG FUNCTION IN PATIENTS WITH OCULOPHARYNGODİSTAL MYOPATHY

Aim: To evaluate sleep related breathing disorders (SRBD) in patients with Oculopharyngodistal myopathy (OPDM) and their relationship with pulmonary functions.

Material and Method: Arterial blood gases analysis, spirometry, diaphragm function (sitting supine FVC% change), respiratory muscle strength (PImax, PEmax, SNIP and PCF-peak cough flow), Epworth sleepiness scale (ESS), Pittsburgh sleep quality index (PSQI) and polysomnographic (PSG) findings were analyzed in 24 OPDM patients.

Results: There were widespread involvement (oculopharyngodistal) in 58.3% of patients (seven female and 17 male, age 33,2±12,6 year). Most of the patients (83.3%) had at least one of snoring, apnea and excessive daytime sleepiness. Hypoxemia (PaO_2 <80 mmHg) in 25% patients, hypercapnia ($PaCO_2$ >45 mmHg) in 37.5% were detected and 50% had a restrictive pattern (FVC<80%). Respiratory muscle strength was reduced (PImax=69,3±28,3 cmH_2O, PEmax=75,3±33,7 cmH_2O, SNIP=72,7±14,8 cmH_2O, PCF 353,1±112,8 L/min). Diaphragm was affected in 41,7% of the patients (FVC% change ≥10%). Of patients 70.8% had, sleep related hypoxemia/hypoventilation syndrome, 54.2% obstructive sleep apnea (OSA) and 33.3% OSA syndrome. Sleep related events occurred mostly at REM period. Lung functions and a lot of nocturnal parameters were strongly correlated. Lung functions and SRBD were worse in patients with widespread involvement and long disease duration. ESS and PSQI were insufficient to predict SDRB. Nocturnal BIPAP were planned in 66.7% of patients because of SRBD.

Conclusion: This study showed that SRBD's common in OPDM patients and lung functions can predict these problems. Sleep related respiratory problems and lung functions detoriates with prolonged disease duration and widespread muscle involvement. That's why lung functions must be routine in OPDM patients and PSG indications must be decided according to lung function.

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Okulofaringodistal miyopati (OFDM); ilk kez 1977 yılında Satayoshi ve Kinoshita tarafından tanımlanmış, nadiren daha erken dönemlerde görülebilmekle beraber genellikle ileri yaşlarda (40 yaş sonrası) ortaya çıkan progressif, otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösteren herediter bir miyopatidir (1-6). Başlangıçta okulofaringeyal musküler distrofi (OFMD) hastalığı ile benzer tutulum alanları ve benzer progresyon göstermesi nedeniyle bu hastalığın bir varyantı olarak kabul edilirken yapılan genetik çalışmalar ile OFMD hastalarında bulunan mutasyon alanları OFDM hastalarında gösterilememiştir (6). OFDM hakkında bugüne kadar yapılmış az sayıdaki olgu sunumlarında ve klinik çalışmalarda (2–13) hastalığın genetik özelliği ve nörolojik bulguları ortaya konulmuştur.

Hastalık genellikle yavaş seyirlidir. OFDM'nin en tipik özelliği pitoz ve disfajinin varlığıdır. Ayrıca ekstremitelerin distal kaslarında güçsüzlük mevcuttur ve hastalar eşlik eden distal miyopati nedeniyle yaklaşık 20 yıl içerisinde yürüyemez hale gelirler (1, 2). Hastalığın genetik özellikleri ve nörolojik bulguları hakkında veriler olmasına rağmen diğer nöromusküler hastalıkların tersine bu hastalıkta solunum sistemine ait özellikler (semptomlar, bulgular, akciğer fonksiyonları gibi) bilinmemektedir. Uykuyla ilişkili solunumsal bozukluklar konusunda da literatür bilgisi yoktur.

Her ne kadar göz kaslarının tutulumu ile başlasa da zamanla bulber ve faringeyal kasların tutulumuyla disfaji de gelişen bu hastalıkta, diğer nöromusküler hastalıklarda da sıkça rastlanan akciğer fonksiyonlarındaki bozulmanın ve uykuda solunum problemlerinin olabileceğini düşünmekteyiz. Birçok nöromusküler hastalıkta; hastalığının tipine ve şiddetine bağlı olarak değişen düzeylerde solunum kas güçsüzlüğü gelişmektedir. Solunum kas güçsüzlüğü gelişince akciğer fonksiyonları bozulur ve genellikle restriktif solunum bozukluğu ortaya çıkar. Solunum kas güçsüzlüğü ilk olarak uykuda solunumsal bozukluklara neden olur. İlerleyen dönemde uykuda gelişen solunumsal bozukluklar gündüz solunum yetersizliğine neden olarak morbidite ve mortaliteyi arttırır (14). Nöromusküler hastalıklarda uyku ile ilişkili apne, hipopne, hipoksemi ve hipoventilasyon gibi sorunların şiddetinin, solunum kas yorgunluğunun şiddeti ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (14). Diğer nöromusküler

hastalıkların tersine OFDM'de solunum kas yorgunluğunun veya uykuda solunumsal bozuklukların olabileceğini gösteren olgu sunumu veya çalışma bulunmamaktadır.

AMAÇ

Çalışmanın amacı; okulofaringodistal miyopati hastalarında akciğer fonksiyonlarını ve uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları (UİSB) değerlendirmektir. Birincil hedefler okulofaringodistal miyopati hasta grubunda UİSB'nin sıklığını araştırmak ve akciğer fonksiyonlarının etkilenip etkilenmediğini değerlendirmektir. İkincil hedefler bu hastaların polisomnografi (PSG) sonuçları ile uykululuk anketleri, solunum fonksiyonları, ağız içi basınç ölçümleri ve gündüz arter kan gazları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Hem akciğer fonksiyonlarını hem de uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları göstermeyi hedeflemesi nedeniyle çalışmamız bu konuda bir ilk olacaktır ve bu konuda bilinmeyenleri açığa çıkaracaktır.

6.GENEL BİLGİLER

6.1. OKULOFARİNGODİSTAL MİYOPATİ

6.1.A. Tanım

Okulofaringodistal miyopati (OFDM) oküler, faringeal ve ekstremite distal kaslarını tutan yavaş seyirli, progressif ve otozomal dominant veya otozomal resesif geçiş gösteren herediter bir miyopatidir (1-3).

6.1.B. Epidemiyoloji

Hastalık prevelansına yönelik yeterli bilgi olmamakla birlikte OFDM nadiren görülen bir hastalıktır. Vaka sunumlarında hastalığın genellikle dördüncü dekad ve sonrasında başladığı bildirilmekle birlikte daha genç yaştaki erişkinlerde ve çocuk yaş grubunda da görülebilmektedir (4-6). Her iki cinsiyette de gözlemlenen hastalık sıklıkla otozomal dominant, nadiren otozomal resesif geçiş göstermektedir (1, 2, 7, 8). İlk kez 1998 yılında Uyama ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve daha nadir görülen otozomal resesif form daha erken yaşlarda başlar ve daha hızlı ilerler (8, 9). Başlangıçta okulofaringeal musküler distrofinin klinik bir varyantı olarak kabul edilirken yapılan çalışmalar bunu desteklememiş, OFDM'nin gerek klinik gerekse morfopatolojik olarak farklı bir tabloda ilerlediği gösterilmiştir (6, 10).

6.1.C. Klinik Özellikler

OFDM'de ilk bulgu genellikle ekstraoküler kasların tutulumu ile başlayan pitozis ve bazı vakalarda da dışa bakışın bozulmasıdır (1, 11, 12). Klinik tablo tek başına göz kaslarının tutulumu ile başlasa bile bunu hemen hemen tüm vakalarda bir süre sonra bulber kaslarda daha sonra da ekstremitelerin distal kaslarında tutulum izler. Fizik muayenede hastalardaki tipik yüz görünümü dikkat çekicidir. Göz kapağı düşüklüğü nedeniyle çekik göz, fasiyal ve bulber kaslardaki atrofi nedeniyle içe çökmüş yanaklar ve donuk yüz ifadesi tipik yüz görünümünü oluşturur. Nazone konuşma hastalık için yine tipik bir bulgudur. İleri dönemlerde çiğneme ve yutmada bozulma görülebilir. Göz ve bulba-faringeal kas tutulumuna bir süre sonra ekstremitelerin

distalinde yer alan kaslarda güçsüzlük ve yorgunluk eklenir. OFDM'de hastanın yürüyemez hale gelmesi yaklaşık 20 yıllık bir süreçte gerçekleşir (1, 2).

Bazı hastalarda; klinik olarak myotoni gözlenmese de, elektromiyogram (EMG) incelemesi sırasında, miyotonik distrofiye benzer şekilde miyotonik boşalımlar saptanabilir (5, 11, 13). Bu bulgu myotonik distrofi ile ayırıcı tanı yapmayı gerektirebilir.

6.1.D. Patogenez

Hastalığın patogenize dair elde net veriler yoktur. Kas biyopsisinde değişik derecelerde miyopatik değişikliklere kırmızı çerçeveli vakuoller eşlik eder, bu nedenle hastalık vakuollü miyopatiler arasında yer alır (8). Oflazer ve arkadaşlarının yaptığı klinik çalışmada sporadik ve aile geçişi gösterilmiş olguların kas biyopsilerinde kronik miyopatik değişiklikler ve karakteristik kırmızı çerçeveli vakuoller saptanmıştır (13).

6.1.E. Tanı

Okulofaringodistal zaafı olan, tipik yüz görünümüne sahip ve kas biyopsisinde vakuollü miyopati bulunan hastalarda tanı nispeten kolaydır. Aile bireylerinde de benzer bir yüz görünümünün bulunması tanıyı destekleyici niteliktedir. Kreatin kinaz düzeylerindeki yükseklik tanıda yardımcıdır (7). Gelecekte genetik analizin tanı için altın standart olacağı düşünülse de bu durum için genetik mutasyon alanlarının kesin olarak aydınlatılması gerekmektedir.

6.1. F. Tedavi

Hastalığın genetik geçişli olması ve hastalığa spesifik mutasyonun bilinmemesi, bu hastalığa yönelik etkin bir genetik tedaviyi ya da ilaç tedavisini mümkün kılmamaktadır. Yapılacak olan çalışmalarla hastalığa yönelik mutasyonun saptanması, doğacak çocuklar arasında hastalığa sahip olanları belirlemeye, yani prenatal tanıya olanak sağlayacaktır. Semptomlara yönelik destek tedaviler hastaların yaşam kalitesini yükseltmek açısından önemlidir. Distal miyopatiye bağlı yürüme güçlüğü fizyoterapi ile azaltılarak hastaların mobilizasyonunun kolaylaştırılabilir. Ağız içi ve farinks kaslarına yönelik kas eğitimi semptomları ve komplikasyonları azaltabilir. Ancak bu

uygulamalara yönelik yapılmış klinik çalışma bulunmamaktadır. Ağız içi ve farinks kaslarına yönelik cerrahi tedavinin başarısı, hastaların bir süre sonra aynı sorunlarla veya daha ağır bir tabloyla karşılaşmasıyla sonuçlanmıştır (10).

6.1.G. Prognoz

Hastalığın yavaş seyirli olduğu ve ortalama 20 yıl içerisinde hastaların yürüyemediği belirtilmiştir (1,2). Uyama ve arkadaşlarının tanımladığı otozomal resesif form ise daha erken yaşlarda (çocukluk ve genç erişkinlik) başlar ve çok daha hızlı seyreder (8, 12).

Yutma güçlüğünün neden olduğu aspirasyonlar, solunum problemleri ve distal tutulum nedeniyle yürüyemeyen hastaların kötü bakım koşulları mortaliteye neden olmaktadır (3).

6.2. OKULOFARİNGODİSTAL MİYOPATİ VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

6.2.A. Normal uyku fizyolojisi

Uyku REM (Rapid Eye Movement) uykusu ve non-REM uykusu olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Non-REM uykusu ise evre 1, 2 ve 3 olmak üzere üç evreden oluşur.

Evre 1: İlk uyanıklıktan uykuya geçiş evresidir. Tüm gece uykusunun %2-5'ini oluşturur. Bu evrede kas tonusu azalmaya başlar.

Evre 2: Biyoelektrik aktivitenin azaldığı ve yavaşladığı dönemdir. Bu evrede kas tonusu azalmaya devam eder. Yüzeyel uyku evresi olarak adlandırılır ve uykunun %40-45'ini oluşturur.

Evre 3: Uykunun en derin dönemi olarak kabul edilir ve yavaş dalga uykusu adını alır. Kas tonusu daha önceki evrelere göre daha da düşmüştür. Uykunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur.

REM Dönemi: Uykunun %20-25'ini oluşturur ve polisomnografide (PSG) göz küresi kanallarında hızlı göz hareketleri ile karakterizedir. Elektroensefalogramda (EEG)

düşük voltajlı hızlı aktivite gözlenir. Diyafram haricinde kas tonusu pratik olarak sıfıra yaklaşmıştır (15). REM'de beyin aktivitesi ve metabolizma artmıştır (15).

Uyku periyodu süresi; ilk uykuya dalışla son uyanış arasındaki süredir. Toplam uyku süresi; uyku periyodu süresi içinde geçen, gece içindeki uyanıklıkların çıkarılması ile elde edilen sürenin dakika olarak ifade edilmesiyle bulunur. Bir uyku siklusu non-REM ve arkasından gelen bir REM'den oluşur ve gece boyunca yaklaşık 70-90 dakikada bir 3–5 kez tekrarlar. Gecenin ilk yarısı yavaş dalga uykusu açısından (evre 3), ikinci yarısı ise REM açısından zengindir.

Sağlıklı kişilerde non-REM dönemindeki patolojik değişiklikler azdır. REM döneminde ise otonom sinir sistemi aktivasyonu nedeniyle respiratuvar ve kardiyak düzensizlikler izlenmektedir. REM döneminde interkostal adelelerin inhibisyonuna bağlı olarak akciğer volümünde azalma hipoksemiye yol açabilir. REM döneminde üst solunum yolu kaslarındaki aktivite azalması hava yolu kollapsına veya tıkanmalara yol açabilir (16). Ancak sağlıklı kişilerde görülebilen tüm bu değişiklikler klinik olarak anlamlılık oluşturacak şiddette değildir.

Normal uykuda oksijen ve karbondioksit seviyelerine verilen cevaplar da farklılık gösterir. Hem REM hem de non-REM döneminde hipoksemiye verilen cevap baskılanmıştır. REM ve non-REM evrelerinde görülen fizyolojik değişiklikler, klinik ve laboratuar farklılıklar Tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1: REM ve non-REM uykusunda görülen solunumsal değişiklikler

REM	**Non-REM**
Solunum sayısı değişkendir	Solunum sayısı ↓
Üst hava yolu kas tonusu normal veya ↓	Üst hava yolu kas tonusu ↑
Üst hava yolu direnci ↑↑↑	Üst hava yolu direnci ↑
Hipoksik uyarılara yanıt daha iyidir	Hipoksik uyarılara yanıt daha azdır
CO_2 seviyesine nispeten normal cevap vardır	CO_2 seviyesine verilen cevap ↓
Apne atakları sıktır ve süreleri uzundur	Evre 3'de apne atakları ↓
Apneler daha uzundur	Evre 1 ve 2'de apneler nispeten uzundur

Apnelerin sıklığı geceden geceye değişiklik gösterebilir. Ayrıca supin pozisyonunda, üst solunum yolu infeksiyonu varlığında, bazı ilaçlarla ve alkol kullanımında apnelerde artış olabilir (17). Apnenin sonunda görülebilen uyana-yazmalar

(arousal) uykuda bölünmelere sebep olur. Bu durumda uyku 1. ve 2. evrelerle sınırlıdır ve evre 3 uykusu ya yoktur ya da miktarı azalır; REM uykusu da azalır ve kesintiye uğrar (18).

6.2.B. Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

Uyku esnasında meydana gelen solunumsal patolojik değişiklikler uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (UİSB) olarak adlandırılır (Tablo 2). Uyku periyodu sırasında oluşan solunumsal bozukluklar için Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) kullandığı tanımlar aşağıda özetlenmiştir (19).

Apne: Uykuda solunum periyodunun en az 10 saniye süre ile durmasıdır (solunum amplitüdünün % 90'dan fazla azalması).

Hipopne: İki tanımı vardır. Birincisi, soluk amplitüdünde en az 10 saniye %30'dan fazla düşme ile birlikte %4'lük oksijen desaturasyonudur. İkinci tanımda ise soluk amplitüdünde en az 10 saniye %50'den fazla düşme ile birlikte eşlik eden %3'lük oksijen desatürasyonu ya da uyana-yazma (arousal) gelişimidir.

Obstrüktif (tıkayıcı) apne: Uyku sırasında solunum çabasının sürmesine rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

Santral apne: Uyku sırasında hem solunum çabasının hem de ağız ve burundan hava akımının olmamasıdır.

Apne + Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku sırasında saat başına görülen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

Arousal: Uyku sırasında daha yüzeyel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir.

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODİ): Uyku süresince görülen %3'lük oksijen desatürasyonlarının saat başına düşen sayısıdır.

Tablo 2: Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (AASM 2007) (19)

- **Santral Uyku Apne Sendromu**
- **Tıkayıcı (Obstrüktif) Uyku Apne Sendromu**
- **Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon/ Hipoksemi Sendromları**
  - Non- obstruktif alveolar hipoventilasyon,
  - İdiyopatik konjenital santral alveolar hipoventilasyon
  - Tıbbi durumların neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
  - Pulmoner parenkim ve vasküler patolojilerin neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
  - Alt solunum yolu obstruksiyonunun neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
  - *Nörömusküler ve göğüs duvarı hastalıklarının neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi*
- **Sınıflandırılmamış olanlar**

Epidemiyoloji

Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklardan en sık görüleni obstruktif uyku apne (OUA)'dir ve uykuda tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodlarına eşlik eden oksijen desatürasyonları ile karakterizedir. AHİ ≥5/saat olması durumunda uyku apneden (UA) bahsedilebilir ancak çeşitli çalışmalarda elde edilen veriler doğrultusunda klinik önemi olan AHİ değeri ≥10/saat veya ≥15/saat kabul edilmiştir (20-22). AHİ ≥5/saat ve eşlik eden gündüz aşırı uyku hali uyku apne sendromu (UAS) olarak tanımlanır (23).

Young ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada semptomlar dikkate alınmadan yapılan değerlendirmede UA prevalansı orta yaşlı erişkin erkeklerde %24 ve kadınlarda %9 bulunmuştur (24). Başka bir klinik çalışmada 30–60 yaş arasındaki bireylerde AHİ ≥5/saat sıklığı erkeklerde %58, kadınlarda %37 bulunmuştur. AHİ≥15/saat için ise bu sıklık erkeklerde %25, kadınlarda %11 saptanmıştır (25). İspanya'da AHİ≥10/saat prevalansı kadınlarda %14,9 ve erkeklerde %19 saptanmıştır (20). İtalya'da 30–69 yaş aralığında her gece horlaması olan erkeklerde AHİ≥5/saat sıklığı %4,8, AHİ≥10/saat sıklığı %2,7 bulunmuştur (26). UAS de erkeklerde daha sık görülür. Wisconsin uyku kohort çalışmasında UAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak tahmin

edilmiştir. Başka bir çalışmada prevalans (gündüz belirtileri + AHİ≥10/saat) %3,3 olarak tahmin edilmiştir (27, 28). Avustralya'da prevalans (AHİ≥15/saat) erkeklerde %5,7 ve kadınlarda %1,2 tahmin edilmiştir (22). Hong Kong'da AHİ≥5/saat ve eşlik eden gündüz belirtilerinin oranı %2,1'dir (29). UAS prevalansı konusunda ülkemiz açısından sağlıklı veriler olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada habituel horlaması olan kişilerde prevalans %0,9–1,9 olarak tahmin edilmiştir (30).

Klinik

Hastalar uykuda rastlanan apne ve hipopneler nedeniyle arousallarla kesilen, kalitesiz ve dinlendirici olmayan bir uyku süreci yaşarlar ve bu nedenle hastalarda gündüz aşırı uyku hali ve dinç kalkamama sıkça görülür. Horlama ve tanıklı apne de sık rastlanılan klinik bulgulardır. Ancak her olgu bu tipik yakınmalarla başvurmaz. Bazı olgularda solunum sistemi dışı yakınmalar ön planda olabilir. Uyku apnede semptom ve bulgular Tablo 3 de özetlenmiştir. (31, 32).

Tablo 3: Uyku apnede semptom ve bulgular.

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

Tanı ve Risk Faktörleri

UİSB tanısında PSG altın standarttır (33). Ancak PSG maliyeti yüksek, zaman alıcı ve ulaşılması her zaman kolay olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle UİSB açısından risk grubunda olan hastalara yapılması önemlidir.

Klinik tanıyı değerlendirmek için anamnez detaylı alınmalıdır. Uyku apne için karakteristik olan üç major semptomun (horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali) varlığı tanıyı büyük ölçüde destekler (34). UİSB'ye yol açabilen risk faktörleri (anatomik sorunlar, obezite, hipotiroidi gibi) ve UAS'nin neden olduğu klinik durumlar (hipertansiyon, aritmiler gibi) fizik muayenede ele alınmalıdır (35-37). Hormonal nedenlerden (hipotiroidi, akromegali) kaynaklanan uyku apne için biyokimyasal testler unutulmamalıdır.

Gündüz uykululuğunu ve uyku kalitesini değerlendiren anketler de UİSB tanısını destekleyici özelliktedir. Gündüz uykululuğunun subjektif olarak değerlendirmesi için sıklıkla Epworth Uykululuk Skalası (EUS) kullanılır. EUS skoru >10 olması gündüz aşırı uyku hali olarak kabul edilir ve bu hastaların PSG ile değerlendirilmesi önerilir (38). Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir ve global skor>5 ise uyku kalitesi kötü olarak yorumlanır (39, 40). PUKİ'nin alt komponentleri ile subjektif uyku kalitesi, uyku süresi, uyku etkinliği, uykuya geçiş süresi, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz disfonksiyonları değerlendirilir.

Üst solunum yolunu daraltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler ve solunum kas güçsüzlüğü UİSB riskini arttırır. Obezite bu faktörlerin en önemlilerinden biridir (41). Diğer bir risk faktörü erkek cinsiyettir. Ancak kadın erkek farkı menopoz sonrası dönemde azalır (42). Üst solunum yollarında pasajı bozan anatomik patolojilerde de UİSB riski artar. UİSB için risk faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4: UİSB ile ilişkili risk faktörleri.

Erkek cinsiyet	Adenotonsiller hipertrofi
Obezite	**Nöromüsküler hastalıklar**
Hipotiroidi	Down sendromu
Ailesel yatkınlık	Kranyofasiyal anomaliler
Genetik yatkınlık	Nazal tıkanıklık nedenleri
Akromegali	Postmenapozal dönem

UİSB'nin klinik önemi

Çeşitli toplumlarda prevalansı %1–5 arasında bildirilen UİSB sık karşılaşılan bir klinik sorundur (43). UİSB komplikasyonları nedeni ile morbidite ve mortaliteyi arttırır. Uykuda tekrarlayan apnelerin yol açtığı alveolar hipoksemi pulmoner vazokonstriksiyona ve pulmoner basınç artışına neden olur. Bu süreç zamanla kor pulmonale ve solunum yetersizliği ile sonlanır (44, 45). Apnelerin neden olduğu negatif intratorasik basınç başta hipertansiyon olmak üzere kardiyovasküler (hipertansiyon, noktürnal aritmiler, koroner sendromlar, sol kalp yetersizliği ve bunlara bağlı gelişen noktüri) komplikasyonlara yol açar (34, 46). Özellikle uykunun REM döneminde ortaya çıkan kardiak aritmiler, pulmoner arter basınç değişiklikleri ve post-apneik hipoksemilerde kardiyak nedenli mortalitenin önemli nedenleridir. Vazokonstrüksiyon ve hipoksemi bazı serebrovasküler komplikasyonların oluşmasına da yol açar (47). Çalışmalar UA'da insülin direncinin arttığını ve bunun diyabet gelişimine yol açtığını göstermiştir (32, 48).

UİSB uyku kalitesini bozarak yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler (49). Nöropsikiyatrik sonuçları (gündüz aşırı uyku halinde kaynaklanan trafik ve iş kazaları, iş ve okulda başarısızlık ve kişilik değişiklikleri) toplumsal yaşamı olumsuz etkiler. Tüm bu nedenlerle UİSB'nin erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Tedavi

Farklı tedavi modaliteleri olsa da UA için önde gelen tedavi modalitesi CPAP'tır (Continuous Positive Airway Pressure). Hafif şiddette uyku apnesi olan hastalarda yaşam değişiklikleri ve uygun hastalarda ağız içi aygıt uygulanabilir. Hafif ve orta şiddette obstrüktif uyku apnesi olan seçilmiş vakalarda üst solunum yollarına yönelik cerrahi girişim uygulanabilir. Ancak ağız içi aygıt ve cerrahi uygulanamayan semptomatik hastalarda ve ağır şiddette UA'sı olan tüm hastalarda CPAP uygulanır. UA'nın şiddeti ne olursa olsun risk faktörlerine ve eşlik eden hastalara yönelik tedavi mutlaka uygulanmalıdır.

6.2.C. Nöromusküler hastalıklar ve uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

Nöromusküler hastalıklarda (Amiyotrofik lateral skleroz, polio, musküler distrofiler, miyotonik distrofiler, miyopatiler, Myasthenia Gravis) UİSB için en önemli etken solunum kas güçsüzlüğüdür (50). Kas güçsüzlüğü ön planda noktürnal hipoventilasyona ve oksijen desaturasyonuna neden olur. Başlangıçta uykuda görülen solunumsal problemler hastalık ilerledikçe gündüze yansır ve hiperkapnik ve/veya hipoksemik solunum yetmezliğine neden olur (14). Bu nedenle UİSB nöromusküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir (50). Nöromusküler hastalığın tipine ve ağırlık derecesine göre uykudaki solunumsal bozukluklar farklılıklar gösterebilir (52-61). Bazı olgularda santral apneler (santral sinir sistemi tutulumu gibi) veya obstruktif apneler (üst solunum yolu kas yorgunluğuna yol açan hastalıklar) ön plandayken bazı olgularda alveolar hipoventilasyon daha sıktır (52-61).

Nöromüsküler hastalıklarda UİSB'nin mekanizmaları (62)

1. REM ile ilişkili hipoventilasyon
2. Diyafram güçsüzlüğü ve inspiratuvar kas güçsüzlüğü
3. Artmış üst hava yolu rezistansı
4. Göğüs kafesi ve omurga deformiteleri (skolyoz, obezite)
5. Bozulmuş solunumsal kemosensitivite
6. Santral sinir sistemi tutulumudur.

Nöromüsküler hastalıklarda polisomnografi endikasyonları(50)

1-UİSB ile uyumlu yakınmaların olması (horlama, apne, kâbus görme, enürezis, gündüz aşırı uykululuk hali, uykunun sık bölünmesi, sabah uyanınca baş ağrısı, kişilik veya davranış bozuklukları, konsantrasyonda-algılamada-hafızada bozulma gibi).

2-Hastanın asemptomatik olmasına rağmen patolojik parametrelere sahip olması (FVC<%50, PImax<%80, $PaCO_2$>45mmHg veya açıklanamayan kor pulmonale varlığı gibi)

6.2.D. Okulofaringodistal miyopati ve uyku ile ilişkili solunumsal problemler

OFDM hastalarında disfaji kaynaklı aspirasyon pnömonisi ve solunum sıkıntısı oluşabileceğini öngören vaka bildirimi dışında solunumsal problemlerle ilgili veri son derecede kısıtlıdır (3). Ancak hastalığın tutulum yerleri dikkate alındığında OFDM'de UİSB'lerin sorun yaratabileceği düşünülmelidir.

Bulbar, masseter ve farinks kaslarının etkilenerek atrofiye uğraması üst hava yolunun yapısının bozulmasına yol açabilir. UİSB'nin oluşumunda özellikle üst hava yolu pasajının bozulması önemli bir nedendir. Diğer nöromuskuler hastalıklarda olduğu gibi bu hastalıkta da üst solunum yolu kaynaklı UİSB gelişebilir ve solunum yetmezliğine kadar gidebilir. Distal miyopatilerde diyafram etkilenebilmektedir (63). Distal miyopatiler içerisinde yer alan OFDM de diyafram disfonksiyonu nedeniyle solunumsal problemlere yol açabilir.

Çalışmamızda OFDM'nin neden olabileceği uyku ile ilişkili solunumsal problemleri araştırarak bu konudaki bilgi eksikliğini gidermeyi amaçlamaktayız.

7. HASTALAR VE METOD

7.1. HASTALAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nın Nöromüsküler Hastalıklar polikliniğinden takipli olan ve OFDM tanısı klinik öykü, fizik muayene, elektromiyografi (EMG), biyokimyasal testler yanında genetik testlerle de doğrulanmış 24 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi klinik olarak stabildi. Çalışma yerel etik kurul komitesi tarafından uygun bulundu ve çalışma öncesi her hastadan imzalı bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

1. Son bir ay içinde akciğer enfeksiyonu geçirenler
2. Son bir ay içinde yoğun bakım ünitesine yatış
3. Ciddi psikiyatrik hastalık
4. Solunum testlerini yapamayanlar
5. Uykuda polisomnografi çalışmasında dört saatten daha az uyuyanlar

7.2. METOD

Hastaların yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, solunum semptomları (nefes darlığı, hırıltı, öksürük, balgam, göğüs ağrısı), uyku semptomları (horlama, gündüz aşırı uyku hali, dinç kalkamama, sık uyanma, sabah baş ağrısı gibi), hastalık süreleri, ek hastalık varlığı ve üst solunum yolları cerrahi girişimi varlığı hasta takip formuna kaydedildi. VKİ Khosla ve Lowe'un formülü ile hesaplandı (64). VKİ≥25 kg/m^2 kilolu, VKİ≥30 kg/m^2 obesite olarak değerlendirildi. Hasta takip formu ekte sunulmuştur (Bkz. Ek 1).

<u>Solunum sistemi değerlendirmesi</u>

Spirometrik değerlendirme oturur pozisyonda ZAN® 740N cihazı ile yapıldı. ATS'nin spirometri kabul edilebilirlik kriterleri esas alındı (65). Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV_1), zorlu vital kapasite (FVC) ve FEV_1/FVC değerleri kaydedildi. FEV1/FVC>%70 ve FVC<%80 restriksiyon olarak değerlendirildi (66). FEV1/FVC<%70 obstruksiyon olarak kabul edildi (67). Hastaların diyafram

fonksiyonlarını değerlendirebilmek amacıyla MIC® cihazıyla otururken ve yatar pozisyonda FVC ölçüldü. Oturur ve yatar pozisyon FVC yüzde farkı (%FVC farkı) kaydedildi. %FVC farkı≥%20 diyafram disfonksiyonu olarak kabul edildi. Hastalardan gündüz şartlarında (saat 14:00-16:00 arası) ve PSG sonrası sabah uyandıktan sonraki yarım saat içinde arter kan gazı alındı. Arter kan gazı Radiometer® ABL 5 cihazı ile analiz edildi ve pH, parsiyel oksijen basıncı (PaO_2), parsiyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$), arteriyel oksijen satürasyonu (SaO_2 %), bikarbonat (HCO_3) ve standart baz açığı (SBE) kaydedildi. PaO_2<80 mmHg hipoksemi, $PaCO_2$>45 mmHg ise hiperkapni kabul edildi. PaO_2<60 mmHg ve/veya $PaCO_2$>45 mmHg solunum yetmezliği olarak kabul edildi. Zirve öksürük akımı (peak cough flow-PCF) için hastalar derin inspiryum sonrası PEFmetreye öksürtüldü. Bu işlem üç kez yapıldı ve en iyi değer alınarak kaydedildi. PCF<300L/dk zayıf öksürük gücü olarak kabul edildi (Normal PCF: 360-720L/dk). Hastaların ağız içi maksimum inspirasyon basıncı (PImax), ağız içi maksimum ekspirasyon basıncı (PEmax) ve burun çekme nazal inspiratuvar basıncı (SNIP) ölçümleri Micro Medical marka MicroRPM® ile yapıldı. PImax ve PEmax ölçümleri bir dakika arayla yapılan 3 ölçümden en iyisi alınarak kaydedildi. SNIP için en az 20 kez burun çekme hareketi yaptırıldı ve en iyi değer alındı. PImax, PEmax ve SNIP ölçümleri için <80 cmH_2O yetersiz solunum kas gücü kabul edildi.

Nokturnal değerlendirme

a) Uyku anketleri

Gündüz uykululuğunu değerlendirmek amacı ile Epworth Uykululuk Skalası (EUS) hastalar tarafından doldurulduru ve EUS toplam skoru >10 gündüz uykululuğu için sınır kabul edildi. Subjektif uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketi hastalar tarafından doldurulduru. PUKİ ile subjektif uyku kalitesi (PUKİ 1), uykuya geçiş süresi (PUKİ 2), uyku süresi (PUKİ 3), uyku etkinliği (PUKİ 4), uyku bozukluğu (PUKİ 5), uyku ilacı kullanımı (PUKİ 6), gündüz disfonksiyonu (PUKİ 7) değerlendirildi. PUKİ global skoru>5 ise uyku kalitesi kötü olarak değerlendirildi. EUS ve PUKİ anketleri ekte sunulmuştur (Bkz. Ek 2, 3).

b) Polisomnografik ölçümler

PSG ile elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), çene+bilateral tibiyal elektromiyogram (EMG) ve elektrokardiyogram (EKG) kaydedildi. Solunum eforu torakoabdominal 'piezoelektrik' kemerlerle ölçüldü. Hava akımı nazal kanül ile oksijen saturasyonu ise parmak oksimetresi ile ölçüldü. En az 4 saatlik uyku süresi olan kayıtlar değerlendirmeye alındı. Uyku evreleri 30 saniyelik epoklarla Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre değerlendirildi.

Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2007'nin çocuk ve erişkin kriterlerine göre skorlandı. Oniki yaş ve üzeri olanlar için erişkin kriterleri kullanıldı (19). Apne solunumun en az 10sn süreyle durması, hipopne hava akımında %50 azalmaya eşlik eden oksijen saturasyonunda %3'lük düşme ve/veya arousal gelişmesi olarak tanımlandı. PSG ile değerlendirilen parametreler;

- Uyku etkinliği, uyku evrelerinin dağılımı
- Obstruktif ve santral apne sayısı ve indeksi, hipopne sayısı ve indeksi
- Apne-hipopne indeksi (REM, non-REM ve total), Oksijen desaturasyon indeksi (REM, non-REM ve total)
- Ortalama saturasyon (REM, non-REM, total), minimum saturasyon, en uzun desaturasyon süresi
- Saturasyonun %90'nın altında geçtiği süre
- Arousal indeksi

Oniki yaş ve üzeri olanlarda AHİ≥5/saat uyku apne olarak kabul edildi. AHİ≥5-15/saat hafif, 16-30/saat orta, >30/saat ağır uyku apne olarak değerlendirildi (68). AHİ ≥5/saat ve eşlik eden gündüz aşırı uyku hali uyku apne sendromu olarak kabul edildi. Oniki yaş ve altındaki çocuklar için AHİ>1/saat uyku apne kabul edildi ve uyku apne şiddeti için 1-4/saat arası hafif, ≥5/saat orta şiddet olarak kullanıldı. Çalışmamızda ODİ <10/saat ve arousal indeksi <10/saat değerleri normal kabul edildi (69). Santral uyku apne, obstruktif uyku apne ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemi sendromu tanısı için AASM'nin kriterleri (ICSD-2) kullanıldı (19).

7.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizde ortalamalar, standart sapmalar ve yüzde değerler hesaplandı. Karşılaştırmalarda varyans analizi, ki-kare testi, Wilcoxon testi, Fisher's Exact Test, Mann-Whitney U testi kullanıldı ve Pearson ve Spearman ile korelasyon bakıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ kullanıldı.

8. BULGULAR

8.1. Hastaların özellikleri

Çalışmaya toplam 24 OFDM tanılı hasta katıldı (ortalama yaş 33,2±12,6; 7-60 yaş arası). Hastaların yedisi kadın (%29,2), 17'si erkek (%70,8) idi. İki hasta, çocuk yaş grubundaydı (7 ve 13 yaş). Hastalık süresi 81,5±86,1 (1-240) aydı. VKİ 20,8 ±4,7 kg/m^2 idi. Beş hasta (%20,8) obezdi (VKİ 28,2 kg/m^2). Onaltı (%66,6) hastada sigara içme öyküsü vardı ve bunların %87,5'i sigarayı bırakmıştı. Hastaların hiç biri solunumu ve uykuyu etkileyen ilaç kullanmıyordu. Bir hasta hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle gece BİPAP kullanıyordu. Yirmidört hastanın dördünde (%16,7) sadece oküler, altısında (%25) okulofaringeyal ve 14'ünde (%58,3) okulofaringodistal tutulum mevcuttu. Sadece okuler tutulumu olanlarda hastalık süresi daha kısaydı (p=0,015).

Solunumsal yakınma olarak sadece iki hastada (%8,3) öksürük, üç hastada (%12,5) nefes darlığı vardı. Hastaların 20'sinde (%83,3) uyku apnenin tipik yakınmalarından (horlama, tanıklı apne ve gündüz uykululuğu) en az biri vardı. Uyku ile ilişkili semptomlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Uyku ile ilişkili yakınmaların görülme sıklığı.

Semptom	Hasta sayısı	%
Tatminsiz uyku	**15**	**62,5**
Gündüz aşırı uyku hali	**13**	**54,2**
Unutkanlık	**13**	**54,2**
Horlama	**12**	**50**
Hareketli uyuma	7	29,2
Tanıklı apne	6	25
Sık uyanma	6	25
Sabah baş ağrısı	6	25
Noktüri	3	12,5
Uykuda boğulma	2	8,3

8.2.Solunum fonksiyon testleri

Ortalama PaO_2 87,7±11,9 mmHg, $PaCO_2$ 44,1±7,6 mmHg saptandı. Gündüz alınan arter kan gazına göre hastaların altısında (%25) hipoksemi (62-79 mmHg arasında), dokuzunda (%37,5) hiperkapni (46-66 mmHg; üç hastada $PaCO_2 \geq 50$mmHg)

vardı. Hastalık süresi uzadıkça $PaCO_2$, asit-baz açığı ve HCO_3 artmakta, SaO_2 azalmaktaydı (sırasıyla r=0,739-p<0,001, r=0,649-p=0,001, r=0,735-p<0,001 ve r=-,517-p=0,01). Gündüz hiperkapnisi olmayan (gündüz $PaCO_2$=39-44 mmHg arasında) 15 hastanın sekizinde uyanır uyanmaz alınan arter kan gazında hiperkapni saptandı ($PaCO_2$=48-54 mmHg arasında ve hepsinde $PaCO_2$'deki artış ≥5mmHg idi). Sabaha ait $PaCO_2$ ve gündüze ait HCO_3 değerleriyle nokturnal SpO_2 değeri arasında negatif korrelasyon vardı (sırasıyla r=-0,417, p=0,042 ve r=-0,565, p=0,004). Hiperkapnik solunum yetmezliği olan dokuz hastada uyku ile ilişkili yakınlamalar diğer hastalarla benzer sıklıktaydı. Hiperkapnik solunum yetmezliği olan dokuz hastanın sekizinde distal tutulum mevcuttu (p=0,003). Distal tutulumu olan hastalarda gündüz hipoksemi de sıktı (%35,7; p=0,03).

Ortalama FVC %77,1±18,85, ortalama FEV1 %81,5±18,9 bulundu. Distal tutulumu olan hastalarda FVC olmayan hastalara göre anlamlı olarak düşüktü (sırası ile %68 ve %89,9; p=0,003). Oniki hastada (%50) restriktif patern saptandı ancak bunların dördünde FVC<%60 idi. Restriktif paterne sahip hastalarda hastalık süresi daha uzun, %FVC farkı daha fazla, AHİ ve ODİ daha yüksek ve satürasyonun %90'nın altında geçtiği uyku süresi daha fazlaydı (sırası ile p<0,001/hastalık süresi için, p=0,004/%FVC farkı için, p<0,001/AHİ için, p<0,001/ODİ için ve p=0,04/uykuda SpO_2<%90 geçen süre için). FVC ve FEV1 ile PCF ve SNIP arasında korelasyon yokken PImax ve PEmax arasında zayıf korelasyon vardı (sırası ile r=0,504/p=0,03 ve r=0,486/p=0,042). FVC ve FEV_1 ile kuvvetli korelasyon gösteren parametreler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: FVC ve FEV1'in çeşitli parametrelerle korelasyonları.

	FVC (r / p)	FEV1 (r / p)
Yaş	-0,532/0,007	-0,599/0,002
Hastalık süresi	-0,741/<0,001	-0,710/<0,001
$PaCO_2$	-0,723/<0,001	-0,696/<0,001
AHİ	-0,688/<0,001	-0,703/<0,001
ODİ	-0,755/<0,001	-0,776/<0,001

Ortalama SpO_2	0,747/<0,001	0,685/<0,001
Uykuda minimum SpO_2	0,603/0,002	0,645/0,001
Uykuda SpO_2<%90	-0,644/0,001	-0,688/<0,001

Solunum fonksiyon testi normal olan hastaların (FVC≥%80) hepsinde uyku apne için tipik olan üç semptomdan en az biri vardı. Bu hastaların birinde gündüz hiperkapnisi ($PaCO_2$=46mmHg), altısında inspiratuar kas güçsüzlüğü, üçünde uyku apne (AHİ 3.2-8.1/saat) ve yedisinde nocturnal hipoksemi/hipoventilasyon sendromu saptandı.

Ortalama peak-cough flow (PCF) değeri 353,1±112,8 L/dk bulundu. Distal tutulumu olan hastalarda PCF 306,8±78,3 L/dk idi (p=0,022). Altı hastada PCF<300 L/dk idi ve bunların hepsinde de distal tutulum vardı. Yine PCF ile hastalık süresi ara sında güçlü negatif korelasyon saptandı (r=-0,612, p=0,001). Yaş ve $PaCO_2$ arttıkça PCF azalmaktaydı (sırasıyla r=-0,691, p<0,001 ve r=-0,639 p:0,001). PCF ile PImax ve PEmax arasında da güçlü pozitif korelasyon mevcuttu (sırasıyla r=0,755 p<0,001 ve r=0,776 p<0,001).

Hastaların ortalama PImax=69,3±28,3 cmH_2O, PEmax=75,3±33,7 cmH_2O ve SNIP=72,7±14,8 cmH_2O olarak hesaplandı. Onyedi hastada (%70,8) PImax, 14 hastada (%58,3) PEmax ve 15 hastada da (%62,5) SNIP değerleri <80 cmH_2O idi. Ağız içi basınç ölçümleri ve SNIP ölçümleri distal tutulum olan hastalarda anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 7). PImax, PEmax ve SNIP ile korelasyon gösteren parametreler Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Ortalama PImax, PEmax ve SNIP ölçüm değerleri.

	Okuler ve okulofaringeyal tutulumlu hastalar (n=10)	Okulofaringodistal tutulumlu hastalar (n=14)	P
PImax (%)	85,8±25,4	57,5±24,8	0,009
PEmax (%)	92,5±26,8	63,1±33,5	0,021
SNIP (%)	81,8±15,5	66,2±10,7	0,023

Tablo 8: PImax, PEmax ve SNIP ile korelasyon gösteren parametreler.

	Parametreler	r	P
PImax	Hastalık süresi	-0,633	0,001
	Yaş	-0,686	<0,001
	PaO_2	0,476	0,019
	$PaCO_2$	-0,698	<0,001
PEmax	Hastalık süresi	-0,562	0,004
	Yaş	-0,678	<0,001
	PaO_2	0,528	0,008
	$PaCO_2$	-0,723	<0,001
SNIP	Hastalık süresi	-0,430	0,046
	Yaş	-0,585	0,004
	$PaCO_2$	-0,573	0,005

Oturur ve yatarken ölçülen FVC % farkı ortalaması %10,9±11,2 (0-46,2 arasında); on hastada ≥%10 ve bunların ikisinde ≥%20) saptandı. % FVC farkı ile hastalık süresi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (r=0,418, p=0,042). %FVC farkı ile uyanır uyanmaz ölçülen PaO_2 (r=-0,413, p=0,046) ve gündüz PaO_2 (r=-,454, p=0,026) değerleri arasında negatif korelasyon saptanırken $PaCO_2$ ile korelasyon saptanmadı. Yine FVC (r=-,418, p=0,042) ve FEV_1 (r=-,514, p=0,01) değerleri ile %FVC farkı arasında negatif yönde güçlü korelasyon vardı. PImax (r=-,555, p=0,005), PEmax (r=-,575, p=0,003), SNIP (r=-,568, p=0,006) ve PCF ölçümleri (r=-,579, p=0,003) ile %FVC farkı arasında güçlü negatif korelasyon mevcuttu.

8.3.Anket sonuçları

Hastaların ortalama EUS skoru= 2,5 (0-8) ve ortalama PUKİ skoru 2 (0-6) bulundu. Sadece bir hastada uyku kalitesi kötü (PUKİ global>5) idi. AHİ≥10 olan

hastalar için EUS ve gündüz disfonksiyonu (PUKİ-7) anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,004 ve p=0,024). EUS ile hastalık süresi, yaş, uyku semptomları, ek hastalık varlığı arasında ilişki saptanmadı. EUS'yi etkileyen parametreler artmış %FVC farkı ve REM dönemindeki ortalama SpO_2 düşüklüğüydü (sırasıyla r=0,516, p=0,01 ve r=-0,522, p=0,009).

Toplam PUKİ skorunu etkileyen parametreler %FVC farkı, gündüz HCO_3 değeri ve uyku semptomlarının varlığıydı. Sigara paket-yıl değeri arttıkça PUKİ'nin azaldığı saptandı (r=-0,693, p=0,003). Diğer parametreler ile PUKİ skoru arasında ilişki saptanmadı. PUKİ'nin alt komponentlerini etkileyen parametreler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. PUKİ'nin alt komponentlerini etkileyen parametreler.

Tablo 9		r	P
PUKİ 1 (subjektif uyku kalitesi)	Sigara paket-yıl %FVC farkı HCO_3 EUS	-0,693 0,457 0,448 0,413	0,003 0,025 0,028 0,045
PUKİ 2 (uykuya geçiş süresi)	%FVC farkı EUS	0,434 0,660	0,034 <0,001
PUKİ 3 (uyku süresi)	Aİ Non-REM Aİ EUS	-0,420 -0,469 0,539	0,041 0,021 0,007
PUKİ 4 (uyku etkinliği)	Aİ Non-REM Aİ EUS	-0,420 -0,469 0,539	0,041 0,021 0,007
PUKİ 5 (uyku bozukluğu)	Sigara paket-yıl AHİ Uykuda ortalama SpO_2 AHİ non-REM Minimum SpO_2 non-REM %FVC	0,578 0,472 -0,426 0,557 -0,639 -0,410	0,019 0,02 0,038 0,005 0,001 0,046

PUKİ 7 (gündüz disfonksiyonu)	VKİ	0,479	0,018
	Yaş	0,458	0,024
	Hastalık süresi	0,423	0,04
	AHİ	0,414	0,044
	Uykuda minimum SpO_2	-0,437	0,033
	Uykuda ortalama SpO_2	-0,493	0,014
	Uykuda SpO_2<%90	0,484	0,016
	Uyanınca PaO_2	-0,480	0,018
	Uyanınca $PaCO_2$	0,486	0,016
	PaO_2	-0,480	0,018
	$PaCO_2$	0,458	0,024
	%FVC	-0,480	0,018
	Otururken FVC	-0,457	0,025
	Yatarken FVC	-0,479	0,018
	%FVC farkı	0,479	0,018
	PCF	-0,480	0,018
	PImax	-0,414	0,044
	PEmax	-0,458	0,024
	EUS	0,500	0,013

*Hiçbir hasta uyku ilacı kullanmadığı için PUKİ 6 tabloya alınmadı.

8.4.Polisomnografi sonuçları

Ortalama uyku etkinliği %84,66±11,8 (53,7-97,4), ortalama yüzeyel uyku (S1+S2) %58,3±12,3, ortalama derin uyku (S3) %29,2±10,1, ortalama REM %12,5±5,8 bulundu. Yüzeyel ve derin uykunun arttığı ve REM uykusunun azaldığı görüldü. Hastalarda ortalama AHİ 7,17±6,16/saat (0-21,9) ve ortalama ODİ 8,47±9,08/saat (0-33,1) olarak hesaplandı. Uyku apnesi (AHİ≥5/saat) olan 13 (%54,2) hasta saptandı (3,2/çocuk hasta-21,9) ve bunların sekizinde uyku apne sendromu mevcuttu (AHİ≥5/saat + gündüz aşırı uyku hali). Hastaların yedisinde (%29,2) AHİ≥10/saat iken sadece ikisinde AHİ≥15/saat'di. Uyku apnesi olan hastalarda unutkanlık daha sık (p=0,041), hastalık süresi daha uzun (p=0,013) ve akciğer fonksiyonları daha kötü (oturur pozisyonda FVC için p=0,009, yatar pozisyonda FVC için p=0,05, PCF için p=0,003, PImax için p=0,03, PEmax için p=0,011, SNIP için p=0,013) iken oturur-yatar %FVC farkı (p=0,009) ve yaş (p=0,016) daha yüksek idi. AHİ ve ODİ ile korelasyonu olan parametreler Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: AHİ ve ODİ ile korelasyon gösteren parametreler

AHİ			**ODİ**		
Parametreler	r	p	Parametreler	r	p
Hastalık süresi	0,577	0,003	Hastalık süresi	0,565	0,004
$PaCO_2$	0,431	0,035	SaO_2	-0,552	0,005
%FVC	-0,688	<0,001	$PaCO_2$	0,550	0,005
%FEV1	-0,703	<0,001	%FVC	-0,755	<0,001
%FVC farkı	0,571	0,004	%FVC farkı	0,554	0,005
PCF	-0,668	<0,001	PCF	-0,545	0,006
PImax	-0,561	0,004	PImax	-0,564	0,004
PEmax	-0,600	0,002	PEmax	-0,547	0,006
SNIP	-0,643	0,001	SNIP	-0,623	0,002

Ortalama apne indeksi 3,7±4,3/saat ve ortalama hipopne indeksi 3,4±3,4/saat idi. Apnelerin çoğu obstrüktif tipteydi (ortalama obstrüktif apne sayısı 22 ve obstrüktif apne indeksi 3,1/saat iken ortalama santral apne sayısı 4,6 ve santral apne indeksi 0,6/saat). Uyku apnesi olan onüç hastanın hepsinde obstruktif uyku apne vardı. Apne ve hipopneler uykunun REM döneminde daha fazlaydı (Tablo 11). Distal tutulumu olanlarda da apne ve hipopneler daha fazlaydı (Tablo 11).

Tablo 11- Aİ, Hİ ve AHİ ile uyku evrelerinin ve tutulumun ilişkisi.

	REM	Non-REM	P	Distal tutulum(+)	Distal tutulum(-)	P
Aİ	10,26	2,58	<0,001	4,66	2,5	>0,05
Hİ	7,51	2,83	<0,001	4,86	1,36	0,008
AHİ	17,78	5,42	<0,001	9,52	3,88	0,019

Apne ve hipopne indekslerinin korelasyon gösterdiği parametreler Tablo 12'de gösterilmiştir (PUKİ verileri hariç).

Tablo 12: Apne ve hipopne indeksleri ile korelasyon gösteren parametreler

Tablo 12	Parametreler	r	P
Apne indeksi	%FVC farkı	0,469	0,021
	PCF	-0,425	0,039
	SNIP	-0,490	0,021
Hipopne indeksi	Hastalık süresi	0,731	<0,001
	%FVC farkı	0,492	0,015
	FVC	-0,783	<0,001
	FEV1	-0,729	<0,001
	PCF	-0,607	0,002
	PImax	-0,609	0,002
	PEmax	-0,589	0,002
	SNIP	-0,582	0,004
Obstrüktif apne indeksi	%FVC farkı	0,534	0,007
	PCF	-0,507	0,011
	PImax	-0,424	0,039
	PEmax	-0,428	0,037
	SNIP	-0,557	0,007

AASM 2007 kriterlerine göre 17 hastada (%70,8) nokturnal hipoksemi/hipoventilasyon sendromu vardı. Hastaların 10'unda AHİ≥5/saat idi. Onyedi hastada ortalama AHİ (7,3/saat) diğer hastalarınki (6,8/saat) ile benzerdi. FVC (%72 ve %89, p=0,042), PImax (61,3 cmH_2O ve 88,7 cmH_2O, p=0,03), PEmax (65,2 cmH_2O ve 99,8 cmH_2O,p=0,021) ve SNIP (64 cmH_2O ve 90 cmH_2O, p=0,024) değerleri daha düşük %FVC farkı (%12,2 ve %6, p=0,002) daha yüksekti. Hastaların üçünde (%12.5) gündüz ve sabah $PaCO_2$ farkı ≥10mmHg idi.

Ortalama saturasyon REM ve non-REM uykuda benzerdi. Oksijen desaturasyon indeksi REM uykusunda daha yüksek bulundu (REM-ODİ:19,32/saat, non-REM ODİ:6,6/saat, p=0,042) (Tablo 13). Nokturnal oksijenizasyon parametreleri distal tutulumu olan hastalarda daha kötüydü (Tablo 14).

Tablo 13: Nokturnal oksijenizasyon parametreleri.

	Minimum	Maksimum	Ortalama	SD
SpO_2-REM (%)	88,00	98,00	94,2	3,29
SpO_2-nonREM (%)	88,00	98,00	96,12	2,45
SpO_2-total (%)	91,00	98,00	96,33	1,85
ODİ-REM (/saat)	,00	51,90	19,32	16,41
ODİ-nonREM (/saat)	,00	30,00	6,6	7,86
ODİ-total (/saat)	,00	33,1	8,476	9,08
Minimum SpO_2-REM (%)	64,00	97,00	85,25	8,74
Minimum SpO_2-nonREM (%)	75,00	97,00	87,37	6,78
% SpO_2<%90	,00	51,00	4,31	11,69

Tablo 14: Tutulum yaygınlığına göre nokturnal oksijenizasyon parametreleri.

	Okuler ve okulofaringeyal tutulum(+)	Okulofaringodistal tutulum(-)	P
SpO2 (%)	97,4	95,6	0,016
Minimum SpO2 (%)	87,6	79,6	0,014
SpO2-REM (%)	97	92,2	<0,001
SpO2-nonREM (%)	97,3	95,3	0,049
Minimum SpO2-REM (%)	91,3	80,9	0,003
% SpO2<%90	0,07	7,3	0,001
ODİ (/saat)	2,92	12,43	0,002

Hastaların arousal indeks ortalaması 14,3±11,3/saat (1-51) idi. Onaltı hastada (%66,7) arousal indeksi yüksek saptandı (≥10/saat). Arousal indeks ile demografik bulgular, tutulum alanı yaygınlığı, hastalık süresi, solunumsal ve uyku ile ilgili parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Çalışma sonuçları doğrultusunda gündüz hiperkapnisi ($PaCO_2$≥50mmHg) ve/veya nokturnal hipoksemi/hipoventilasyon sendromu olan 16 hastaya nokturnal BİPAP tedavisi planlandı.

9. TARTIŞMA VE SONUÇ

Nöromusküler hastalıkların birçoğunda hastalığının tipine ve şiddetine bağlı olarak değişen düzeylerde solunum kas güçsüzlüğü gelişir (14, 53, 55, 57, 58). Solunum kas güçsüzlüğü önce uykuda apne, hipopne, hipoksemi ve hipoventilasyon gibi solunumsal problemlere neden olur (14, 50-60, 62, 70-72). Zaman içerisinde bu problemler gündüze yansıyarak hiperkapnik solunum yetersizliği ile sonlanır (50, 60, 62). Bu nedenle nöromusküler hastalıklarda uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (UİSB) morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir (14, 50, 53, 55-59, 62, 70, 71).

Uyku ile ilişkili solunumsal problemler nöromusküler hastalıkların birçoğunda araştırılmıştır (51-60, 62, 63, 70-77). Nadir görülen nöromusküler hastalıklardan OFDM'de ise uykudaki solunumsal problemler ve bunları öngörebilecek parametreler hakkında literatür bilgisi yoktur. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır ve sonuçları literatürdeki eksikliği gidermek açısından önemlidir.

Nöromusküler hastalığın tipine ve ağırlık derecesine göre uykudaki solunumsal bozukluklar farklılıklar gösterebilir. Genel olarak en sık görülen UİSB inspiratuar solunum kas güçsüzlüğünden kaynaklanan nokturnal hipoventilasyondur (14, 51-53, 64, 65, 73, 74). Bazı hastalarda üst solunum yolu kas tutulumu, karaniyo-fasiyel anomaliler, obesite ve göğüs kafesi-omurga deformiteleri gibi ek risk faktörlerinin de varlığı nedeniyle obstruktif apneler ön plandadır (14, 41, 58, 78-80). Belli hastalıklarda ise santral apneler ön plana çıkabilir (50-52). Çalışmamızda en sık saptanan UİSB'ler literatürle uyumlu olarak nokturnal hipoventilasyon (%70,8) ve obstruktif uyku apne (%54,2) idi. Obstruktif uyku apne tanısı alanların % 61,5'inde obstruktif uyku apne sendromu (tüm hastalar arasında %33,3) vardı. Klinik olarak anlamlı kabul edilen AHİ değeri≥10/saat alındığında da hastaların üçte birinde (%29,2) uyku apne vardı. Genel populasyonda obstruktif uyku apnenin %15–27 ve obstruktif uyku apne sendromunun %1–5 olduğu dikkate alınırsa çalışmamızdaki prevelanslar oldukça yüksektir (18, 21, 23-26, 30, 81).

Nöromusküler hastalıkların büyük bir kısmında obstruktif apneler ve hipopneler santral apnelere göre daha sıktır (50, 82, 83). Çalışmamızda da obstruktif apneler ve hipopneler santral apnelerden daha fazlaydı. İnspiratuar solunum kas tutulumu yanında OFDM'de sık bildirilen fasiyel ve bulber kas tutulumunun da obstruktif apne ve hipopnelere katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Diğer birçok çalışmada olduğu gibi

bizim çalışmamızda da apneler, hipopneler ve nokturnal desaturasyonlar uykunun REM döneminde daha da belirginleşiyordu (60, 61, 75-77, 83).

Nöromusküler hastalıklarda inspiratuar solunum kas güçsüzlüğü dışında göğüs kafesi-omurga deformiteleri, kraniyofasiyel anormallikler, üst solunum yolu kas tutulumu ve obezite gibi ek faktörlerin varlığı da UİSB'leri etkilemektedir (41, 58, 60, 63, 80). Çalışmamızda değerlendirilmemiş olmakla birlikte OFDM'de sık bildirilen üst solunum yolu kas tutulumunun AHİ için bir risk yarattığını düşünebiliriz. Bunun dışında AHİ'yi etkiliyecek düzeyde anlamlı ek risk faktörleri yoktu.

Nöromüsküler hastalıklarda diyafram etkilendiğinde nokturnal hipoventilasyon ve hipoksemi ön plana çıkar (52-57, 59, 61, 63, 72). Çalışmamızda diyaframa yönelik oturur-yatar %FVC farkının hastaların %41,7'sinde %10 ve üzeri olması OFMD'de diyaframın sıklıkla etkilendiğini göstermiştir. Gündüz hiperkapnisi olmayan hastaların en az yarısında (%53,3) nokturnal hipoventilasyon nedeniyle uykuda hiperkapni gelişmesi de bu düşünceyi desteklemektedir. %FVC farkı ile PaO_2 arasındaki ilişkinin $PaCO_2$ için saptanamamasını gündüz hiperkapnisine neden olacak düzeydeki diyafram kas güçsüzlüğünün (%FVC farkı>%20) sadece iki hastada mevcut olması ile açıklayabiliriz.

Uykudaki solunumsal problemler tedavi edilmezse zaman içerisinde solunum yetersizliği ile sonlanır (44, 45). Çalışmamızda hastaların % 37,5'inde hiperkapnik solunum yetmezliği vardı ve sadece bir hasta bu nedenle BiPAP kullanıyordu. Hastaların %25'inde gündüz hipoksemisi vardı ancak hiçbir hastada hipoksemik solunum yetersizliği tanısı koyduracak düzeyde değildi.

Nöromusküler hastalıkta uyku etkinliği azalır, yüzeyel uyku artar ve REM uykusu azalır (14, 51, 52, 59, 71). Çalışmamızda uyku etkinliği korunmuştu ancak literatürle uyumlu olarak yüzeyel uyku artmış ve REM azalmıştı.

Uyku ile ilişkili semptomlar UİSB'yi değerlendirmede önemlidir (31, 34). Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali obstruktif uyku apne tanısı için oldukça değerlidir (31, 34, 41, 42). Ancak nöromusküler hastalıklarda uyku semptomları her zaman tipik ve belirgin olmayabilir (14, 50, 53, 55-59, 70, 71). Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında (%83,3) OUA için tipik olan üç semptomdan en az biri vardı. Nokturnal hipoventilasyon ve hiperkapnik solunum yetersizliği sık olmasına rağmen hastaların yalnızca dörtte birinde sabah baş ağrısı vardı.

Nöromusküler hastalıklarda (özellikle myotonik distrofide) gündüz aşırı uyku

hali yakınması sıktır (60, 70). Gündüz aşırı uyku halini değerlendirmek için sıklıkla Epworth uykululuk skalası kullanılır. EUS skoru>10 saptanması gündüz aşırı uykululuğu olarak kabul edilir. Bizim çalışmamızda da gündüz aşırı uyku hali yakınması sıktı (%54,2). Ancak hiçbir hastada EUS skoru >10 saptanmadı. EUS skoru ile nokturnal parametreler arasında korelasyon saptanmadı.

NMH'de uyku kalitesi genellikle kötüdür (57, 72). Çalışmamızda uykuyla ilişkili semptomların ve uykudaki solunumsal bozuklukların sıklığına rağmen sadece bir hastada (%4,2) uyku kalitesi kötüydü. Yüksek AHİ değerine sahip hastalarda bile PUKİ global skoru düşüktü. Çalışmamızda PUKİ uykudaki solunumsal problemleri öngörememiştir. Hastaların %66,7'sinde arousal indeksi yüksekti. Bu sonuç uyku kalitesinin kötü olduğunu ama hastaların bunu subjektif olarak fark edemediğini düşündürdü.

Nöromüsküler hastalıklarda polisomnografik inceleme rutin değildir. UİSB ile uyumlu yakınma varsa veya akciğer fonksiyonları etkilenmişse (FVC<%50, PImax<%80 veya $PaCO_2$>45mmHg) polisomnografi önerilmektedir (50). Ancak nöromusküler hastalıklarla ilgili çalışmaların büyük bir kısmında akciğer fonksiyonları (spirometre, ağız içi basınçları ve arter kan gazları) ile UİSB arasındaki ilişki genellikle zayıftır (14, 50, 56-58). Bu nedenle bu hastalarda polisomnografinin rutin olması gerektiğini savunanlar vardır (60, 84). Bizim çalışmamızda akciğer fonksiyonları ile nokturnal parametreler arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Hastalarımızın yarısında restriktif patern vardı ve bunlarda nokturnal parametreler (AHİ, ODİ ve satürasyonun %90'nın altında geçtiği uyku süresi) daha kötüydü.

Çalışmamızda FVC ile nokturnal parametreler, $PaCO_2$, %FVC farkı, ağız içi basınçları, SNIP ve hastalık süresi arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Bu nedenle hem nokturnal problemlerin hem de ulaşılabilirliği ve yapılabilirliği nispeten daha zor olan solunum kas gücü değerlendirilmesi için FVC ölçümünün rutin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Hastalık süresinin uzun olması ve bununla ilişkili veya ilişkisiz olarak kas tutulumunun yaygın olması nöromusküler hastalıklarda uykudaki solunumsal problemleri etkilemektedir (58, 60, 62, 85). Çalışmamızda hastaların yarısından fazlasında (%58,3) yaygın tutulum (okulofaringodistal tutulum) mevcuttu ve bunların hepsinde hastalık süresi de uzundu (p=0,005). Hastalık süresi uzun olan ve dolayısı ile okulofaringodistal tutulumu gelişenlerde hem gündüze ait akciğer fonksiyonları hem de

nokturnal parametreler anlamlı olarak daha kötüydü. Bu nedenle distal tutulumu olan hastalarda akciğer fonksiyonları yanında polisomnografik incelemenin de rutin olması gerektiğini düşünüyoruz.

Nöromusküler hastalıklarda ağız içi basınç ölçümleri (PImax ve PEmax) yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir (86, 87). Bu nedenle SNIP ölçümü solunum kas gücünü belirlemede daha güvenilirdir. Bu testle solunum kas fonksiyonu global değerlendirilmektedir. Çalışmamızda inspiratuar ve ekspiratuar kas gücü ve SNIP ölçümleri genel olarak düşüktü. Hastaların büyük çoğunluğunda (%70,8) PImax, yarısından fazlasında PEmax (%58,3) ve SNIP (%62,5) ölçümleri %80'in altındaydı. OFD tutulumu olanlarda bu ölçümler daha da düşüktü (sırası ile p değerleri; 0,009/PImax için, 0,021/PEmax için, 0,023/SNIP için).

Nöromusküler hastalıklarda ekspiratuar kas tutulumu nedeniyle öksürük gücü azalır, solunum yolu enfeksiyonları sıklaşır, sekresyon atılamadığı için atelektaziler ve hipoksemi gelişir (55, 60). Bazı hastalarda ekspiratuar kas gücü korunurken bazı hastalarda belirgin olarak azalır. Bu nedenle ekspiratuar kas gücü değerlendirmesi önemlidir. Bu amaçla kullanılan PEmax ölçümü her merkezde yapılamamaktadır ve hasta kooperasyonu gerektirdiği için sonuçlar güvenilir değildir. Ancak PEF-metre denilen basit ve kolay ulaşılabilir bir aletle PCF ölçümü yapılarak öksürük gücü değerlendirilebilir. Çalışmamızda hastaların çoğunda PCF ölçümleri normal sınırın altındaydı ve dörtte birinde öksürük gücü zayıftı (PCF<300 L/dk). Hastalık süresi uzadıkça ve dolayısı ile distal tutulum gelişince PCF belirgin olarak düşüyordu. PCF ile PEmax arasında saptanan kuvvetli negatif korelasyon nedeniyle poliklinik şartlarında PCF ölçümünün rutin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

NMH'de hipoventilasyondan kaynaklanan semptom (sabah başağrısı, gündüz aşırı uyku hali gibi) ile birlikte gündüz hiperkapni ($PaCO_2$>45mmHg), nokturnal hipoksemi veya progresif nöromusküler hastalığı bulunanlarda akciğer fonksiyonlarında belirgin kısıtlanma (PImax ve FVC için) olması durumunda nokturnal noninvaziv mekanik ventilasyon uygulaması başlanmalıdır (88). Çalışmamızda hastalardan biri daha önce saptanan hiperkapnik solunum yetersizliği nedeniyle gece BiPAP kullanıyordu. Çalışma sonuçları doğrultusunda gündüz hiperkapnisi ($PaCO_2 \geq 50$mmHg) ve/veya nokturnal hipoksemi/hipoventilasyon sendromu olan toplam 16 hastaya (%66,7) BİPAP tedavisi planlandı.

Çalışmamızda nokturnal hipoventilasyon tanısına yönelik sürekli CO_2

monitörizasyonu yapılmaması bir eksiklik olarak düşünülebilir. Ancak end-tidal CO_2 monitörizasyonu pediyatrik yaş grubunda değerlidir. Ayrıca Amerikan Uyku Akademisi nokturnal hipoventilasyon için gece boyu CO_2 monitörizasyonunu rutin olarak önermemektedir (68).

Sonuç olarak çalışmamız OFDM hastalarında uyku ile ilişkili solunumsal problemlerin sık olduğunu, gündüze ait akciğer fonksiyonlarının bu problemleri öngörebileceğini göstermiştir. Hastalık süresi uzadıkça ve kas tutulumunun yaygınlığı arttıkça hem akciğer fonksiyonları bozulmakta hem de uykudaki problemler artmaktadır. Bu nedenle OFDM hastalarında akciğer fonksiyonları rutin olarak değerlendirilmelidir ve sonuçlar doğrultusunda polisomnografik incelemenin gerekip gerekmediği belirlenmelidir. Okulofaringodistal tutulumu olanlarda ise polisomnografi de rutin yapılmalıdır.

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

1. OFDM hastalarımızda en sık görülen uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar nokturnal hipoventilasyon (%70,8) ve obstrüktif uyku-apne (%54,2) idi.
2. Uykudaki solunumsal problemler REM uykusunda daha yoğundu.
3. Hastalık süresi uzun olanlarda ve dolayısı ile okulofaringodistal tutulumu olanlarda uyku ile ilişkili solunumsal problemler daha şiddetliydi.
4. Gündüz aşırı uyku halini ve uyku kalitesini değerlendiren EUS ve PUKİ anketleri uykudaki solunumsal problemleri öngörmede yetersizdi.
5. Gündüze ait akciğer fonksiyonları değerlendirmesinde hiperkapni (%37,5) ve hipoksemi (%25) sıktı. İnspiratuar ve ekspiratuar kas gücü ölçümleri düşüktü. Öksürük gücü genel olarak azalmıştı.
6. Hastaların önemli bir kısmında (%41,7) diyafram disfonksiyonu (%FVC farkı>%10) vardı.
7. Gündüze ait akciğer fonksiyonları (FVC, PCF, PImax, PEmax, SNIP, %FVC farkı) ile birçok nokturnal parametre arasında kuvvetli korelasyon vardı.
8. Hastalık süresi uzun olanlarda ve okulofaringodistal tutulumu olanlarda akciğer fonksiyonları daha kötüydü.
9. Hastaların çoğuna (%66,7) UİSB nedeniyle nokturnal BiPAP planlandı.

10. KAYNAKLAR

1. Satoyoshi E, Kinoshita M. Okulopharyngodistal myopathy. Arch Neurol 1977; 34: 89-92.
2. Satoyoshi E, Kinoshita M, Suzuki Y, Kawasaki K. Oculopharyngodistal myopathy—study of 4 families. Rinsho Shinkeigaku 1977; 17: 17-24.
3. Yagihara M, Fukuda T, Miyabe M, Watanabe M, Toyooka H. Anesthetic management of a patient with oculopharyngodistal-myopathy. Masui 2003; 52: 151-153.
4. Amato AA, Jackson CE, Ridings LW, Barohn RJ. Childhood-onset oculopharyngodistal myopathy with chronic intestinal pseudo-obstruction. Muscle Nerve 1995; 18: 842-847.
5. Jaspar HH, Bastiaensen LA, ter Laak HJ, Joosten EM, Horstink MW, Stadhouders AM. Oculopharyngodistal myopathy with early onset and neurogenic features. Clin Neurol Neurosurg 1977; 80:272-282.
6. Van der Sluijs BM, ter Laak HJ, Scheffer H, Van der Maarel SM, Van Engelen BG. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy: a distinct phenotypical, histological, and genetic entity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75:1499-1501.
7. Satoyoshi E. Distal myopathy. Tohoku J Exp Med 1990; 161: 1-19.
8. Uyama E, Uchino M, Chateau D, Tomé FM. Autosomal recessive oculopharyngodistal myopathy in light of distal myopathy with rimmed vacuoles and oculopharyngeal muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 1998; 8: 119-125.
9. Uchino M; Uyama E. Oculopharyngodistal myopathy. Ryoikibetsu shokogun shirizu 2001; 36: 457-461.
10. Minami N, Ikezoe K, Kuroda H, Nakabayashi H, Satoyoshi E, Nonaka I. Oculopharyngodistal myopathy is genetically heterogeneous and most cases are distinct from oculopharyngeal muscular dystrophy. Neuromuscul Disord 2001; 11: 699-702.

11. Witoonpanich R, Phankhian S, Sura T, Lertrit P, Phudhichareonrat S. Oculopharyngodistal myopathy in a Thai family. J Med Assoc Thai 2004; 87: 1518-1521.
12. Lu H, Luan X, Yuan Y, Dong M, Sun W, Yan C. The clinical and myopathological features of oculopharyngodistal myopathy in a Chinese family. Neuropathology 2008; 28: 599-603.
13. Durmuş H, Laval S, Deymeer F, Parman Y, Kıyan E, Memiş U, Gökyiğit M, Ertekin C,Kuloglu Pazarcı N, Ercan İ, Lochmuller H, Oflazer P. Klinik ve genetik olarak özgün bir miyopati: Okülofaringodistal miyopati (40 hastanın değerlendirilmesi). Turk Norol Derg 2009; 15: 32.
14. Barbe F, Quera-Salva MA, McCann C, Gajdos P,Raphael JC, de Lattre J, et al. Sleep-related respiratory disturbances in patients with Duchenne muscular dystrophy. Eur Respir J 1994; 7: 1403-1408.
15. Gözükırmızı E. Uyku ve nörofizyolojisi. EGE Psikiyatri Sürekli Yayınları, Uyku Bozuklukları 1996; 1: 13-22.
16. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 372-380.
17. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring 1001 middle-aged men. Thorax 1991; 46: 85-90.
18. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları, tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu.Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 182-187.
19. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed Westchester, Illinois: AASM 2007.
20. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea–hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163 (3 Pt 1): 685-689.
21. Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhász J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. Eur J Neurol 2007; 14: 321-326.
22. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea—a population study in Australian men. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1459-1465.

23. AASM. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, Illinois, 2005.
24. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-1235.
25. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walslaben JA, Enright PL, Samet JM. Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162: 893–900.
26. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30–69 year old men in Bologna Italy. Acta Neurol Scand 1989; 79: 366–372.
27. Blazer DG, Hays JC, Foley DJ. Sleep complaints in older adults: a racial comparison. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995; 50: 280–284.
28. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 144–148.
29. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. Chest 2004; 125: 127–134.
30. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998; 46: 193–201.
31. Collop NA. Obstructive Sleep apnea, 2005. Seminars in respiratory and critical care medicine 2005; 26: 13-24.
32. Erdamar B, Suoglu Y, Cuhadaroglu C, et al Evaluation of clinical parameters in patients with obstructive sleep apnea and possible correlation with the severity of the disease. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258: 492-495.
33. AARC-APT clinical practise guideline. Polysomnography. Respir Care 1995; 40: 1336-1343.
34. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 117-126.
35. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 279-289.

36. Fraser PS,Pare JAB, Fraser RG,Pare PD,Genereux CP. Diagnosis of Diseases of the Chest Philadelphia. W.B. Saunders 1990; 253-301; 2975-3002
37. Numanoğlu N, Acıcan T, Ur Ö. Uyku apnesi sendromu. Numanoğlu N(ed) Solunum Sistemi ve Hastalıkları Antıp 1997: 468-476
38. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep 1991; 14: 540-545.
39. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, DJ Kupfer. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research, Psychiatry Research 1989; 28: 193-213.
40. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenirliği. Türk Psikiatri Dergisi 1996; 7: 107-115.
41. Marik PE. Leptin, Obesity, and Obstructive Sleep Apnea. Chest 2000; 118; 569-571.
42. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59: 347-352.
43. Davies RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnea. Thorax 1996; 51 (suppl 2): 565-570.
44. Goodday RHB, Precious DS, Morrison AD, Robertson CG. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Diagnosis and Management. J Can Dent Assoc 2001; 67: 652-658.
45. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. Eur Respir J 1996; 9: 945-951.
46. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 2005; 365(9464): 1046-1053.
47. Wessendorf TE, Teschler H, Wang YM, Konietzko N, Thilmann AF: sleep-disordered breating among patients with first-ever stroke. J Neurol 2000; 247: 41-47.
48. Management of obstructive apnea/hypopnea syndrome in adults, a national guide 2003. British Thoracic society.

49. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 750-756.
50. S.C. Bourke, G.J. Gibson. Sleep and breathing in neuromuscular disease. Eur Respir J 2002; 19: 1194–1201.
51. David WS, Bundlie SR, Mahdavi Z. Polysomnographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 1997; 152: Suppl 1, 29–35.
52. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. Chest 1996; 110: 664–669.
53. Gay PC,Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ,Windebank AJ, Iverson R. Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Mayo Clin Proc 1991; 66: 686–694.
54. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. Thorax 1994; 49: 157–161.
55. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 884–888.
56. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 166–170.
57. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. Sleeprelated breathing impairment in myotonic dystrophy. J Neuroly 1987; 235: 80–85.
58. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C. Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. Neurology 1996; 47: 1173–1180.
59. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 849–856.
60. Culebras A. Sleep Disorders and Neuromuscular Disease. Seminars in Neurology 2005; 25: 33-38.
61. Culebras A. REM-sleep related diaphragmatic insufficiency. Neurology 1998; 50(suppl 4): 393–394.
62. Dhand UK, Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases. Curr Opin Pulm Med 12: 402–408.

63. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. Perrin C., Unterborn JN., D'Ambrosio C., Hill SN. Muscle Nerve 29: 5–27, 2004.
64. Khosla T, Lowe FR. Indices of obesity derived from body weight and height. Br Soc Med 1967; 21: 122-128.
65. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
66. Kanner and Morris, Clinical Pulmonary Function Testing: A Manual of Uniform Laboratory Procedures. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1975.
67. Celi B, MacNee W, and committe members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
68. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667–689.
69. Lojander J, Kajaste S, Maasilta P, Partinen M. Cognitive function and treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Journal of Sleep Research 1999; 1: 71-76.
70. Kıyan E, Okumus G, Cuhadaroğlu C, Deymeer F. Sleep apnea in adult myotonic dystrophy patients who have no excessive daytime sleepiness. Sleep Breath 2009; 10.1007/ s11325-009-0270-6.
71. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ. Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. Eur Respir J 1995; 8: 807–814.
72. Upinder K. Dhand and Rajiv Dhand. Sleep disorders in neuromuscular diseases. Curr Opin Pulm Med 2006; 12: 402–408.
73. Amino A, Shiozawa Z, Nagasaka T, et al. Sleep apnoea in well controlled myasthenia gravis and the effect of thymectomy. J Neurol 1998; 245: 77–80.
74. Papazian O. Rapid eye movement sleep alterations in myasthenia gravis. Neurology 1976; 26: 311–316.
75. Shintani S, Shiozawa Z, Shindo K, Matsui T, Tsunoda S Sleep apnea in well-controlled myasthenia gravis. Rinsho Shinkeigaku 1989; 29: 547-553.
76. Ouera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. Ann Neurol 1992; 31: 86-92.

77. Manni R, Piccolo G, Sartori I, Castelnovo G, Raiola E, Lombardi M, Cerveri I, Fanfulla F, Tartara A. Breathing during sleep in myasthenia gravis. Ital J Neurol Sci 1995; 16: 589-594.
78. McCool FD, Rochester DF: The lungs and chest wall disease. Chapter 94. Textbook of respiratory medicine. Edited by JF Murray, JA Nadel. Second Edition. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994, pp 2524-2543.
79. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tüberküloz ve Toraks 1998; 46: 288-300.
80. Benditt JO. Management of pulmonary complications in neuromuscular disease. Phys Med Rehabil Clin N Am 1998; 9: 167-185.
81. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CF, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. Neurology 2006; 67: 140-142.
82. Stepansky R, Weber G, Zeitlhofer J. Sleep apnea in myasthenia gravis. Wien Med Wochenschr 1996; 146: 209-210.
83. Piper A. Sleep abnormalities associated with neuromuscular disease: pathophysiology and evaluation. Semin Respir Crit care Med 2002; 23: 211-219.
84. Perrin C, Unterborn JN, Ambrosio CD, Hill NS. Pulmonary complications of chronic neuromuscular diseases and their management. Muscle Nerve 2004; 29: 5-27.
85. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. Elsevier Saunders 4th edition 2005.
86. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. Clin Sci 1985; 69: 91-96.
87. Syabbalo N. Assessment of respiratory muscle function and strength. Postgrad Med J 1998; 74: :208-215.
88. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation-a consensus conference report. Chest 1999; 116: 521-534.

11. EKLER

EK I: HASTA TAKİP FORMU

Okulofaringodistal Miyopati hastalarında akciğer fonksiyonları ve uyku ile ilişkili solunumsal problemler

Hasta No :……. **Tarih :……**

Ad-Soyad :…… **Tel :……**

Yaş :…… **Cinsiyet :…….** **VKI :…….**

Sigara : a- içmemiş ( ) b- bırakmış (p/yıl) c- içiyor (p/yıl)

Alkol: a- içmemiş ( ) b- bırakmış ( ) c-içiyor ( )

Solunumsal semptomlar:

a-Öksürük ( ) b-Balgam ( ) c-Nefes darlığı ( )

d- Hırıltı ( ) e-Göğüs ağrısı ( )

Diğer:…….

Uyku semptomları:

a-Horlama ( ) b-Tanıklı apne ( ) c-Gündüz uyku hali ( )

d-Sık uyanma ( ) e-Sabah başağrısı ( ) f-Tatminsiz uyku ( )

g-Gece sık idrara çıkma ( ) h-Hareketli uyuma ( ) ı-Uykuda boğulma ( )

j-Unutkanlık ( ) k-Kötü rüyalar,halusinasyon ( )

Diğer: ……..

Ek hastalık:

a-KOAH ( ) b-HT ( ) c-DM ( ) d-Hiperlipidemi ( )

e-KKY ( ) f-IKH ( ) g-Sinüzit ( ) h-Alerjik nezle ( )

ı-Deviasyon ( ) j-Sık tonsillit ( )

Diğer :……

Hastalık süresi (ay):……

Hastalık tutulumu yaygınlığı:

a- Sadece okuler( ) b- Distal miyopati olmadan okulofaringeal( )

c- Distal miyopatide mevcut( )

PSG: AHI:……ODI:..…… Min. SaO2: %..... Ort. SaO2: %.....

Sabah uyanır uyanmaz alınan arter kan gazı:

pO2:…. pCO2:…. pH:…. SatO2:%….. HCO3:…. SBE:….

SFT:

FVC:……ml, %..... FEV1:…....ml, %..... oran:%.....

Otururken VK:……. Yatarken VK:……...

Peak-cuff flow ölçümü:……..L/dk

PImax:……....cmH_20 PEmax:……. cmH_20 SNIP:……. cmH_20

Arter Kan Gazı (gündüz):

pO2:…. pCO2:…. pH:…. SatO2:%….. HCO3:…. SBE:….

Epworth uykululuk skoru:……..

Pittsburgh uykululuk skoru:……..

EK II: EPWORTH UYKULULUK SKALASI

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindesiniz? (Lütfen kendinizi yorgun hissettiğiniz zamanları değil **uyuklama eğiliminde olduğunuz** zamanları işaretleyiniz.) Bu test son zamanlardaki durumunuzu yansıtmak üzere planlanmıştır. Aşağıdaki bazı durumlarla son zamanlarda karşılaşmadıysanız bile son karşılaştığınız zamanlarda nasıl olduğunuzu hatırlamaya çalışınız.

PUAN: 0 ---- Hiçbir zaman uyuklamam

1 ---- Nadiren uyuklarım

2 ---- Sıklıkla uyuklarım

3 ---- Her zaman uyuklarım

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatroda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					

EK III: PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

RPA Sleep Health and Respiratory Support Clinic
11 West, Royal Prince Alfred Hospital
Missenden RD, Camperdown NSW 2050
Ph: 9515 6655 Fax: 9515 8196

PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX (PSQI)
PITTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ(PUKİ)
İSİM_____ Hasta No:_____ Tarih _____ Yaş_____

Bilgiler:
Aşağıdaki sorular geçtiğimiz ay içindeki normal uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız, geçtiğimiz ayda gündüz ve gece uykularınızın çoğu ile ilgili en uygun seçeneği içermelidir. Lütfen tüm soruları cevaplayınız.

1. Geçtiğimiz ay içinde, genellikle gece saat kaçta yatağa gittiniz?
Uyku Saati_____
2. Geçtiğimiz ay içinde, gece uykuya dalmanız genellikle ne kadar (kaç dakika) sürdü?
Ortalama uykuya dalma süresi_____dakika
3. Geçtiğimiz ay içinde, genellikle sabah kaçta uyandınız?
Ortalama uyanma saati_____
4. Geçtiğimiz ay içinde, tam olarak bir gecede kaç saat uyudunuz?(Bu sayı yatakta geçirdiğiniz süreden farklı olabilir)
Gecelik uyku süresi_____
Bundan sonraki sorular için size en uygun yanıtı işaretleyiniz. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.
5. Geçtiğimiz ay içinde, aşağıdaki sebeplerden dolayı ne sıklıkta uyku poblemi yaşadınız?
(a) 30 dakika içinde uykuya dalamamaktan dolayı
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(b) gecenin ortasında veya sabaha karşı uyanmaktan dolayı
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(c) tuvalet ihtiyacı nedeni ile
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(d) rahat nefes alamamaktan dolayı
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(e) yüksek sesle öksürmekten veya horlamaktan dolayı
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(f) üşümekten dolayı/soğuk sebebiyle
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(g) sıcaktan dolayı/sıcak sebebiyle
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(h) kabuslar nedeniyle
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )
(i) ağrı nedeniyle
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )

Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(j) diğer sebepler, lütfen açıklayınız_____
_____

Geçen ay içinde bu sebepten dolayı ne sıklıkta uyku problemi yaşadınız?
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

6. Geçen ay içinde, genel olarak uyku kalitenizi nasıl değerlendirirsiniz?
Çok iyi ( )
İyi ( )
Biraz kötü ( )
Kötü ( )

7. Geçen ay içinde ne sıklıkta uyku ilacı kullandınız? (reçeteli veya reçetesiz)
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

8. Geçen ay içinde, gün içinde araba kullanırken, yemek yerken veya sosyal aktiviteler esnasında ne sıklıkla uyanık kalmakta güçlük yaşadınız?
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

9. Geçen ay içinde, işlerinizi yapmak sizin için ne oranda problem teşkil etti?
Hiç problem yaratmadı ( ) Çok az bir problem yarattı ( )
Biraz problem yarattı ( ) Çok problem yarattı ( )

10. Eşiniz veya oda arkadaşınız var mı?
Yok ( )
Eşim/oda arkadaşım ayrı odada ( )
Eşim/arkadaşım aynı odada ama ayrı yatakta ( )
Eşim/arkadaşımla aynı yatakta uyuyoruz ( )

11. Aynı yatağı paylaştığınız eşiniz veya oda arkadaşınıza geçtiğimiz ay içinde bunları yaşayıp yaşamadığınızı sorun

(a) yüksek sesle horlama
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(b) uyku sırasında nefesler arasında uzun boşluklar, duraklamalar
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(c) uykunuzda bacaklarda kasılma ya da hareket
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(d) uykuda mekan/zaman/kişi bilinçsizliği
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

(e) Başka bir uyku problemi gözlemlediyse lütfen açıklayınız
……
Geçtiğimiz ay içinde hiç olmadı ( ) Haftada birden az ( )
Haftada 1 veya 2 ( ) Haftada 3 veya daha fazla ( )

12. ÖZGEÇMİŞ

Ad-soyad:	Ufuk MEMİŞ
Doğum yeri -tarihi:	İskenderun/28.09.1981
Medeni durum:	Bekar
Yabancı dil:	İngilizce
Adres:	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Çapa/İSTANBUL
Tel:	0090-212-414 20 00(31707)
GSM:	0-507-286 14 60
E-mail:	tufukm@hotmail.com

Eğitim ve akademik durum

İlkokul:	İDÇ İlköğretim Okulu, İskenderun
Ortaokul:	İDÇ Lisesi
Lise:	Balçova Lisesi, İzmir
Lisans:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi-2004
Yüksek lisans:	İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD

BURSLAR

Yurtdışı: ERS 2006-Gümüş Burs

Ulusal Bildiriler

1- Plöredezi yapılan olgularda işlem başarısı ve sağkalım
(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre–2006; Tartışmalı Poster)

2- Uyku apne sendromu hastalarında CPAP kabul oranı ve uyunç
(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre–2006; Poster)

3- Cheyne-Stokes solunum paternine sahip hastalarda yeni bir BİPAP modu
(Toraks Derneği 10.Yıllık kongre–2007; Tartışmalı poster)

4- Pulmoner Tromboembolide Oral antikoagülan tedaviyi etkileyen faktörler
(Toraks Derneği 10.Yıllık kongre–2007; Tartışmalı poster)

5- Venöz Tromboembolide Tedavi Etkinliğini Etkileyen Faktörler
(Toraks Derneği 10.Yıllık kongre–2007; Tartışmalı poster)

6. Atipik Mikobakteri İnfeksiyonu Etyolojik Araştırmasıyla Tanı Alan
Geç Tanılı Kistik Fibrozis
(Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007:Poster)

7. Uyku Apne – Treacher Collins Sendromu Birlikteliği

(Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007; Poster)

8. KOAH'lı olguda Budesonid/Formoterol tedavisinin uyku kalitesine etkisi

(Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007:Poster)

9. Beyin Ödemiyle Başvuran Miliyer Tüberküloz

(Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007: Poster)

10. Cheyne-Stokes Solunumunda Yeni Bir PAP Modu

(Uykuder 1.Ulusal Kongre–2008: Sözlü sunum)

11. CPAP kullanım uyumu

(Uykuder 1.Ulusal Kongre–2008: Sözlü sunum)

12. Akciğer tutulumundan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısına

(Toraks Derneği 11.Yıllık Kongre–2008; Poster)

13. BALT lenfoma: olgu sunumu

(Toraks Derneği 11.Yıllık Kongre–2008; Poster)

14. Bronkoskopi yapılan olgularımızda tanı yöntemleri

(AKAD Ulusal onkoloji kongresi-2008; Tartışmalı Poster)

15. KOAH hastalarında metabolik sendrom ve etkileri

(Toraks Derneği 12.Yıllık Kongre–2009: Sözlü sunum)

Uluslararası Bildiriler

1. Plöredezi uygulanan olgularda tedavi başarısı ve sağkalım

(ERS 2006 Münih Kongresi; e-Poster)

2. Pulmoner tromboembolide trombolitik tedavinin etkinliği

(ERS 2007 Stockholm Poster discussion)

3. Cheyne-Stokes solunum paternine sahip olgularda yeni bir PAP modu

(ERS–2009 Oral presentation)

4. Akciğer tutulumundan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısına

(ERS 2008 Poster)