

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

SERONEGATİF VE SEROPOZİTİF MYASTHENİA GRAVİS HASTALARINDA
UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rabia ENGİN ÜNVER

Tez danışmanı: Doç. Dr. Esen KIYAN

İSTANBUL-2009

T.C.

**İstanbul Üniversitesi
İstanbul Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı**

**SERONEGATİF VE SEROPOZİTİF MYASTHENİA GRAVİS HASTALARINDA
UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rabia ENGİN ÜNVER

Tez danışmanı: Doç. Dr. Esen KIYAN

İSTANBUL-2009

'Olmaya devlet cihanda bir nefes sıhhat gibi'

ÖNSÖZ

Bir kısır döngü hayat; doğum, yaşam ve ölüm. Doğumla ölüm kendi sırlarıyla dolu, çözülmemiş bilmece. Bu kısır döngüyü kıran, hayatlarımıza anlam katan, fark yaratansa yaşadıklarımız, seçimlerimiz... Ben doktor olmayı seçtiğimde çıktığım yolun bu kadar zor, fedakârlıklarla dolu, hem kanatan hem mis kokan bir gül bahçesi olduğunu elbette bilmiyordum. Az gittim, uz gittim, dere tepe düz gittim, uykusuz geceler geçirdim, yoruldum, güldüm, ağladım, belki hayata biraz geç kaldım. Şimdi bir hikâyenin bitip yenisinin başlama vakti geldi, öğrencilikten hayata dikey geçiş yapıyorum. Söz uçar, yazı kalır demiş eskiler, uçup gitmesin istediğim teşekkürlerim var; tez danışmanım, bilgisini ve tecrübesini benimle sabırla paylaşan, çoğu zaman dillendirmese de bana güvenini ve sevgisini her zaman derinden hissettiğim hocam Doç.Dr. Esen Kıyan'a, üstüne titrediği hastalarını bana emanet eden ve benden desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Feza Deymeer'e, asistanlığım boyunca bana klavuzluk eden, hekimlik sanatını öğrendiğim bütün hocalarıma, ailemden daha çok vakit geçirdiğim, hayatı paylaştığım, yol arkadaşlarım asistan arkadaşlarıma, bu yolda yürümemi kolaylaştıran, her zaman nazımı çeken hemşire hanımlara ve yardımcı sağlık personeline, en değerli hazinelerini, canlarını bana emanet eden hastalarıma... Buraya kadar benimle yürüyen, bana güç veren, hayatıma anlam katan, kimi zaman darıldığım ama hepsini unuttuğum, çoğu zaman güldüğüm ve unutamayacağım anılarıma eşlik eden herkese... Kuşkusuz varlığımın sebebi, sevgiyi, sahiplenmeyi, ayakta durmayı, sıfatlardan gayri önce insan olmak gerektiğini öğrendiğim canım anne-babama, kardeşime ve tüm zorluklara rağmen elimi bırakmayan, sevdiğim, hayat arkadaşım Serhat'ıma... Yaradana, beni ben yapan hayata...

Teşekkürler...

Rabia Engin Ünver

Eylül 2009, İSTANBUL

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
1. TABLOLAR	I
2. KISALTMALAR	II
3. ÖZET	III
4. SUMMARY	IV
5. GİRİŞ VE AMAÇ	1
6. GENEL BİLGİLER	
6.A. MYASTHENİA GRAVİS	3
6.A.a. Tanım	
6.A.b. Epidemiyoloji	
6.A.c. Klinik özellikler	
6.A.d. Patogenez	
6.A.e. Tanı	
6.A.f. Tedavi	
6.A.g. Prognoz	
B. MYASTHENİA GRAVİS VE UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR	6
6.B.a. Normal uyku fizyolojisi	
6.B.b. Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar	
6.B.c. Nöromusküler hastalıklarda uyku	
6.B.d. Myasthenia Gravis ve uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar	

7. HASTALAR VE YÖNTEM	14
7.A. Hastalar	
7.B. Yöntem	
7.C. İstatistiksel analiz	
8. BULGULAR	17
8.A. Hastaların özellikleri	
8.B. Solunum fonksiyonları	
8.C. Anket sonuçları	
8.D. Polisomnografi sonuçları	
8.E. Antikor durumuna göre sonuçlar	
9. TARTIŞMA VE SONUÇ	23
10. KAYNAKLAR	28
11. EKLER	35
12. ÖZGEÇMİŞ	42

1. TABLOLAR

Tablo 1: Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar	7
Tablo 2: Uyku apneye sekonder semptom ve bulgular.....	9
Tablo 3: UİSB ile ilişkili risk faktörleri.....	9
Tablo 4: Uyku apne sendromunda tedavi seçenekleri.....	10
Tablo 5: Hastaların QMG değerleri.....	17
Tablo 6: Uyku ile ilişkili semptomların görülme sıklığı.....	18
Tablo 7: PUKİ'nin alt komponentleri ile korelasyon gösteren parametreler.....	19
Tablo 8: Uyku apne şiddeti.....	20
Tablo 9: Solunumsal olayların özeti (Tüm olgular).....	21
Tablo 10: Solunumsal olayların özeti (AHI \geq 5 olan olgular).....	21
Tablo 11: Hastaların uyku çalışmasına ait oksijenizasyon değerleri.....	22
Tablo 12: Antikor durumuna göre sonuçlar	22

2. KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
AHI	: Apne hipopne indeksi
AKE	: Antikolinesteraz
Anti-AChR	: Asetilkolinesteraz reseptör antikoru
Anti-MuSK	: Kasa özgü tirozin kinaza karşı antikor
BT	: Bilgisayarlı tomografi
EUS	: Epworth uykululuk skalası
FEV₁	: Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Hastalıkları Sınıflaması)
MG	: Myasthenia Gravis
MGFA	: Myasthenia Gravis Foundation of America (Amerika Myasthenia Gravis Kuruluşu)
Non-REM	: Non Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketi olmayan)
ODI	: Oksijen desaturasyon indeksi
PaCO₂	: Parsiyel arteryel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteryel oksijen basıncı
PSG	: Polisomnografi
PUKİ	: Pittsburgh uyku kalite indeksi
QMG	: Kantitatif Myasthenia Gravis skoru
REM	: Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketi)
SaO₂	: Arteryel oksijen saturasyonu
UA	: Uyku apne
UAS	: Uyku apne sendromu
ÜSB	: Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar
VKİ	: Vücut kitle indeksi

3. ÖZET

SERONEGATİF VE SEROPOZİTİF MYASTHENİA GRAVİS HASTALARINDA UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

Amaç: Seronegatif ve seropozitif Myasthenia Gravis (MG) hastalarında uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları (UİSB) değerlendirmektir. Birincil hedefler hastalarda UİSB'nin sıklığını, tiplerini, antikor durumuna göre farklılık gösterip göstermediğini ve hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmaktır. İkincil hedefler polisomnografi (PSG) sonuçları ile uykululuk anketleri, solunum fonksiyon testleri ve arter kan gazları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Klinik olarak stabil 54 MG hastasının [24 anti-AChR (+), 17 anti-MuSK (+) ve 13 seronegatif] demografik bilgileri, semptomları, ek hastalıkları ve tedavileri kaydedildi. Gündüz aşırı uyku hali (Epworth uykululuk skalası) ve subjektif uyku kalitesi (Pittsburgh uyku kalitesi indeksi) değerlendirildi. Hastalık şiddeti için MGFA ve QMG kullanıldı. Hastaların akciğer fonksiyonları (spirometre ve arter kan gazı) ve PSG değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların (37 kadın, 17 erkek; yaş $48 \pm 14,9$ yıl) vücut kitle indeksi $28,4 \pm 5,4$ kg/m^2 , hastalık süreleri $11 \pm 7,7$ yıldır. Hastaların hepsi MGFA grup II idi ve QMG değerleri düşüktü. Forse vital kapasite $\%94,2 \pm 16,9$ ($45-128$) idi. Onsekiz hastada hipoksemi ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg), 10 hastada hiperkapni ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) saptandı. Dört hastada ($\%7,4$) gündüz aşırı uyku hali, 22 hastada ($\%40,7$) uyku bozukluğu saptandı. Hastaların $\%24$ 'ünde ($n=13$) obstruktif uyku apne saptandı. Santral uyku apne ve uyku ile ilişkili hipoksemi/hipoventilasyon sendromu saptanmadı. Uykudaki solunumsal olaylar REM'de belirgindi ve hipopneler ön plandaydı. Antikor durumu ve akciğer fonksiyonlarıyla uyku apne arasında ilişki saptanmadı. Artmış VKİ, ileri yaş ve erkek cinsiyet uyku apne için risk faktörleriydi.

Sonuç: Stabil, hafif jeneralize MG hastalarında obstruktif uyku apne en sık görülen uykuya ilişkili solunumsal bozukluktan ancak prevalans genel popülasyondakiyle benzerdir. Akciğer fonksiyonları ve uyku anketleri UİSB'yi öngörmede yetersizdir.

4. SUMMARY

SLEEP RELATED BREATHING DISORDERS IN PATIENTS WITH SERONEGATIVE AND SEROPOSITIVE MYASTHENIA GRAVIS

Aim: To evaluate sleep related breathing disorders (SRBD) in patients with seronegative and seropositive Myasthenia Gravis (MG). Primary outcomes of the study are to evaluate the frequency and types of SRBD, difference according to antibody status and relation with severity of MG. Secondary outcomes are to evaluate the relation between polysomnography of the patients and sleep questionnaire, lung function tests and arterial blood gas analysis.

Material and Method: The demographic findings, symptoms, co-morbidities and therapy of clinically stable 54 MG patients [24 anti-AChR (+), 17 anti-MuSK (+), and 13 seronegative] were noted. The excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale) and subjective sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index) were evaluated. MGFA and QMG were used for the disease severity. Lung functions (spirometry and arterial blood gas analysis) and polysomnographic findings were analyzed.

Results: Mean body mass index (BMI) of the patients (37 female and 17 male, age 48 ± 1.9 year) was 28.4 ± 5.4 kg/m², period of the disease was 11 ± 7.74 years. All of the patients were MGFA group II and had low QMG score. Forced vital capacity was $94.2 \pm 16.9\%$ (range:45–128). Eighteen patients had hypoxemia ($\text{PaO}_2 < 80$ mmHg), 10 had hypercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg). Four patients (7.4%) had excessive daytime sleepiness and 22 (40.7%) had poor sleep quality. Obstructive sleep apnea was diagnosed in 13 (24%) patients. None of the patients had central sleep apnea nor sleep related hypoxemia/hypoventilation syndrome. Sleep related events occurred mostly at REM period and the majority of them were hypopnea. There was no relation between sleep apnea and antibody status and lung functions. The risk factors for sleep apnea were increased BMI, older age and male gender.

Conclusion: Obstructive sleep apnea was the most common SRBD among clinically stable, mild generalised MG patients but the prevalence was similar to that of the general population. Lung functions and sleep questionnaires were not sufficient to predict SRBD.

5. GİRİŞ VE AMAÇ

Myasthenia Gravis (MG) istemli kasların tekrarlayan aktivitesi ile artan, dinlenmekle kısmen veya tamamen düzelen anormal kas yorgunluğu ile karakterize, otoimmün kökenli, kronik nöromusküler bir hastalıktır (1, 2). MG’de çoğunlukla çizgili kaslarda postsinaptik olarak yerleşmiş olan nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikolar (asetilkolin reseptör antikoları; anti-AChR) oluşur. Anti-AChR jeneralize MG’de %80, oküler MG’de ise %55 oranında pozitifdir (3, 4). Anti-AChR negatif MG hastalarının yaklaşık %40’ında serumda anti-MuSK antikoları mevcuttur. Küçük bir grupta ise henüz hiçbir antikor saptanamamıştır (seronegatif MG) (5). Antikor gruplarına göre hastalığın seyri ve prognozla ilgili bilgiler giderek artmaktadır.

Diyafram ve diğer solunum kasları MG’den etkilenebilir ve solunum kaslarının zayıflığı çeşitli solunumsal problemlere neden olabilir. Solunumsal problemler MG’de morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir ve bu problemler önce uykuda ortaya çıkar (6). Uykuda solunum paternindeki patolojik değişikliklere bağlı olarak gelişen, morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan problemlere uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (UİSB) denmektedir. Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar kardiyovasküler, serebrovasküler komplikasyonlara neden olur (7–9). Uykuda tekrarlayan apnelerin yol açtığı alveolar hipoksemi pulmoner vazokonstriksiyona ve pulmoner basınç artışına neden olur. Bu tablo zaman içerisinde kor pulmonale ve solunum yetersizliği ile sonlanır (10, 11). UİSB uyku kalitesini bozarak yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler (12). Nöropsikiyatrik sonuçları (gündüz aşırı uyku halinden kaynaklanan trafik ve iş kazaları, iş ve okulda başarısızlık ve kişilik değişiklikleri) nedeniyle toplumsal yaşamı olumsuz etkiler. Tüm bu nedenlerle UİSB’nin erken tanı ve tedavisi önemlidir.

Son yıllarda MG’de morbidite ve mortalite üzerine olumsuz etkileri nedeni ile uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar araştırmacıların dikkatini çekmiş olmasına rağmen bu konuda az sayıda çalışma yapılmıştır. Mevcut çalışmaların sonuçları birbirinden farklıdır. Risk faktörleri net değildir. Antikor durumu ile UİSB ilişkisi bilinmemektedir.

AMAÇ

Çalışmanın amacı seronegatif ve seropozitif Myasthenia Gravis (MG) hastalarında uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları (UİSB) değerlendirmektir. Birincil hedefler bu hastalarda UİSB'nin sıklığını, tiplerini, seropozitif ve seronegatif hasta grupları arasında fark olup olmadığını ve hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmaktır. İkincil hedefler bu hastaların polisomnografi (PSG) sonuçları ile uykululuk anketleri, solunum fonksiyonları ve arter kan gazları arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Çalışmanın sonuçları MG hastalarında UİSB hakkındaki yetersiz literatür bilgisine önemli ölçüde katkıda bulunacaktır.

6. GENEL BİLGİLER

6.A. MYASTHENİA GRAVİS

6.A.a. Tanım

Myasthenia Gravis (MG) istemli kasların tekrarlayan aktivitesi ile artan, dinlenmekle ve antikolinesteraz (AKE) tedavi ile kısmen veya tamamen düzelen anormal kas yorgunluğu ile karakterize, otoimmün kökenli, kronik nöromusküler bir hastalıktır (1, 2). Hastalığın adı, Latince Myasthenia ve Yunanca Graves kelimelerinden oluşur ve “ağır kas zayıflığı” anlamına gelmektedir.

6.A.b. Epidemiyoloji

MG en sık rastlanan nöromusküler ileti hastalığıdır. Yıllık insidansı 10–20/1.000.000, prevalansı ise 100–200/1.000.000 olarak bildirilmiştir. Hastalık her yaşta ve her cinste görülebilmekle birlikte, 2–3. dekada kadınlarda daha sık iken, 5. dekad ve sonrasında kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (1, 13–15).

6.A.c. Klinik özellikler

MG’de kaslarda yorulmakla artan güçsüzlük ve çabuk yorulma tipik klinik bulgulardır. Bu bulgular dinlenmekle geçer. Hastaların %15’inde, kas zayıflığı ekstraoküler kaslar ve göz kapağı ile sınırlıdır ve bu durum oküler MG olarak adlandırılır. Bu durumda semptomlar pitozis ve diplopi ile sınırlıdır. Ancak pek çok hasta bulber ve ekstremitte iskelet kaslarının tutulduğu yaygın hastalığa sahiptir ve bu durum jeneralize MG olarak adlandırılır. Jeneralize kas zayıflığı genellikle ekstremitelerin proksimal kaslarını, diyaframı ve boyun ekstansör kaslarını etkiler. Muayene bulguları motor alana sınırlıdır ve duyu muayenesi normaldir (14, 15).

“Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyreder. Remisyonlar birkaç günden birkaç yıla kadar sürebilir” (5). Hastaların %10-15’inde hastalık timomaya bağlı olarak ortaya çıkar (2, 14, 16, 17).

MG’nin klinik bulguları Osserman tarafından geliştirilen bir skala ile derecelendirilmiştir. Bu sınıflama uzun süre kullanılmış ancak yeni çalışmalarda Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) sınıflaması daha çok kullanılmaya başlanmıştır (18).

6.A.d. Patogenez

MG'de çoğunlukla çizgili kaslarda postsinaptik olarak yerleşmiş olan nikotinik asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikolar (asetilkolin reseptör antikoları; anti-AChR) oluşur. Anti-AChR jeneralize MG'de %80, oküler MG'de ise %55 oranında pozitifdir (9, 10). Bazı hastalarda ise anti-AChR antikoları saptanamaz. Yakın zamanlı çalışmalarda bu hastalarda yeni bir antikor (kasa özgü tirozin kinaza karşı antikor; anti-MuSK) bulunmuştur. Anti-AChR negatif MG hastalarının %40 kadarında serumda anti-MuSK antikoları mevcuttur. Küçük bir grupta ise henüz hiçbir antikor saptanamamıştır (seronegatif MG) (1, 5, 19).

Anti-MuSK pozitif hastaların daha ağır seyrettiği, özellikle bulbar tutulumun ve yoğun bakım başvurularının daha çok olduğu bildirilmiştir (20). Deymeer ve arkadaşlarının 2007 yılında yayınlanan çalışmalarında AChR (+), anti-MuSK (+) ve seronegatif hastalar klinik olarak karşılaştırılmış; anti-MuSK (+) grupta bulbar tutulum ve solunumsal krizlerin daha sık olduğu görülmüştür. Anti-MuSK (+) ve AChR (+) grup arasında tedaviye yanıt ve prognoz açısından anlamlı klinik farklılık saptanamamakla birlikte seronegatif gruptaki hastaların sonuçlarının diğer iki gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür (21).

6.A.e. Tanı

Okülobulber bulguları olan ve tipik miyastenik yüzü (asimetrik görünümde düşük göz kapakları, göreceli olarak hareketsiz olan ve köşeleri yere dönük dudaklar, yüz buruşturmaya benzeyen gülümseme, elle kapatılan çene) olan hastada tanı kolaylıkla konur. Aktivite ile artan yakınmaların varlığı ve spontan remisyonlar MG tanısını destekler. AKE ile kas gücünde objektif ve net düzelme saptanması tanı koydurucudur. Elektromiyografi yapılarak tanı desteklenir. Anti-AChR veya anti-MuSK antikor pozitifliği ise kesin tanı koydurur (1).

Tanı konulan her hasta timoma yönünden araştırılmalıdır (1, 22). MG'li hastaların %10'unda timoma, %65'inde ise timus hiperplazisi bulunur (23–26). Timoma sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte erişkinde MG nedenlerinden birisidir. PA ve lateral göğüs grafilerinde mediastinal genişleme görülebilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) en hassas görüntüleme yöntemidir (27). Timik hiperplazi patolojik bir tanı olup, BT veya manyetik rezonans görüntüleme ile tanınması imkansızdır.

6.A.f. Tedavi

MG'nin medikal tedavisi; AKE ajan kullanımı, timektomi, immunoterapi (kortikosteroid, azatioprin, immünglobulin) ve plazmaferezi içermektedir. Hastalığın alevlenme ve spontan remisyonlarla gitmesi ve ağırlık derecesinin her hastada farklı olması nedeni ile tedavi hastadan hastaya değişebilir (1, 13, 28).

6.A.g. Prognoz

Hastaların %20'sinde hastalığın ilk yılı içinde myastenik kriz veya solunum yetmezliği söz konusudur (29, 30). Mekanik ventilasyon kullanmayı gerektiren düzeyde solunum güçlüğü gelişince myastenik krizden sözedilir. Krize neden olan faktörlerin başında solunum yolu enfeksiyonları gelir. Bununla birlikte tiroid hastalıkları, hamilelik, sistemik hastalıklar, ateş ve nöromüsküler iletiyi etkileyen ilaçlar da krize neden olabilir. Olguların %30-40'ında ise myastenik krizin nedeni tespit edilememektedir. Myastenik kriz sırasında önce tidal volüm ve vital kapasitede düşme geç dönemde hipoksemi ve hiperkapni ortaya çıkar. Bu nedenle ventilatuar destek için arter kan gazlarının bozulmasını beklememek gerekir (22, 31, 32). Son yıllarda miyastenik kriz tedavisinde non-invaziv mekanik ventilasyonun entübasyonu ve hastanede yatış süresini azalttığı gösterilmiştir (33, 34). Eskiden hastalığın mortalitesi %30 civarında iken, mekanik ventilasyon, yoğun bakım uygulamalarındaki ilerlemeler ve immünmodülatör ilaçların kullanımı ile güncel mortalite %5'in altındadır (35-38).

6.B. MYASTHENIA GRAVIS ve UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR

6.B.a. Normal uyku fizyolojisi

Sağlıklı bir kişide uyku iki ana bölümden oluşur. Bunlar Non-REM ve REM uykusudur. Non-REM uyku evre 1, 2, 3 olmak üzere üç bölüme ayrılır.

Tüm gece uykusunun: % 2-5'i	Evre 1
% 45-55'i	Evre 2
% 20-25'i	Evre 3
% 20-25'i	REM uykusundan oluşur.

Evre 1: İlk uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir.

Evre 2: Biyoelektrik aktivitenin yavaşladığı dönemdir. Uyku iğcikleri ve K kompleksleri görülmeye başlar.

Evre 3: Kas tonusunun daha önceki evrelere göre daha da düştüğü dönemdir. Uykunun en derin safhası olarak kabul edilir ve yavaş dalga uykusu adını alır.

REM Dönemi: Polisomnografide göz küresi kanallarında hızlı göz hareketleri görülür. Diyafram haricinde kas tonusu pratik olarak sıfıra yaklaşmıştır. (39).

Toplam uyku süresi uyku periyodu süresi içinde geçen, gece içindeki uyanıklıkların çıkarılması ile elde edilen sayının dakika cinsinden ifade edilmesiyle bulunur. Bir uyku siklusu Non-REM ve arkasından gelen bir REM'in oluşturduğu uyku dönemidir. Gece içinde normal bir erişkin 3–5 REM dönemi yaşar. Bu periyotlar kendilerini uyku boyunca yaklaşık 70–90 dakikada tekrarlar. Gecenin ilk yarısı yavaş dalga uykusu açısından, ikinci yarısı ise REM açısından zengindir.

6.B.b. Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan problemlere uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar (UİSB) denmektedir (Tablo 1). UİSB'yi tartışmadan önce Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) kullandığı bazı terimlerin tanımlarını yapmak doğru olacaktır (40).

Apne: Uyku sırasında solunumun en az 10 saniye durmasıdır (solunum genliğinin % 90'dan fazla azalması).

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

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

Hipopne: İki tanımı vardır. İlki, soluk genliğinde en az 10 sn %30'dan fazla düşme ile birlikte oksijen saturasyonunda da %4'lük düşmedir. İkincisi solunum genliğinde en az on saniye %50'den fazla düşme ile birlikte oksijen saturasyonunda da %3 azalma ya da uyanayazma (arousal) gelişimidir.

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

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

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desaturasyonlarının saat başına düşen sayısıdır.

Tablo 1: Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUMSAL BOZUKLUKLAR (AASM 2007)
<p>■ Santral Uyku Apne Sendromu</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Primer ○ Sekonder <ul style="list-style-type: none"> • Cheyne–Stokes Solunumu • Yüksek irtifa • İlaç ya da maddeye bağlı • Cheyne–Stokes ya da irtifa dışı tıbbi nedenler • İnfantın primer uyku apnesi
<p>■ Tıkalı Uyku Apne Sendromu (Obstrüktif)</p>
<p>■ Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon/ Hipoksemi Sendromları</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non- obstrüktif 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 obstrüksiyonunun neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi ○ Nörömusküler ve göğüs duvarı hastalıklarının neden olduğu uyku ile ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
<p>■ Sınıflandırılmamış olanlar</p>

Epidemiyoloji ve klinik

Uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukların büyük kısmını obstruktif uyku apne (OUA) oluşturur. Obstruktif uyku apne, uykuda tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodlarına eşlik eden oksijen saturasyonunda azalma ile karakterizedir. AHI ≥ 5 olması durumunda OUA'dan bahsedilir ancak çeşitli çalışmalarda klinik önemi olan değer ≥ 10 veya ≥ 15 kabul edilmiştir (41–43). AHI ≥ 5 ve eşlik eden gündüz aşırı uyku hali uyku apne sendromu olarak tanımlanır (UAS). UAS prevalansının erkeklerde %4, kadınlarda %2 olduğu tahmin edilmektedir. UAS prevalansı konusunda ülkemiz açısından sağlıklı veriler olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada Türk toplumundaki uyku apne prevalansı %27,3, UAS prevalansı %0,9–1,9 olarak tahmin edilmiştir (44, 45). Ancak bu çalışmaya habitüel horlaması olan olgular alınmıştır ve hasta sayısı kısıtlıdır (n=55).

İspanya'da AHI ≥ 10 görülme prevalansı kadınlarda %14,9 ve erkeklerde % 19 bulunmuştur (41). İtalya'da 30–69 yaş aralığında AHI >5 sıklığı %4,8, AHI >10 sıklığı %3,2 bulunmuştur (46). Wisconsin uyku kohort çalışmasında UAS prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %2 tahmin edilmektedir. Başka bir Amerika çalışmasında erkeklerde uyku apne prevalansı (gündüz belirtileri ve AHI ≥ 10) %3,3 olarak tahmin edilmektedir (47, 48). Avustralya'da obstruktif uyku apne sendromu prevalansı (AHI ≥ 15) toplamda %3,6, erkeklerde %5,7, kadınlarda %1,2 ve prevalansı %3,7 olarak tahmin edilmektedir (43). Hong Kong'da AHI ≥ 5 ve eşlik eden gündüz belirtilerinin oranı %2,1'dir (49). Başka bir çalışmada semptomlar dikkate alınmadan yapılan değerlendirmede uyku apne ve hipopne prevalansı AHI ≥ 5 kriter alındığında erkeklerde %24 ve kadınlarda %9, AHI ≥ 15 kriter alındığında erkeklerde %9,1, kadınlarda %4 bulunmuştur (50). Bir diğer çalışmada ise 30–60 yaş arasında AHI ≥ 5 sıklığı erkeklerde %58, kadınlarda %37, AHI ≥ 15 sıklığı erkeklerde %25, kadınlarda %11 bulunmuştur (51).

Uyku apnenin üç karakteristik semptomu horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apnedir. Ancak her olgu tipik yakınmalarla başvurmaz. Bazı olgularda solunum sistemi dışı yakınmalar ön planda olabilir. Uyku apnede semptom ve bulguların farklı sistemler üzerine etkileri olabilir (Tablo 2) (52, 53).

ÜİSB için risk faktörleri

Üst solunum yolunu daraltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler ÜİSB riskini artırır. Obezite bu faktörlerin en önemlilerinden biridir (54). VKİ 25'in üzerine çıktığında ÜİSB için risk başlar. Diğer bir risk faktörü erkek cinsiyettir. Ancak kadın erkek farkı menopoz sonrası dönemde azalır (55). Üst solunum yollarında pasajı bozan anatomik patolojilerde de ÜİSB riski artar. ÜİSB ile ilişkili risk faktörleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 2: Uyku apneye sekonder semptom ve bulgular

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

Tablo 3: UİSB ile ilişkili risk faktörleri

Obezite	Adenotonsiller hipertrofi
Erkek cinsiyet	Down sendromu
Ailesel yatkınlık	Kranyofasiyal anomaliler
Genetik yatkınlık	Nöromusküler hastalıklar
Hipotiroidi	Nazal tıkanıklık nedenleri
Akromegali	Menapoz sonrası dönem

Tanı

Uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukların tanısında polisomnografi (PSG) altın standarttır (56). Ancak PSG pahalı, zaman alıcı ve ulaşılması her zaman kolay olmayan bir değerlendirmedir. Bu nedenle klinik tanı önemlidir. Uyku apne için karakteristik olan üç major semptomun (horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali) varlığı tanıyı büyük ölçüde koydurur (7). PSG öncesinde hastalara gündüz uykululuğunu ve uyku kalitesini değerlendiren anketler uygulanır. Gündüz uykululuğunun subjektif olarak değerlendirmesi için sıklıkla Epworth Uykululuk Skalası (EUS) kullanılır. EUS skoru 10'un üstü gündüz aşırı uyku hali olarak kabul edilir ve bu hastaların PSG ile değerlendirilmesi önerilir (57).

Pittsburgh uyku kalitesi indeksi (PUKİ) subjektif uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir ve toplam skor 5'in üzerinde ise uyku kalitesi kötü olarak yorumlanır (58, 59).

Tedavi

Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklarda tedavi seçenekleri arasında en spesifik ve en etkin tedavi yöntemi sürekli pozitif havayolu basıncıdır (CPAP). Ancak her hastanın ayrı olarak ele alınması, uygulanacak tedavinin yararları, zararları ve başarı oranını iyi değerlendirip, hastanın onayını da alarak hastaya özel tedavinin planlanması gerekir. Tedavi seçenekleri tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: Uyku apne sendromunda tedavi seçenekleri

Genel Önlemler ve Medikal Tedavi
<p>Genel önlemler</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Risk faktörlerine yönelik tedavi ➤ Eşlik eden hastalıkların tedavisi ➤ Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma <p>*** Genel görüş UAS tedavisinde medikal tedavinin yerinin olmadığı yönündedir.</p>
Spesifik Tedavi
<ul style="list-style-type: none"> ➤ CPAP / BPAP tedavisi ➤ Ağız içi araç tedavisi ➤ Cerrahi tedavi ➤ Kombine tedavi

UİSB'nin klinik önemi

Çeşitli topluluklarda prevalansı %1–5 arasında olan UİSB'nin sık karşılaşılan bir klinik sorun olduğu dikkati çekmektedir. Bununla birlikte UİSB komplikasyonları nedeni ile morbidite ve mortaliteyi arttırır. Kardiyovasküler (hipertansiyon, noktürnal aritmiler, koroner sendromlar, sol kalp yetersizliği) ve serebrovasküler komplikasyonlar bunların başında gelir (7–9). Uykuda tekrarlayan apnelerin yol açtığı alveolar hipoksemi pulmoner vazokonstriksiyona ve pulmoner basınç artışına neden olur. Bu tablo zaman içerisinde kor pulmonale ve solunum yetersizliği ile sonlanır (10, 11). Artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak gelişen diyabet UİSB'nin diğer bir komplikasyonudur (9, 52). UİSB uyku kalitesini bozarak yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkiler (12). 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.

6.B.c. Nöromusküler hastalıklar ve uyku

Nöromusküler hastalıklarda (örn. Amiyotrofik lateral skleroz, musküler distrofiler, miyotonik distrofiler, miyopatiler, MG) solunum kas güçsüzlüğü ve uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar siktir (60–69). Başlangıçta uykuda görülen solunumsal problemler hastalık ilerledikçe gündüzde yansır ve hiperkapnik ve/veya hipoksemik solunum yetmezliği ile sonuçlanır (6). Bu nedenle uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar nöromusküler hastalıklarda morbidite ve mortalite ile yakından ilişkilidir (60–69). Nöromusküler hastalığın tipine ve ağırlık derecesine göre uykudaki solunumsal bozukluklar farklılıklar gösterebilir. Bazı olgularda santral apneler veya obstruktif apneler ön plandayken bazı olgularda alveolar hipoventilasyon daha siktir (61–70). Üst ve alt solunum yolu kaslarının güçsüzlüğü UİSB gelişiminde en önemli faktörlerden biridir (71). Nöromusküler hastalıklarda UİSB'nin mekanizmaları ;

1. REM ile ilişkili hipoventilasyon
2. Diyafram güçsüzlüğü ve inspiratuvar kas güçsüzlüğü
3. Artmış üst havayolu rezistansı
4. Göğüs kafesi ve omurga deformiteleri (skolyoz, obezite)
5. Bozulmuş solunumsal kemosensitivite
6. Santral sinir sistemi tutulumudur (72).

6.B.d. Myasthenia Gravis ve uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar

Myasthenia Gravis hastalarında üst solunum yollarını etkileyen durumlar ve solunum kaslarının güçsüzlüğü nedeniyle uyku ile ilişkili solunum bozukluklarının normal popülasyondan daha sık olduğu düşünülmektedir (70). Ancak bu konuda yapılmış çalışma sayısı azdır. 2000 yılından önce yapılan çalışmalar MG'de UİSB'nin özellikle REM döneminde daha fazla olduğunu ve santral apnelerin daha yoğun olduğunu vurgularken yakın tarihli çalışmalar solunumsal bozuklukların Non-REM döneminde yoğun olduğunu ve obstruktif apne ve hipopnelerin ön planda görüldüğünü vurgulamaktadır (42, 73–78).

Shintani ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptığı çalışmada klinik olarak stabil olan ve solunum fonksiyon testleri normal olan 10 MG hastasına poligrafik uyku çalışması yapılmış ve altısında (%60) uyku apne sendromu (UAS) tespit edilmiş, ortalama AHI 14.6 bulunmuştur. UAS tespit edilen hastalarda obstruktif ve santral apneler gözlenmiş ve bu sonuç santral kolinerjik sistemin bozukluğuna bağlanmıştır (73).

1992 yılında Quera-Salva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 MG hastasının üst havayolları, solunum fonksiyonları, poligrafik uyku çalışmaları ve transdiyaframatik

basınç ölçümleri değerlendirilmiştir. Tüm hastalarda gündüz diyafram güçsüzlüğü tespit edilmiştir. Hastaların hepsi gece sık uyanma, gündüz aşırı uyku hali, horlama gibi uyku ile ilgili yakınmalardan bahsetmiş ve hepsi de bu yakınmaların MG tanısı aldıktan sonra başladığını belirtmişlerdir. Onbir hastada AHI ≥ 5 (dördünde AHI >10) bulunmuştur. Solunum bozuklukları REM uykusunda daha yoğun görülmüş ve santral apnelerin önplanda olduğu rapor edilmiştir. İleri yaşla beraber artmış vücut kitle indeksinin, düşük akciğer kapasitesinin ve arter kan gazı bozukluğunun apne ve hipopneler için risk oluşturduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte bu belirteçler hastaların tümünde saptanmamıştır. Sonuç olarak gündüz fonksiyonları normal olan hastalarda uyku semptomlarının riskli hastaları belirlemede faydalı olabileceği belirtilmiştir (74).

Manni ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı çalışmada fonksiyonel ve klinik olarak stabil 14 MG hastası uyku anketi ve PSG ile değerlendirilmiştir. Hiçbir hasta uyku bozukluğundan bahsetmemiş, altı hasta horlamadan yakınmıştır. Beş hastada REM uykusunda desaturasyonla seyreden kısa süreli ve nadir santral apneler rapor edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda stabil MG hastalarında uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukların nadir görüldüğü ve çoğunlukla hafif olup REM uykusu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (75).

1996'da Stepansky ve arkadaşları çalışmalarında 19 MG hastası ve 10 sağlıklı erişkini PSG ve nörofizyolojik testlerle değerlendirmişlerdir. Hastaların %60'ında hafif şiddette, santral tipte apne ve hipopneler saptamışlardır. Ancak bu bozuklukların hastaların uyku profilini ve gün içi dikkati bozmadığı sadece hafıza problemlerine yol açtığı belirtilmiştir. Uyku apne ile ilişkili bulunan tek risk faktörü yaş olarak bildirilmiştir (76).

Amino ve arkadaşları 1998 yılında yaptıkları çalışmada 16 stabil MG hastasında uyku apneyi ve timektominin etkilerini araştırmışlardır. Hastaların 12'sinde uyku apne saptanmıştır. Uyku apne saptanan hastaların dokuzu timektomi sonrası yeniden PSG ile değerlendirilmiş, altı hastada uyku apnenin ortadan kalktığı, üç hastada devam ettiği görülmüştür. Bu bulgularla nokturnal disfonksiyonun hem periferik hem de santral kolinerjik sistem ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (79).

Nicolle ve arkadaşlarının 2006 yılında yayınlanan çalışmalarında 100 MG hastası çok değişkenli apne öngörü indeksi ile değerlendirilmiş ve bu indeks doğrultusunda uyku apne öngörülen 50 hastadan 37'sine PSG yapılabilmektedir. PSG ile obstrüktif uyku apne %36, obstrüktif uyku apneye gündüz aşırı uyku halinin de eşlik ettiği uyku apne sendromu prevalansı ise %11 olarak bulunmuştur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada hipopneler apnelere daha sık saptanmış, ayrıca solunum bozukluklarının

REM'den çok Non-REM uykuda görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmanın dezavantajı, tüm hastalara PSG yapılmaması, çok değişkenli apne öngörü indeksine göre yüksek riskli kabul edilen hastaların çalışmaya alınmasıdır. Bu nedenle saptanan prevalansın gerçekte daha fazla olabileceği ifade edilmiştir (78).

MG ve uyku ile ilgili en yeni çalışma ise 2007 yılında yayınlanan, Prudlo ve arkadaşlarına aittir. Çalışmaya 19 stabil, seropozitif MG hastası alınmıştır. Klinik olarak anlamlı uyku apne şiddeti $AHI \geq 10$ kabul edilmiştir. Dört hastada hafif gündüz uykuluğu (EUS skoru:8–11), iki hastada orta derecede gündüz uykuluğu (EUS skoru:13) saptanmış, hiçbir hastada ciddi gündüz uykuluğu ($EUS > 13$) saptanmamıştır. Vital kapasitesi düşük iki hasta dışında diğer hastaların solunum fonksiyon testleri normal bulunmuştur. Arter kan gazlarında gündüz hipoksemisi veya hiperkapnisi saptanmamıştır. Uyku mimarileri hafifçe artmış evre1 uykusu ve hafifçe azalmış yavaş dalga uykusu dışında normal bulunmuş ancak arousal indeksleri yüksek bulunmuştur. Dört hastada obstruktif uyku apne [ortalama apne-hipopne indeksi $34,0 \pm 24,3$ /saat (10,6–67,8)] saptanmıştır. Solunumsal olaylar non-REM'de belirgin olarak daha fazla görülmüştür. Hastalık ciddiyeti ile UİSB arasında da ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada stabil MG hastalarında UİSB için anlamlı risk faktörü bulunamamıştır (42).

Yapılan çalışmalarda artmış VKİ, ileri yaş, erkek cinsiyet, bozulmuş solunum fonksiyonları ve/veya arter kan gazlarının MG'de UİSB gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (72, 74, 77, 79, 80).

MG ve UİSB ilişkisine yönelik az sayıdaki bu çalışmalarda hasta sayısının az olması, hasta seçiminin farklı kriterlerle yapılması, uyku apne için farklı değerler kullanılması ($AHI \geq 5$, $AHI \geq 10$) gibi metoda yönelik sorunlar dikkat çekmektedir. Dolayısıyla çalışmaların sonuçları tartışmalıdır ve yetersizdir. Ayrıca literatürde antikor durumunun UİSB'yi etkileyip etkilemediğine dair veri yoktur. Çalışmamız literatürde eksik kalan ve tartışılan bu noktalara açıklık getirmeyi amaçlamaktadır.

7. HASTALAR VE YÖNTEM

7.A. Hastalar

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nın Nöromusküler Hastalıklar polikliniğinden takipli 54 stabil, jeneralize MG hastası alındı. Tüm hastaların tanısı klinik öykü, fizik muayene, elektromiyografi ve farmakolojik testlerle doğrulanmıştı. Antikor tayımları İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapılmıştı. Hepsisi klinik olarak stabildi ve son 3 ay içinde tedavilerinde değişiklik yapılmamıştı. Çalışma yerel etik kurul komitesi tarafından uygun bulundu ve çalışma öncesi her hastadan imzalı bilgilendirilmiş onam alındı. Dışlanma kriterleri taşıyan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1. Yalnız okuler tutulum,
2. Son üç ay içinde infektif atak, myastenik kriz veya yoğun bakım yatışı,
3. Son üç ay içinde tedavide değişiklik,
4. Son üç ay içinde intravenöz immünglobulin veya plazmaferez tedavisi,
5. Son üç ay içinde timektomi veya kraniyo-fasiyal operasyon,
6. Ciddi göğüs kafesi deformitesi,
7. Ek nörolojik hastalık,
8. Ciddi psikiyatrik hastalık.

7.B. Yöntem

Hastaların antikor durumları [anti-AChR (+), anti-MuSK (+) ve seronegatif], yaşları, cinsiyetleri, vücut kitle indeksleri (VKİ), sigara kullanımları, solunum semptomları, uyku semptomları, hastalık süreleri, ek hastalık varlığı, timoma varlığı, timektomi öyküsü ve tedavi detayları hasta takip formuna kaydedildi. Solunum semptomlarından öksürük, balgam, nefes darlığı, hırıltı ve göğüs ağrısı sorgulandı. Uyku semptomlarından horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, sık uyanma, sabah başağrısı, tatminsiz uyku, noktüri, hareketli uyuma, uykuda boğulma, unutkanlık ve kötü rüya/halüsinasyon görme değerlendirildi. VKİ Khosla ve Lowe'un formülü ile hesaplandı (ağırlık-kg/boy²-m²) (81). VKİ ≥ 25 kilolu, VKİ ≥ 30 obez olarak kabul edildi. Hasta takip formu ekte sunulmuştur (Bkz. Ek 1).

Solunum sistemi değerlendirmesi

Spirometrik değerlendirme oturur pozisyonda ZAN® 740N cihazı ile yapıldı. ATS'nin spirometre kabul edilebilirlik kriterleri esas alındı (82). Birinci saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV₁), zorlu vital kapasite (FVC) ve FEV₁/FVC değerleri kaydedildi. FEV₁/FVC >%70 ve FVC <%80 restriksiyon olarak değerlendirildi (83). FEV₁/FVC <%70 obstruksiyon olarak kabul edildi (84). Her hastadan nokturnal hipoventilasyonu değerlendirmek için polisomnografik incelemeyi takiben sabah uyanır uyanmaz yarım saat içinde arter kan gazı alındı. Arter kan gazı Radiometer® ABL 5 cihazı ile analiz edildi ve pH, parsiyel arteryel oksijen basıncı (PaO₂), parsiyel arteryel karbondioksit basıncı (PaCO₂), arteriyel oksijen satürasyonu (SaO₂), bikarbonat ve standart baz açığı değerleri kaydedildi. PaO₂ <80 mmHg hipoksemi ve PaCO₂ >45 mmHg hiperkapni olarak kabul edildi (85). Sabah alınan arter kan gazı incelemesinde hiperkapni saptanan hastalardan gündüz hiperkapnisini değerlendirmek için bir arter kan gazı incelemesi daha yapıldı.

MG şiddetinin değerlendirmesi

MG'nin şiddeti uzman bir nörolog tarafından 'Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)' sınıflaması ve 'Kantitatif MG skoru (QMG)' ile değerlendirildi. MGFA sınıflaması ve QMG değerlendirme formları ekte sunulmuştur (Bkz. Ek 2, 3).

Gündüz uykululuk ve subjektif uyku kalitesi değerlendirmesi

Gündüz uykululuğunu değerlendirmek için Epworth Uykululuk Skalası (EUS), subjektif uyku kalitesini değerlendirmek için Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) anketi hastalar tarafından dolduruldu. EUS skoru >10 gündüz aşırı uyku hali için sınır kabul edildi. PUKİ'nin alt komponentleri olan 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 (PUKİ6), gündüz disfonksiyonu (PUKİ 7) değerlendirildi. PUKİ toplam skoru hesaplandı ve PUKİ total skoru >5 uyku bozukluğu olarak değerlendirildi. EUS ve PUKİ anketleri ekte sunulmuştur (Bkz. Ek 4, 5).

Polisomnografik değerlendirme

Polisomnografik değerlendirme Respironics Alice® 5-Sleep Ware bilgisayarlı polisomnografi cihazı ile yapıldı. Antikolinesteraz kullanan hastalar son ilaç dozlarını yatmadan önce aldılar. PSG ile elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), çene+bilateral tibiyal elektromiyogram (EMG) ve elektrokardiyogram (EKG) kaydedildi. Solunum eforu torakoabdominal 'piezoelektrik' kemerlerle ölçüldü. Hava akımı nazal termistör 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 (86). Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2007 kriterlerine göre manuel olarak skorlandı (40). Apne solunumun en az 10sn süreyle durması, hipopne hava akımında %50 azalmaya eşlik eden oksijen saturasyonunda %3'lük düşme ve/veya arousal olarak tanımlandı. PSG ile değerlendirilen parametreler;

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

AHI ≥ 5 ve < 15 hafif, ≥ 15 ve < 30 orta, ≥ 30 ağır uyku apne olarak değerlendirildi (87). AHI ≥ 5 ve eşlik eden gündüz aşırı uyku hali uyku apne sendromu olarak kabul edildi. Çalışmamızda ODI < 10 ve arousal indeksi < 10 değerleri normal kabul edildi (88, 89). Santral uyku apne sendromu, obstruktif uyku apne sendromu ve uyku ile ilişkili hipoventilasyon/ hipoksemi sendromu tanıları için AASM'nin uluslararası uyku hastalıkları sınıflaması kriterleri (ICSD-2) kullanıldı (45).

7.C. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kesikli değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Grupların sürekli değişkenlerle ve kesikli değişkenlerle ilişkisi için Mann-Whitney U, Student's t ve x^2 testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Korelasyon için Pearson ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

8. BULGULAR

8.A. Hastaların özellikleri

Çalışma için her antikör grubundan 30 hastanın incelenmesi planlandı ancak ölüm, taşınma, telefon değişikliği, çalışmaya alma kriterlerine uymama, çalışmaya katılmayı kabul etmeme yüzünden bu hedefe ulaşamadı. Toplam 54 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 37'si kadın, 17'si erkekti. Ortalama yaş $48\pm 14,9$ yıl, ortalama hastalık süresi $11\pm 7,7$ yıldır. Ortalama VKİ $28,4\pm 5,4$ kg/m^2 bulundu. Yirmi hasta (%37) obezdi (VKİ ≥ 30). Obezite kadınlarda %45,9 iken erkeklerde %17,6'ydı ($p=0,045$). Hastaların yaklaşık 1/3'ünün (%35,2) sigara kullanma öyküsü vardı. Sigara öyküsü olan hastaların %63,2'si ($n=12$) sigarayı bırakmıştı, %36,8'i ($n=7$) ise aktif içiciydi. Yirmidört hasta anti-AChR pozitif, 17 hasta anti-MuSK pozitif, 13 hasta ise seronegatifti. Hastaların 33'ü antikolinesteraz (AKE), 43'ü kortikosteroid, 24'ü azatioprin tedavisi almaktaydı. AKE almayan 21 hasta vardı. Sadece üç hasta hiçbir ilaç kullanmıyordu. Hastaların hiçbirisi solunum merkezini ya da uykuyu etkileyen ilaç kullanmıyordu. Otuzüç hastaya timektomi uygulanmıştı ve dördünde timoma saptanmıştı. Hastalık şiddeti açısından hastalar benzerdi, hepsi MGFA grup II idi ve QMG değerleri düşüktü. Hastaların QMG değerleri tabloda özetlenmiştir (Tablo 5). QMG-ekstremitte değeri anti-AChR pozitif hastalarda daha yüksek bulundu ($p=0,48$).

Tablo 5: Hastaların QMG değerleri

	Ortalama \pm SS*
QMG-göz	2,1 \pm 2,2 (0–8)
QMG-bulber	1,5 \pm 1,4 (0–5)
QMG-ekstremitte	3,7 \pm 3,1 (0–12)
QMG-total	7,2 \pm 5,0 (0–20)

* Standart sapma

Hastaların 20'sinde (%37) öksürük, 17'sinde (%31,5) nefes darlığı varken 24 hastada (%44,4) hiçbir solunumsal yakınma yoktu. Solunum semptomlarından nefes darlığı obez hastalarda daha belirgindi ($p=0,025$). Ancak solunum fonksiyon testleri ile obezite arasında korelasyon saptanmadı.

Hastaların 25'inde (%46,3) uyku apne sendromunun temel yakınmaları olan horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku halinden en az biri varken, 29 hastada (%53,7) bu

yakınmaların hiçbirisi yoktu. Tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, sabah baş ağrısı, noktüri ve uykuda boğulma obez hastalarda daha sıklıkla (sırasıyla $p=0,013$, $p=0,001$, $p=0,017$, $p=0,007$, $p=0,002$). Onyedili hastada (%31,5) ne solunum semptomu ne de uyku semptomu vardı. Hastaların uyku semptom sorgulamalarının özeti tabloda özetlenmiştir (Tablo 6). Semptomların varlığı ile antikor grupları arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Ek hastalık varlığı obez hastalarda daha sıklıkla ($p= 0,007$) ancak ek hastalık varlığı ile uyku apne görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Tablo 6: Uyku ile ilişkili semptomların görülme sıklığı

Semptom	Hasta sayısı	Semptom	Hasta sayısı
Unutkanlık	32	Hareketli uyuma	16
Horlama	22	Sabah baş ağrısı	10
Sık uyanma	22	Tanıklı apne	6
Tatminsiz uyku	20	Gündüz aşırı uyku hali	6
Noktüri	20	Uykuda boğulma	5

8.B. Solunum fonksiyonları

Ortalama FVC $94,2\pm 16,9$ (45–128), ortalama FEV₁ $93,2\pm 16,6$ (%42–132) bulundu. Hastaların dokuzunda (%16,7) restriktif patern saptanırken sadece bir hastada obstruktif patern vardı (FEV₁/FVC: %67, FEV₁: %78). Obstruktif paterni olan hastanın 5 paket-yıl sigara anamnezi vardı. FVC ile QMG bulber ve QMG ekstremite skorları arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r= -0,651$, $p < 0,001$ ve $r= -0,339$, $p=0,015$).

Sabah alınan arter kan gazı örneklerinde 18 hastada (%33,3) hipoksemi (62–79 mmHg) ve 10 hastada (%18,51) hiperkapni (46–51 mmHg) saptandı. Hipoksemi saptanan hastaların ortalama PaO₂'si $74,8\pm 4,4$ mmHg idi. PaO₂<60 olan hasta yoktu. PaO₂ VKİ ve yaş arttıkça azalıyordu (sırasıyla $r= -0,430$, $p=0,001$ ve $r= -0,495$, $p<0,001$). Hiperkapnisi olan 10 hastanın ortalama PaCO₂ değeri $47,8\pm 1,6$ mmHg, ortalama FVC değeri $90,60\pm 15,58$ (71–109), ortalama VKİ $28,05\pm 6,56$ kg/m² olarak bulundu ancak dördünün VKİ'si <25'ti. Hiperkapni saptanan hastaların hepsinin gün ortası arter kan gazı incelemelerinde de PaCO₂ değerleri benzerdi (ortalama 46,3 mmHg). Sadece iki hastada sabah uyanır uyanmaz değerlendirilen PaCO₂ ile gün içerisinde değerlendirilen PaCO₂ arasında 5 mmHg fark vardı. Hiperkapnik hastalarda en sık rastlanan uyku semptomu horlamaydı (%50) ve ortalama EUS skorları düşüktü ($2,0\pm 2,9$).

Antikor grupları arasında restriktif ventilatuar patern, hipoksemi ve hiperkapni varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. ($p>0,05$).

8.C. Anket sonuçları

Hastaların %7,4'ünde ($n=4$) gündüz aşırı uyku hali (EUS skoru >10), %40,7'sinde ($n=22$) uyku bozukluğu (PUKİ total >5) saptandı. Uyku bozukluğu kadınlarda %62,2, erkeklerde 47,1 oranındaydı ($p>0,05$). EUS'yi etkileyen tek parametre VKİ artışıydı ($r=0,340$, $p=0,012$).

Sık uyanma, tatminsiz uyku ve uykuda boğulma yakınması olanlarda uyku bozukluğu (PUKİ total >5) daha sıktı (sırasıyla $p <0,001$, $p=0,005$, $p=0,005$). Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali olanlar ve olmayanlar arasında uyku bozukluğu açısından istatistiksel anlamlılık saptanmadı (her bir semptom için $p >0,005$). Nefes darlığı ve öksürük olanlarda uyku bozukluğu daha sıktı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,005$). Hastalar hiperkapni varlığı açısından gruplandığında hiperkapnik olanlarda uyku bozukluğu (PUKİ total >5) daha sıktı ($p=0,004$). Uyku bozukluğu olan ve olmayan hastalar cinsiyet, yaş, VKİ, hastalık süresi, AKE ve/veya steroid kullanımı, hastalık şiddeti, solunum fonksiyonları, uyku etkinliği ve uyku apne varlığı (AHI ≥ 5) açısından birbirine benzerdi (her bir parametre için $p >0,05$).

PUKİ'nin alt komponentlerini etkileyen faktörler arasında en çok VKİ artışı dikkat çekmekteydi. PUKİ 2'yi etkileyen bir faktör yoktu. Hastaların hiçbiri uyku ilacı kullanmamaktaydı (PUKİ 6). PUKİ'nin alt komponentleri ile korelasyon gösteren parametreler tabloda özetlenmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: PUKİ'nin alt komponentleri ile korelasyon gösteren parametreler

		r (=)	p (=)
PUKİ 1 (subjektif uyku kalitesi)	Yüzeysel uyku	0,295	0,031
	Derin uyku	-0,290	0,034
PUKİ 3 (uyku süresi)	Yaş	0,515	$<0,001$
	VKİ	0,400	0,003
	PaO ₂	-0,303	0,027
	Ortalama SaO ₂	-0,415	0,002
PUKİ 4 (uyku etkinliği)	Yaş	0,361	0,007
	VKİ	0,302	0,026
	Ortalama SaO ₂	-0,339	0,012
PUKİ 5 (uyku bozukluğu)	QMG-göz	-0,312	0,023
	AHI-REM	0,348	0,010
PUKİ 7 (gündüz disfonksiyonu)	VKİ	0,362	0,007
	QMG-ekstremiteler	0,372	0,007
PUKİ total	VKİ	0,420	0,002
	PaO ₂	-0,324	0,018

8.D. Polisomnografi sonuçları

Ortalama uyku etkinliği %88,1 ± 9,1 (56–99 arasında), ortalama yüzeyel uyku (S1+S2) %68,9 ± 13,1, ortalama derin uyku (S3) %17,3 ± 10,2, ortalama REM %13,6 ± 6,1 bulundu. Genel olarak yüzeyel uyku artmış, derin uyku ve REM uykusu azalmıştı. Uyku etkinliği QMG bulber skoru arttıkça azalmaktaydı ($r = -0,322$, $p = 0,019$).

Arousal indeksi ortalama 9,24±4,18 bulundu (0,3–19,9 arasında). Hastalarımızın 20'sinde (%37,03) arousal indeksi 10'un üzerindeydi. Arousal indeksi yüksek olan hastaların 13'ünde $AHI \geq 5$ 'ti. Hastalarımızın 20'sinde arousal indeksi >10'du. Arousal indeksi >10 olan ve olmayan hastalar gruplandığında aralarında cinsiyet, yaş, solunum semptomları, diğer uyku semptomları, ek hastalık varlığı, solunum fonksiyonları, gündüz aşırı uyku hali (EUS >10) ve uyku bozukluğu (PUKİ total >5) açısından istatistiksel anlamlılık yoktu (her biri için $p > 0,05$).

Hastaların 13'ünde (%24) $AHI \geq 5$ bulundu ve hepsi obstruktif uyku apneydi. Bu hastaların 5'inde $AHI \geq 15$ 'ti (%9,3) (Tablo 8). $AHI \geq 15$ olan beş hastanın dördünün VKİ'si ≥ 30 , birinin 29,8'di. $AHI \geq 5$ ve eşlik eden gündüz uykululuğu üç hastada vardı, ancak bu hastalardan yalnızca birinin EUS skoru 10'un üzerindeydi (%1,85). Ellidört hastanın hiçbirinde uyku ile ilişkili hipoksemi/hipoventilasyon sendromu saptanmadı.

Tablo 8: Uyku apne şiddeti

AHI (solunumsal olay/saat)	Hasta sayısı (n)
Hafif ($AHI \geq 5$ ve < 15)	8
Orta ($AHI \geq 15$ ve < 30)	3
Ağır ($AHI \geq 30$)	2

Uyku apne erkeklerde %41,2 iken kadınlarda %16,2'di ($p = 0,046$). Yaşla AHI arasında pozitif bir korelasyon vardı ($r = 0,312$, $p = 0,021$). VKİ artışı ile AHI arasında korelasyon saptanmadı ($r = -0,053$, $p > 0,05$). Hastalık süresi arttıkça AHI azalmaktaydı ($r = -0,277$, $p = 0,043$). Uyku apnesi olanlarla olmayanlar solunum semptomları, uyku semptomları, ek hastalık varlığı, AKE ve steroid kullanımı, hastalık şiddeti (QMG), solunum fonksiyonları, arter kan gazları, gündüz aşırı uyku hali (EUS >10), subjektif uyku kalitesi (PUKİtotal skoru >5) açısından birbirine benzer özellikteydiler ($p > 0,05$). $AHI \geq 5$, $AHI \geq 10$ ve $AHI \geq 15$ değerleri baz alındığında antikor grupları arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Uykuda görülen solunumsal olayların büyük çoğunluğu hipopne karakterindeydi, apneler daha geri plandaydı. Bununla birlikte santral ve obstruktif apnelerin görülme sıklığı benzerdi (Tablo 9 ve 10).

Uykuda solunumsal olaylar REM’de daha yoğundu. REM’deki AHI $9,0\pm 11,8$ iken Non-REM’deki AHI $5,3\pm 9,0$ ’du ($p=0,005$).

Tablo 9: Solunumsal olayların özeti (Tüm olgular)

Tüm olgular (n=54)	İndeks (solunumsal olay/saat)	Ortalama sayı	Ortalama süre (sn.)	En uzun süre (sn.)
Santral apne	0,73	5,59	10,44	104,50
Obstruktif apne	0,82	6,03	13,37	275,50
Hipopne	4,25	30,59	17,80	229,50

Tablo 10: Solunumsal olayların özeti (AHI ≥ 5 olan olgular)

AHI ≥ 5 olan olgular (n=13)	İndeks (solunumsal olay/saat)	Ortalama sayı	Ortalama süre (sn.)	En uzun süre (sn.)
Santral apne	2,2	17,6	15,5	46
Obstruktif apne	3,1	22,3	15,2	86
Hipopne	11,6	82,5	21,6	229,5

Ortalama saturasyon REM ve Non-REM uykuda benzerdi. Hastalarımızın 19’unda (%35,18) ODI >10 ’du ve ODI REM’de daha yüksekti. Hastaların hiçbirinde kesintisiz beş dakikadan fazla süren desaturasyon saptanmadı, saptanan en uzun desaturasyon süresi 157 saniyeydi. Saturasyonun %90’nın altında geçtiği uyku süresi ortalama $0,97\pm 1,66$ bulundu (%0–6,9 arasında). Saturasyon değerleri tablo 11’de özetlenmiştir.

Saturasyon yaş ve VKİ arttıkça azalırken (sırasıyla $r= -0,592$, $p < 0,001$ ve $r= -0,464$, $p < 0,001$) FVC arttıkça artıyordu ($r= 0,276$, $p=0,46$). ODI’yi etkileyen tek faktör ileri yaşı ($r= 0,287$, $p=0,035$). Artmış VKİ genel olarak ODI’yi etkilemezken, REM’deki ODI ile ilişkiliydi ($r= 0,366$, $p=0,007$). Hastalık şiddeti ile ODI arasında ilişki saptanmadı. Minimum saturasyonu etkileyen tek parametre artmış VKİ’ydi ($r= -0,291$, $p=0,033$). Anti-AChR (+) antikor grubunda ODI >10 daha fazlaydı ($p=0,032$).

Tablo 11: Hastaların uyku çalışmasına ait oksijenizasyon değerleri

	Ortalama±Standart sapma
SaO2-REM (%)	95,7±1,7 (90–98)
SaO2-Non-REM (%)	95,7±1,1 (94–98)
SaO2-total (%)	95,8±1,2 (93–98)
ODI-REM (solunumsal olay/saat)	15,7±17,6 (0–75)
ODI-Non-REM (solunumsal olay/saat)	7,8±9,7 (0–49)
ODI-total (solunumsal olay/saat)	8,9±9,7 (0–48,4)
Min. SaO2 (%)	86,1±5,9 (73–96)

Uyku apnenin üç karakteristik semptomu olan horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin AHI ≥ 5 , AHI ≥ 10 ve AHI ≥ 15 değerlerini öngöremediğini saptadık.

8.E. Antikor durumuna göre sonuçlar

Antikor grupları arasında obezite, solunum fonksiyonlarında restriktif ventilatuar patern, hipoksemi, hiperkapni, gündüz aşırı uyku hali, uyku bozukluğu, uyku apne varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 12). Hastaların hepsi MGFA 2 idi, QMG skorları benzerdi, sadece QMG-ekstremita skoru anti-AchR pozitif hastalarda daha yüksek bulundu (p 0,48).

Tablo 12: Antikor durumuna göre sonuçlar

	Anti-AChR (+) n=24	Anti-MuSK (+) n=17	Seronegatif n=13	p
Obezite (VKİ ≥ 30)	%45,8	%23,5	%38,5	>0,05
Restriktif ventilatuar patern (FEV ₁ /FVC >%70 ve FVC <%80)	%29,2	%5,9	%7,7	>0,05
Hipoksemi (PaO ₂ < 80 mmHg)	%37,5	%11,8	%53,8	>0,05
Hiperkapni (PaCO ₂ >45 mmHg)	%20,8	%29,4	%0	>0,05
Gündüz aşırı uyku hali (EUS >10)	%8,3	%0	%15,9	>0,05
Uyku bozukluğu (PUKİ total >5)	%50	%58,8	%69,2	>0,05
Uyku apne (AHI ≥ 5 /saat)	%25	%23,6	%23,1	>0,05

9. TARTIŞMA VE SONUÇ

Uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar ve bunlara sekonder gelişen solunum yetersizliği nöromusküler hastalıklarda morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir (6, 60, 63, 65–69, 90, 91). Amyotrofik lateral skleroz, Duchenne musküler distrofi ve miyotonik distrofide UİSB, özellikle uyku apne ve nokturnal hipoventilasyon sıktır (6, 61–68, 90). Nöromusküler hastalıklar içinde yer alan MG’de ise UİSB’ye yönelik bilgiler yeterince net değildir (38, 42, 73–79).

MG’de uyku apne prevalansı (AHI ≥ 5) %36–60 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (42, 73–76, 78). Quera-Salva ve arkadaşları 20 MG hastasında uyku apne prevalansını %55 saptamışlardır. Ancak bu çalışmada hastaların %35’inde hastalık şiddeti orta ve ağırdı (74). Prevalansın %36 bulunduğu Nicolle ve arkadaşlarının çalışmasında hafif şiddetteki hastalar yanında orta ve ağır şiddetteki hastalar da değerlendirilmiştir (78). Ondokuz MG hastasında prevalansın %31,6 bulunduğu Prudloa ve arkadaşlarının çalışmasında da hastaların %47,3’ü orta ve ağır hastalık şiddetine sahipti (42). Görüldüğü gibi mevcut çalışmalarda hasta sayısı azdır ve hastalık şiddeti açısından da farklılıklar içermektedir. Bu farklılıklar MG’de uyku apne prevalansının geniş bir aralıkta seyretmesine neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda uyku apne prevalansı (%24) diğer çalışmalardan daha düşük bulunmuştur. Bu değer hastalarımızın hepsinin stabil ve hafif hastalık şiddetine sahip olmasıyla açıklanabilir.

Nöromusküler hastalıklarda uykuya ilişkili solunumsal bozukluklardan en sık görüleni nokturnal hipoventilasyondur (6, 61–63, 65, 91). Ancak bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde nokturnal hipoventilasyon/hipoksemi sendromu saptanmamıştır. MG’de UİSB’yi değerlendiren diğer çalışmalarda da bu sendrom gözlenmemiştir (42, 73–76, 78). Bazı çalışmalar MG’de uyku apnenin genel popülasyondan daha sık olduğunu ileri sürmektedir (73, 74, 76, 78). Ancak farklı toplumlarda genel popülasyonda obstruktif uyku apne sıklığının %15–47 ve obstruktif uyku apne sendromunun %1–5 olduğu dikkate alınırsa çalışmamızdaki uyku apne prevalansı (%24) genel popülasyondakiyle benzerdir (42, 44–46, 50, 51,78).

Birçok nöromusküler hastalıkta uyku etkinliği azalır, yüzeysel uyku artar ve REM uykusu azalır (6, 61, 62, 69, 91). MG çalışmalarından sadece birinde uyku etkinliğinin azaldığından bahsedilmiştir (42). Bizim çalışmamızda ortalama uyku etkinliği normal sınırlardaydı. Literatürle uyumlu olarak yüzeysel uyku artmış ve REM azalmıştı.

2000 yılından önce yapılmış çalışmalarda uykudaki solunumsal olayların

çoğunlukla santral olduğu bildirilmişken son iki çalışmada obstruktif olayların daha sık olduğu saptanmıştır (42, 73–76, 78). Çalışmamızda obstruktif solunumsal olaylar ön plandaydı ve bunların büyük çoğunluğunu hipopneler oluşturmaktaydı. Santral solunumsal olayların sık görüldüğü çalışmalardan biri olan Quera-Salva ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların hepsinde transdiyaframatik basınçlar ve maksimal inspiratuar basınçlar belirgin düşüktü (74). Belirgin solunum kas güçsüzlüğünde üst solunum yollarındaki obstruksiyona rağmen göğüs duvarı harekete geçemediğinden obstruktif apneler yanlılıkla santral apne (pseudo-santral apne) olarak yorumlanabilir (65). Bu nedenle Quera-Salvanın çalışmasında sık saptanan santral olayların gerçekte obstruktif solunumsal olaylar olabileceği düşünülebilir.

Bazı çalışmalarda MG’de uykudaki solunumsal olayların (apne ve hipopneler) ve nokturnal desaturasyonun uykunun REM döneminde daha belirgin olduğunu bildirilmişken (73–75), yakın tarihli iki çalışmada bu bulguların Non-REM döneminde daha fazla olduğu saptanmıştır (42, 73–76, 78). Bizim çalışmamızda solunumsal olaylar ve nokturnal desaturasyon REM’de daha yoğundu.

MG’de antikor durumunun hastalığın şiddeti ve klinik seyri üzerine etkisi hala tartışmalıdır(19–21). Deymeer ve arkadaşlarının bu konudaki çalışmalarında anti-MuSK (+) hastalarda bulbar tutulum ve solunumsal krizlerin daha sık olduğu, anti-MuSK (+) ve AChR (+) grupları arasında tedaviye yanıt ve prognoz açısından anlamlı klinik farklılık saptanmadığı ancak seronegatif gruptaki hastaların sonuçlarının diğer iki gruba göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (21). Literatürde MG’de antikor durumunun uykudaki solunumsal olaylar üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamızda hastalar bu açıdan da incelenmiştir ve antikor grupları arasında uyku apne parametreleri (sıklık, risk faktörleri, AHİ, ODİ, apne ve hipopne sayısı) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bulber tutulumun ve solunumsal problemlerin daha sık beklendiği anti-MuSK pozitif hastaların sonuçlarının diğer antikor grupları ile benzer bulunması, bu hastalarda polisomnografik değerlendirmenin diğer gruplarda olduğu gibi tedavi ile stabil oldukları dönemde yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Mevcut çalışmalarda kliniği ağır olan hastalarında çalışmalara dâhil edilmesine rağmen hastalık şiddeti ile uyku apne arasında ilişki saptanmamıştır (42, 74, 78). Bizim çalışmamızda hastalarımızın hepsinin hafif evrede (MGFA2) olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar hastalarımızın QMG skorları arasında farklar olsa da hastalık şiddeti ile uyku apne arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak bu sonucu diğer çalışmalarla karşılaştırmanın doğru olmadığı düşünülmüştür.

Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali semptomları obstruktif uyku apne tanısı için oldukça değerlidir (7, 52, 54, 55). Quera-Salva ve arkadaşları MG hastalarında uyku semptomlarının uyku apne açısından riskli hastaları belirlemede faydalı olabileceğini belirtmişlerdir (74). Ancak nöromusküler hastalıklarda uyku semptomları her zaman belirgin değildir (6, 60, 63, 65–69, 90, 91). Çalışmamızda hem solunum semptomu hem de uyku semptomu olmayan hastalarımızın %23,5'inde (n=17) obstruktif uyku apne saptanmıştır. Nicolle ve arkadaşları çok değişkenli apne öngörü indeksini (MAP) kullanarak 100 MG hastasını değerlendirmişler ve bu indekse göre 50 hastayı obstruktif uyku apne açısından riskli kabul etmişler ancak 37'sini PSG ile değerlendirebilmişler. Çalışmalarında uyku apne prevalansını %36 (100 hastada 36 uyku apne) saptamışlardır. Uyku semptomları, VKİ, yaş ve cinsiyetten oluşan MAP indeksi $\geq 0,5$ ise hastada obstruktif uyku apne riski yüksektir ve PSG endikasyonu vardır (92). Biz çalışmamızda MAP indeksini kullanarak sadece riskli hastaları PSG ile değerlendireseydik uyku apne prevalansımız %11,1 olacaktı. Uyku apne hastalarımızın %12,9'u MAP indeksi doğrultusunda atlanmış olacaktı. Bu sonuç MAP indeksinin uyku apneyi öngörmeye yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Ancak klinik açıdan anlamlı uyku apne kriteri olarak $AHI \geq 10$ aldığımızda uyku apneli hastaların %75'inde MAP tanı koydurucuydu. Bu nedenle MAP indeksinin klinik açıdan anlamlı uyku apne riskini belirlemede kullanışlı olabileceğini düşündük.

MG'de gündüz aşırı uyku hali yakınması %31–33 oranında bildirilmiştir (74, 93). Bizim çalışmamızda ise bu yakınma belirgin değildi (%7,4). Literatürde MG'de uyku kalitesini PUKİ ile değerlendiren yalnızca iki çalışmaya rastlanmıştır. Happe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PUKİ skorlarının MG hasta grubunda daha yüksek olduğu ve uyku kalitesinin azaldığı saptanmıştır. Genel popülasyonda uyku bozukluğu (PUKİ >5) %26,4–32 olarak bildirilmiştir (94, 95). Bizim çalışmamızda MG'de uyku bozukluğu normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (%40,7). Her ne kadar hastalarımızda uyku bozukluğunu sık saptamış olsak da Nicolle ve arkadaşlarının MG hastalarında uyku apneyi araştırdıkları çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da subjektif olarak değerlendirilen uyku bozukluğu ve gündüz aşırı uyku hali ile objektif uyku parametreleri arasında ilişki saptanmamıştır (78).

Nöromusküler hastalıklarda gündüz akciğer fonksiyonları (spirometre, ağız içi basınçları ve arter kan gazları) ile uykudaki solunumsal bozukluklar arasındaki ilişki zayıftır (6, 60, 66–68). Literatürde MG'de bu ilişkiyi değerlendiren sadece bir çalışma

vardır (74). Bu çalışmada hastaların %45'inde restriktif solunum paterni saptanmıştır ve restriksiyonla nokturnal parametreler (uyku apne ve nokturnal desaturasyon) arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamız da ise spirometre ve arter kan gazı ile nokturnal parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Hafıza problemleri, REM uykusunda azalma ve serebrospinal sıvıda anti-AChR antikor varlığından yola çıkılarak MG'de "santral sinir sistemi tutulumu" hipotezi ileri sürülmüştür (96). Shintani ve arkadaşları MG'de uyku apneyi santral kolinerjik sistem bozukluğuyla ilişkilendirirken, Quera-Salva ve arkadaşları uyku apnenin AKE kullanımıyla ve anti-AChR'ye bağlı santral kolinerjik etki ile ilişkili olmadığını söylemişlerdir (73, 77). Çalışmamızda hiperkapnik hastaların sadece %30'unda uyku apne saptanırken diğerlerinde solunum fonksiyonlarının da normal olması hiperkapninin MG'ye bağlı santral sinir sistemi tutulumundan kaynaklanabileceğini düşündürdü (96, 97).

MG'de uyku apne için en önemli risk faktörleri olarak ileri yaş ve artmış VKİ bildirilmiştir (42, 74, 76, 78). Bizim çalışmamızda bu açıdan literatürle benzerdi. Ek olarak erkek cinsiyetin de önemli bir risk faktörü olduğunu saptadık. Bir çalışma steroid kullanımının kilo alımı nedeniyle uyku apne için risk oluşturduğunu göstermiştir (78). Ancak bizim çalışmamızda steroid kullanımı sık olmasına rağmen steroid ile uyku apne arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamız hasta sayısı açısından literatürdeki benzer çalışmalardan daha üstündür. Diğer çalışmalardan farklı olarak antikor gruplarına göre de değerlendirme yapılmıştır. Tüm olgular herhangi bir indekse bakılmaksızın PSG ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızda nokturnal hipoventilasyon sendromu tanısına yönelik sürekli CO₂ monitörizasyonu yapılmaması bir dezavantaj olarak düşünülebilir. Ancak end-tidal CO₂ monitörizasyonu pediatrik yaş grubunda değerlidir. Ayrıca Amerikan Uyku Akademisi nokturnal hipoventilasyon için gece boyu CO₂ monitörizasyonunu rutinde önermemektedir (90, 98).

Çalışmamızın sonuçları şu şekilde özetlenebilir;

1. Stabil, hafif jeneralize MG hastalarında en sık görülen uyku ile ilişkili solunumsal bozukluk obstruktif uyku apnedir (%24). Çalışmamızda saptanan uyku apne prevalansı farklı toplumlarda genel popülasyonda bildirilen uyku apne sıklığı ile benzerdir.
2. Solunumsal olaylar REM uykusunda daha yoğun saptanmıştır.
3. Antikor durumu ile uyku apne sıklığı ve diğer nokturnal parametreler arasında ilişki yoktur.
4. Hastalık şiddeti ile nokturnal parametreler arasında ilişki saptanmamıştır.
5. Semptomlar uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları öngörmeye yetersizdir.
6. Gündüz akciğer fonksiyonları (spirometre ve arter kan gazı) uyku ile ilişkili solunumsal bozuklukları öngörmeye yeterli değildir.
7. Stabil, hafif jeneralize MG hastalarında subjektif değerlendirmeler doğrultusunda gündüz aşırı uyku hali nadirken (%7,4), uyku bozukluğu sıktır (%40,7). Ancak uyku bozukluğu nokturnal parametrelerle ilişkili bulunmamıştır.
8. Artmış VKİ, ileri yaş ve erkek cinsiyet uyku ile ilişkili solunumsal bozukluklar için risk faktörleridir.

10. KAYNAKLAR

1. Serdaroğlu P, Deymeer F. Kas ve Nöromüsküler Kavşak Hastalıkları 15.01.2002. Erişim 07.05.2007. <http://www.itfnoroloji.org/kas/kasindex.htm>.
2. Baykan B, Gürses C, Gökyiğit A, Öge AE. Nöroloji. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, 2004. 664–667.
3. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977; 7:36-43.
4. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:1246–1252.
5. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
6. 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; 7:1403-8.
7. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu klinik özellikleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47:117-26.
8. Oflaz H, Cuhadaroglu C, Pamukcu B et al Endothelial Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome but without Hypertension. *Respiration* 2006; 73:124-130.
9. Management of obstructive apnea/hypopnea syndrome in adults, a national guide 2003. British Thoracic society.
10. Goodday RHB, Precious DS, Morrison AD, Robertson CG. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Diagnosis and Management. *J Can Dent Assoc* 2001;67:652-8
11. Nahmias J, Lao R, Karetzky M. Right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnoea: reversal with nasal continuous positive airway pressure. *Eur Respir J* 1996; 9:945-51.
12. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2):750-6.
13. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330:1797.
14. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004; 29:484.
15. Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2004; 24:17.

16. Ropper AH, Brown RH, Phil D. Principles of Neurology, eight editions. McGraw-Hill, New York. 2005; 1250-1263.
17. Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. Orphanet Journal of Rare Diseases 2007; 2:44.
18. Myasthenia Gravis Recommendations for clinical research standards. Neurology 2000; 55:16-23.
19. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. Eur J Neurol 2005;12(6):413-8
20. Aubert S, Salort-Campana E, Franques J, Uzenot D, Pouget J. Seronegative myasthenia and myasthenia gravis with anti-MuSK antibody: A retrospective study of 20 cases. Doi: 10.1016/j.neurol.2009.01.049.
21. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. Neurology 2007; 68(8):609-11.
22. Phillips LH 2nd, Melnick PA. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. Semin Neurol 1990; 10:62-69.
23. Tamba T, Brunner NG, Grob D. Myasthenia gravis in patients with thymoma, with particular reference to onset after thymectomy. Medicine 1978; 57:411-433.
24. Laurent F, Latrabe V, Lecesne R, Zennaro H, Airaud JY, Rauturier JF, Drouillard J. Mediastinal masses: diagnostic approach. Eur Radiol 1998; 8:1148-1159.
25. Tecce PM, Fishmann EK, Kuhlman JF. CT evaluation of the anterior mediastinum: spectrum of disease. Radiographics 1994; 14:973-990.
26. Jung KJ, Lee KY, Han J, Kim J, Kim TS, Kim EA. Malignant thymic epithelial tumors: CT-pathologic correlation. AJR 2001; 76:433-439.
27. Osmalı E. Solunum Sistemi Radyolojisi. İzmir; Nobel Tıp Kitabevi, 2004. 119-127.
28. Barlas S, Tireli E, Elmacı T, Deymeer F, Serdaroglu P ve ark. Myasthenia Gravis'te Timektomi: Sonucu Etkileyen Faktörler. GKD Cer. Derg 1994; 2:395-397.
29. Sellman MS, Mayer RF. Treatment of myasthenic crisis in late life. South Med J 1985; 78:1208-1210.
30. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH et al. Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 1997; 48:1253-1260.
31. Deymeer F. Myasthenia Gravis'te Kriz. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;

- 2(22):92-96.
32. Ferguson IT, Murphy RP, Lascelles RG. Ventilatory failure in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1982; 45:217-222.
 33. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, et al. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997; 25:1228-1235.
 34. Seneviratne J, MBBS; Jay Mandrekar, PhD; Eelco F. M. Wijdicks, MD; Alejandro A. Rabinstein, MD. Noninvasive Ventilation in Myasthenic Crisis. *Arch Neurol* 2008; 65(1):54-58.
 35. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: A longterm followup study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:1121–1127.
 36. Grob D. Natural history of myasthenia gravis. In *Myasthenia gravis and myasthenic disorders* Edited by: Engel AG. New York: Oxford University Press; 1999:131-154.
 37. Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis. *Postgrad Med* 2000; 107:211-222.
 38. Perrin C, Unterborn JN, D' Ambrosio C, Hill NS. Pulmonary Complications in Neuromuscular Diseases. *Muscle Nerve* 2004; 29: 5–27.
 39. Gözükırmızı E. Uyku ve nörofizyolojisi. *EGE Psikiyatri Sürekli Yayınları, Uyku Bozuklukları* 1996; 1:13-22.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Prudlo J, Koenig J, Ermert S, Juhász J. Sleep disordered breathing in medically stable patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2007; 14(3):321-6.
 43. 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.
 44. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46:193–201.
 45. AASM. *ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed.* Westchester, Illinois.2005.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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; 328:1230-5.
51. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben 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.
52. Collop NA. Obstructive Sleep apnea. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2005; 26(1):13-24.
53. 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- 5
54. Marik PE. Leptin, Obesity, and Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000;118;569-571
55. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004; 59:347-52.
56. AARC-APT clinical practise guideline. Polysomnography. *Respir Care* 1995; 40:1336-1343.
57. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
58. 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.
59. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiatri Dergisi* 1996;7(2):107-115

60. S.C. Bourke, G.J. Gibson. Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002; 19:1194–1201.
61. David WS, Bundlie SR, Mahdavi Z. Polysomnographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997; 152: Suppl. 1, S29–S35.
62. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996; 110: 664–669.
63. 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.
64. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 1994; 49:157–161.
65. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH. Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:884–888
66. Hukins CA, Hillman DR. Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:166–170.
67. Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, et al. Sleep-related breathing impairment in myotonic dystrophy. *J Neurology* 1987; 235: 80–85.
68. 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.
69. 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.
70. Culebras A. Sleep Disorders and Neuromuscular Disease. *Seminars in Neurology* 2005; 25(1):33-38.
71. Culebras A. REM-sleep related diaphragmatic insufficiency. *Neurology* 1998; 50(suppl 4):393–394
72. Dhand UK, Dhand R. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Curr Opin Pulm Med* 12:402–408.
73. Shintani S, Shiozawa Z, Shindo K, Matsui T, Tsunoda S Sleep apnea in well-controlled myasthenia gravis. *Rinsho Shinkeigaku* 1989; 29(5):547-53.
74. Ouera-Salva MA, Guilleminault C, Chevret S, et al. Breathing disorders during sleep in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1992; 31:86-92.

75. 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 Dec; 16(9):589-94.
76. Stepansky R, Weber G, Zeitlhofer J. Sleep apnea in myasthenia gravis. *Wien Med Wochenschr* 1996;146(9-10):209-10
77. Gajdos P, Quera Salva MA. Respiratory disorders during sleep and myasthenia. *Rev Neurol (Paris)* 2001; 157(11 Pt 2):145-7.
78. Nicolle MW, Rask S, Koopman WJ, George CF, Adams J, Wiebe S. Sleep apnea in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006; 67(1):140-142.
79. 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.
80. Papazian O. Rapid eye movement sleep alterations in myasthenia gravis. *Neurology* 1976; 26: 311–316.
81. Khosla T, Lowe FR. Indices of obesity derived from body weight and height. *Br Soc Med* 1967;21:122-128
82. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-1136.
83. Kanner and Morris, *Clinical Pulmonary Function Testing: A Manual of Uniform Laboratory Procedures*. Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1975.
84. Celi B, MacNee W, and committee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
85. Karalezli A. Arterial Blood Gases. *Turkish Medical Journal* 2007;1:44-50
86. Rechtschaffen A, Kales A (Eds). *A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, Calif.: UCLA. Brain information service/Brain Research Institute; 1968
87. 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.
88. 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.
89. Yoshida K. Oral device therapy for the upper airway resistance syndrome patient. *J Prosthet Dent* 2002; 87(4):427–430.
90. Kıyan E, Okumus G, Cuhadaroğlu C, Deymeer F. Sleep apnea in adult myotonic

dystrophy patients who have no excessive daytime sleepiness. 10.1007/s11325-009-0270-6

91. 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.
92. Maislin G, Pack AI, Kribbs NB, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep* 1995; 18:158–166.
93. Gordon JL, Osorio I, Rosenberg CE, Kaminski HJ. Excessive daytime somnolence in myasthenia gravis (abstract). *Neurology* 1997; 48:256–257.
94. Zeitlhofer J, Schmeiser-Rieder A, Tribl G, et al. Sleep and quality of life in the Austrian population. *Acta Neurol Scand* 2000; 102:249-57.
95. Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M. Subjective sleep quality and sleep problems in the general Japanese adult population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:213-5.
96. Happe S, Klösch G, Zeitlhofer J. Perception of Dreams and Subjective Sleep Quality in Patients with Myasthenia gravis. *Neuropsychobiology* 2004;50:21–27
97. Keesy JC. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurol Sci* 1999; 170:77–89.
98. American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) Sleep related breathing disorders in adult. *Sleep* 22:667–689.

11. EKLER**EK I: HASTA TAKİP FORMU****SERONEGATİF ve SEROPOZİTİF MYASTENİA GRAVİS HASTALARINDA
UYKU İLE İLİŞKİLİ 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 aşırı uyku hali ()

d-Sık uyanma () e-Sabah baş ağrısı () f-Tatminsiz uyku ()

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

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

Diğer:

Ek hastalık:

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

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

ı-Deviasyon () j-Sık tonsillit ()

Diğer :.....

Hastalık süresi (ay):.....

a-Anti-Ach reseptörü () b-MuSK ()

Timoma: a-var () b-yok ()

Timektomi: a- yapılmamış () b- yapılmış (ay önce)

Şu anda tedavi: a- var () b- yok ()

Son 12 ay içindeki tedavi:

Asetilkolin esteraz inhibitörü: var (.....mg/gün) yok ()

Kortikosteroidler: var (..... mg/gün) yok ()

Azotioprin: var (..... mg/gün) yok ()

İv immunglobulinler: var (..... /en son.....ay önce) yok ()

Plazma değişimi: var(...../en sonay önce) yok ()

MG şiddeti (MGFA sınıflaması):.....

OMG skoru, çalışma döneminde:.....

PSG: AHI:.....

SFT(A-V eğrisi ile birlikte):

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

Arter Kan Gazı: pO₂:..... pCO₂:..... pH:..... SatO₂:..... HCO₃:..... SBE:.....

Epworth uykululuk skoru:.....

Pittsburgh uykululuk skoru:.....

EK II:MGFA KLİNİK SINIFLAMASI

Sınıf I Oküler kas güçsüzlüğü

Göz kapamada güçlük eşlik edebilir

Diğer kas güçleri normal

Sınıf II Oküler kaslar dışında hafif kas güçsüzlüğü

Yanı sıra herhangi şiddette oküler kas güçsüzlüğü eşlik edebilir

IIa Baskın olarak iskelet kasları, aksiyel kaslar etkilenmiş

Yanı sıra orofarengal kas tutulumu daha az olarak eşlik edebilir

IIb Baskın olarak orofaringeal kaslar, solunum kasları ya da her ikisi etkilenmiş

Yanı sıra daha az oranda ya da eşit miktarda iskelet kasları, aksiyel kasların tutulumu eşlik edebilir

Sınıf III Oküler kaslar dışındaki kaslarda orta şiddette kas güçsüzlüğü

Yanı sıra herhangi şiddette oküler kas güçsüzlüğü eşlik edebilir

IIIa Baskın olarak iskelet kasları, aksiyel kaslar etkilenmiş

Yanı sıra orofarengal kas tutulumu daha az olarak eşlik edebilir

IIIb Baskın olarak orofaringeal kaslar, solunum kasları ya da her ikisi etkilenmiş

Yanı sıra daha az oranda ya da eşit miktarda iskelet kasları, aksiyel kasların tutulumu eşlik edebilir

Sınıf IV Oküler kaslar dışında ciddi kas güçsüzlüğü

Yanı sıra herhangi şiddette oküler kas güçsüzlüğü eşlik edebilir

IVa Baskın olarak iskelet kasları, aksiyel kaslar etkilenmiş

Yanı sıra orofarengal kas tutulumu daha az olarak eşlik edebilir

IVb Baskın olarak orofaringeal kaslar, solunum kasları ya da her ikisi etkilenmiş

Yanı sıra daha az oranda ya da eşit miktarda iskelet kasları, aksiyel kasların tutulumu eşlik edebilir

Sınıf V Entübasyonla tanımlanır, mekanik ventilasyon eşlik edebilir/etmeyebilir(postop rutin uygulama dışında) Entübasyon olmadan beslenme tüpü kullanımı hastayı **sınıf IVb** yapar.

EK III: QMG SKORLAMASI**Adı-Soyadı:****Tarih:****Mestinin'dan kaç saat sonra:**

	0	1 (Hafif)	2 (Orta)	3 (Ağır)	Toplam
Lateral bakışta çift görme (sn)	61	11-60	1-10	spontan	
Yukarı bakışta ptoz (sn)	61	11-60	1-10	spontan	
Yüz kasları	Normal göz kapama	Tam göz kapama, zaaf var, direnç var	Tam göz kapama, direnç yok	Tam olmayan göz kapama	
Yutma (1/2 bardak)	Normal	Minimal öksürük, Boğaz temizleme	Ciddi öksürük, Nazal regürjitasyon	Yutamama (denemiyor)	
Dizartri (1-50 sayma)	Yok	30-49	10-29	0-9	
Sağ kol 90° uzatma (sn)	240	90-239	10-89	0-9	
Sol kol 90° uzatma (sn)	240	90-239	10-89	0-9	
Sağ el sıkma (kgW)	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
Sol el sıkma (kgW)	≥45 ≥30	15-44 10-29	5-14 5-9	0-4 0-4	
Başın 45° yatar pozisyonu (sn)	120	30-119	1-29	0	
Sağ bacak 45° kaldırma (sn)	100	31-99	1-30	0	
Sol bacak 45° kaldırma (sn)	100	31-99	1-30	0	
Vital kapasite (% beklenen)	≥80	65-79	50-64	<50	

Yapan kişi:**Total QMG skoru (0-39):**

EK IV: EPWORTH UYKULULUK SKALASI

SORU: Aşağıdaki durumlarda hangi sıklıkla uyuklama eğilimindediniz? (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 tiyatrodada 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 V: 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. Cevaplarımız, 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 uyanıdınız?

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 problemi 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) diğ er sebepler, lütf en açıklayınız _____

Geç en ay içinde bu sebepten dolayı ne sıklıkta uyku problemi yaşad ınız?

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

6. Geç en ay içinde, genel olarak uyku kalitenizi nasıl değ erlendirirsiniz?

Çok iyi ()

İyi ()

Biraz kötü ()

Kötü ()

7. Geç en ay içinde ne sıklıkta uyku ilacı kullandınız? (reçeteli veya reçetesiz)

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

8. Geç en ay içinde, gün içinde araba kullanırken, yemek yerken veya sosyal aktiviteler esnasında ne sıklıkla uyanık kalmakta güçlük yaşad ınız?

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

9. Geç en ay içinde, iş lerinizi yapmak sizin için ne oranda problem teşkil etti?

Hiç problem yaratmad ı () Çok az bir problem yaratt ı ()

Biraz problem yaratt ı () Çok problem yaratt ı ()

10. Eş iniz veya oda arkadaş ınız var mı?

Yok ()

Eş im/oda arkadaş ım ayrı odada ()

Eş im/arkadaş ım aynı odada ama ayrı yatakta ()

Eş im/arkadaş ım aynı yatakta uyuyoruz ()

11. Aynı yatağı paylaşt ığınız eş iniz veya oda arkadaş ınıza geçtiğ imiz ay içinde bunları yaş ayıp yaşamad ığ ınızı sorun

(a) yüksek sesle horlama

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

(b) uyku sırasında nefesler arasında uzun boşluklar, duraklamalar

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

(c) uykunuzda bacaklarda kasılma ya da hareket

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

(d) uykuda mekan/zaman/kiş i bilinçsizliğı

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

(e) Baş ka bir uyku problemi gözlemediyse lütf en açıklayınız

.....

.....

Geçtiğ imiz ay içinde hiç olmad ı () Haftada birden az ()

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

12. ÖZGEÇMİŞ

Ad-soyad: **Rabia Engin ÜNVER**
 Doğum yeri -tarihi: Bursa/23.07.1979
 Medeni durum: Evli
 Yabancı dil: İngilizce
 Adres: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Çapa/İSTANBUL
 Tel: 0090-212-414 20 00(31707)
 GSM: 0-533-241 73 86
 E-mail: unverrabia@yahoo.com

Eğitim ve akademik durum

İlkokul: Setbaşı İlköğretim Okulu, Bursa
 Ortaokul ve Lise: Bursa Atatürk Lisesi
 Lisans: Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Bursa-2003
 Yüksek lisans: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD

BURSLAR

Yurtdışı: ERS 2006-Gümüş Burs
 Yurtdışı: ERS 2007-Gümüş Burs

Ulusal Bildiriler

1- Herediter faktör taşıyıcısı venöz tromboembolizm olgularında d-dimer

G. Okumuş, R. Ünver, K. Güven, T. Tohumcu, E. Kıyan, L. Tabak, H. İşsever, O.

Arseven

(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre-2006; Sözlü sunum)

2- Pulmoner tromboemboli tanısı alan olgularda üç farklı klinik skorlama yönteminin karşılaştırılması

Gülfer Okumuş, Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Levent Tabak, Halim İşsever, Orhan Arseven

(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre-2006; Sözlü sunum)

3- Pulmoner tromboemboli tanısında bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi uyumu

L. Pur, G. Okumuş, R.E. Ünver, E. Kıyan, L. Tabak, T. Ece, H. İşsever, O. Arseven

(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre-2006; Tartışmalı poster)

4- Venöz tromboembolizm olgularında yaşam kalitesi

Gülfer Okumuş, Gökşen Kuran, Rabia Engin Ünver, Feyza Erkan, Halim İşsever, Orhan Arseven, Esen Kıyan, Levent Tabak

(Toraks Derneği 9.Yıllık kongre-2006; Tartışmalı poster)

- 5-** Tiner kullanımına bağlı santral uyku-apne sendromu tanılı olgu; Olgu sunumu
 Rabia Ünver, Reyhan Yıldız, Çağlar Çuhadaroğlu, Zeki Kılıçaslan
 (Toraks Derneği 9.Yıllık kongre–2006; Poster)
- 6.** Taze peynir tüketimine bağlı Mikobakterium Bovis tüberkülozu: Olgu sunumu
 Rabia Engin Ünver, Fatih Yakar, Kaya Köksalan, Zeki Kılıçaslan
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007:Poster)
- 7.** Pulmoner tromboembolide trombolitik tedavinin etkinliği: Sözlü sunum
 Gülfer Okumuş, Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Halim İşsever, Orhan Arseven
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007)
- 8.** KOAH’lı olguda Budesonid/Formoterol tedavisinin uyku kalitesine etkisi
 Gülseren Sağcan, Çağlar Çuhadaroğlu, Cengiz Şen, Ebru Duygu, Rabia Engin Ünver
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007:Poster)
- 9.** Cheyne-Stokes solunum paternine sahip hastaların tedavisinde yeni bir BİPAP modu
 Ufuk Memiş, Rabia Engin Ünver, Gülseren Sağcan, Çağlar Çuhadaroğlu
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007: Tartışmalı Poster)
- 10.** Pulmoner tromboembolide cinsiyet ve yaşa göre klinik ve laboratuvar özellikler
 Rabia Ünver, Gülfer Okumuş, Esen Kıyan, Turhan Ece, Levent Tabak, Halim İşsever,
 Orhan Arseven
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007: Tartışmalı Poster)
- 11.** Vena cava inferiora filtre takılan olguların uzun dönem takibi: Sözlü sunum
 Gülfer Okumuş, Rabia Ünver, Koray Güven, Ege Terzibaşoğlu, Esen Kıyan, Halim
 İşsever, Orhan Arseven
 (Toraks Derneği 10.Yıllık Kongre–2007)
- 12.** Pulmoner hipertansiyonlu olgularımızda takip ve sağkalım süreleri
 Gülfer Okumuş, Rabia Engin, Esen Kıyan, Halim İşsever, Orhan Arseven, A. Kaya Bilge
 (Toraks Derneği 11.Yıllık Kongre–2008: Tartışmalı Poster)
- 13.** Akciğer tutulumundan inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısına
 Gülseren Sağcan, Rabia Engin Ünver, Ufuk Memiş, Gülfer Okumuş, Esen Kıyan, Orhan
 Arseven
 (Toraks Derneği 11.Yıllık Kongre–2008: Poster)
- 14.** KOAH hastalarında metabolik sendrom ve etkileri
 Ufuk Memiş, Gülseren Sağcan, Rabia Engin Ünver, Tuba Bilsel, Gökşen Kuran,
 Gülfer Okumuş, Halim İşsever, Esen Kıyan
 (Toraks Derneği 12.Yıllık Kongre–2009: Sözlü sunum)
- 15.** Myasthenia Gravis ve yaşam kalitesi
 Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Gökşen Kuran, Halim İşsever, Feza Deymeer

(Toraks Derneği 12.Yıllık Kongre–2009: Poster)

16. Myasthenia Gravis ve uyku kalitesi

Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Gökşen Kuran, Halim İşsever, Feza Deymeer

(Toraks Derneği 12.Yıllık Kongre–2009: Poster)

Uluslararası Bildiriler

1. Herediter faktör taşıyıcısı venöz tromboembolizm olgularında d-dimer

G. Okumuş, R. Ünver, K. Güven, T. Tohumcu, E. Kıyan, L. Tabak, H. İşsever, O. Arseven

(ERS 2006 Münih Kongresi; e-Poster)

2- Pulmoner tromboemboli tanısı alan olgularda üç farklı klinik skorlama yönteminin karşılaştırılması

Gülfer Okumuş, Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Levent Tabak, Halim İşsever, Orhan Arseven

(ERS 2006 Münih Kongresi; Sözlü sunum)

3- Pulmoner tromboemboli tanısında bilgisayarlı tomografi ve sintigrafi uyumu

L. Pur, G. Okumuş, R.E. Ünver, E. Kıyan, L. Tabak, T. Ece, H. İşsever, O. Arseven

(ERS 2006 Münih Kongresi; e-poster)

4- Venöz tromboembolizm olgularında yaşam kalitesi

Gülfer Okumuş, Gökşen Kuran, Rabia Engin Ünver, Feyza Erkan, Halim İşsever, Orhan Arseven, Esen Kıyan, Levent Tabak

(ERS 2006 Münih Kongresi; e-poster)

5. Pulmoner tromboembolide trombolitik tedavinin etkinliği

Gülfer Okumuş, Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Halim İşsever, Orhan Arseven

(ERS 2007 Stockholm Poster discussion)

6. Pulmoner tromboembolide cinsiyet ve yaşa göre klinik ve laboratuvar özellikler

Rabia Ünver, Gülfer Okumuş, Esen Kıyan, Turhan Ece, Levent Tabak, Halim İşsever, Orhan Arseven

(ERS 2007 Stockholm Poster)

7. Vena cava inferiora filtre takılan olguların uzun dönem takibi

Gülfer Okumuş, Rabia Ünver, Koray Güven, Ege Terzibaşoğlu, Esen Kıyan, Halim İşsever, Orhan Arseven

(ERS 2007 Stockholm Poster discussion)

YAYINLAR

1- "Pulmoner tromboemboli tanısı alan olgularda üç farklı klinik skorlama yönteminin karşılaştırılması"

Gülfer Okumuş, Rabia Engin Ünver, Esen Kıyan, Levent Tabak, Halim İşsever, Orhan Arseven