

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU VE AKCİĞER HASTALIKLARI

Obstructive Sleep Apnea and Lung Diseases

Yavuz Selim İNTEPE, Eylem YILDIRIM, Bülent ÇİFTÇİ

ÖZET

Değişik klinik durumların bir araya gelmesiyle, farklı özellik oluşturması overlap terimi ile açıklanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım gibi obstrüktif akciğer hastalıkları(OAH) obstrüktif uyku apne (OUA) hastalığı ile sıklıkla birbirlerine eşlik eden hastalıklardır. Overlap sendromunda ortaya çıkan morbidite ve mortalite hastalıkların tek başlarına olduklarından anlamlı yüksektir. Sigara içimi, obezite, burun hastalıkları ve kronik enflamasyon ortak risk faktörleridir. Bu derlemede, literatür bilgileri ile OAH ve OUA birlikteliğinin patofizyolojisi ve klinik sonuçları özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Astım, KOAH, Obstrüktif uyku apne, Overlap Sendromu*

ABSTRACT

The overlap term is explained by the formation of different features by combining different clinical conditions. Obstructive lung diseases (OLD) like chronic obstructive lung disease (COPD), asthma are frequently comorbid diseases with obstructive sleep apnea. The morbidity and mortality that occur in the overlap syndrome are significantly higher than those of the diseases alone. Smoking, obesity, nasal diseases and chronic inflammation are common risk factors. In this review, the pathophysiology and clinical results of OLD and OSA overlap were summarized with literature information.

Keywords: *Asthma, COPD, Obstructive sleep apnea, Overlap Syndrome*

Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Yozgat

Yavuz Selim İNTEPE, Doç.Dr.
Eylem YILDIRIM, Dr. Öğr. Üyesi
Bülent ÇİFTÇİ, Prof. Dr.

İletişim:

Doç. Dr. Yavuz Selim İNTEPE,
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
Adnan Menderes Bulvarı No:44,
66200, Yozgat
Tel: +90 533 9479287
e-mail:
dryavuz76@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 24.12.2017
Kabul tarihi/Accepted: 27.03.2018

Bozok Tıp Derg 2018;8(Özel Sayı):9-14
Bozok Med J 2018;8(Özel Sayı):9-14

Bu çalışma Üniversitemizin **13 Mayıs 2017** tarihinde düzenlediği **Uyku Sempozyumu**'nda sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yollarının tam(apne) veya kısmen(hipopne), geçici süreli ve tekrarlayıcı tıkanmasına bağlı artan solunum eforu ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Kadınlarda %2 ve erkeklerde %4 sıklıkta görülmektedir. Uykuda solunumun durması, horlama ve gündüz aşırı uykululuk ana belirtileridir (1). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partikül ve gazlar nedeniyle oluşan hava yollarında ve/veya alveolar anormalliklere bağlı kalıcı solunumsal belirtiler ve hava akımı kısıtlılığı ile karakterize yaygın, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Dünyada ölüm nedeni olarak 4. sırada yer almaktadır, 2020 de 3.sırada olması beklenmektedir. En sık solunumsal belirtileri nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. En önemli risk faktörü sigara içimidir. Ayrıca biomass maruziyeti ve hava kirliliği gibi çevresel etkenlerde riski arttırmaktadır. Kişiye ait genetik faktörler, anormal akciğer gelişimi ve hızlanmış yaşlanmada KOAH gelişimine neden olmaktadır. Kronik bronşit (küçük havayolu hastalığı) ve amfizem(parankim hasarı) hava akımı kısıtlılığın, kişiden kişiye değişen, bileşenleridir (2,3). Astım, çeşitli hücre ve hücresele elementlerin rol aldığı, hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Kronik inflamasyon, özellikle gece veya sabaha karşı gelişen, tekrarlayıcı özellik gösteren öksürük, göğüste sıkışıklık hissi ve hırıltılı solunumla karakterizedir. Genetik predispozisyon ve çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında önemli faktörler. Dünyada prevalansı %1-18 arasında ve yaklaşık 300 milyon kişiyi etkilemektedir. Ülkemizde %0.3 ile %7.6 arasında değişmektedir (4,5).

Uyku ve Solunum Fizyolojisi

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD-3) KOAH ve ASTIM "Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları" başlığı altında, "Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon Bozuklukları" içerisinde "Medikal Bozukluklara bağlı Uyku ile ilişkili Hipoventilasyon" altbaşlığında yer almaktadır (1). Tanısal kriterler aşağıda belirtilmiştir:

1) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bulunması (Uykuda PaCO₂>45mmHg)

2) Hipoventilasyonun primer nedeni olarak akciğer parankim hastalığı veya havayolu hastalığı, pulmoner vasküler patoloji, göğüs duvarı hastalığı,

nörolojik hastalık veya kas hastalığının bulunması

3) Hipoventilasyona neden olabilecek obezite hipoventilasyon sendromu, ilaç-madde kullanımı veya bilinen konjenital santral alveolar hipoventilasyonun bulunmaması

Literatürde sıklıkla KOAH ve OUAS birlikteliği Overlap Sendromu olarak tanımlanmaktadır. Son yayınlanan çalışmalarda obstrüktif akciğer hastalıkları (obstructive lung diseases (OLD)) ve obstrüktif uyku apne (obstructive sleep apnea) birlikteliğine OLDOSA sendromu tanımlaması da yapılmaktadır. Her iki klinik durumun obezite, sigara içimi, gastroözofageal reflü, artmış hava yolu rezistansı, lokal ve sistemik inflamasyon gibi ortak risk faktörleri bulunmaktadır (6). Normal uyku sürecinde solunum kontrol merkezinin duyarlılığında azalma, hava yolu direncinde artış, bazal metabolizma hızında azalma, fonksiyonel rezidüel kapasitede düşme, ventilasyon/perfüzyon dengesinde bozulma, ve kas kontraktilesinde azalma meydana gelmektedir. Tidal hacmin azalması, solunum sıklığında artış ve dakika ventilasyonunda azalma ile sonuçlanan solunum sisteminde düzensizlik ortaya çıkmaktadır. Kan gazında PaO₂ de 3-10 mmHg azalma, PaCO₂ 2-8 mmHg artış ve SaO₂ de %1-2 azalma meydana gelmektedir (7). Overlap sendromunda meydana gelen fizyolojik bozulmalar, uyku solunum fizyolojisinin artmış üst hava yolu rezistansı, uykuda ventilasyonda azalma ve santral solunum dürtüsünde ki değişiklikler ile açıklanmaktadır (8) KOAH 'da nokturnal oksijen desaturasyonu, artmış gündüz uykululuğu, insomni, artmış arousal, uykuya başlama ve sürdürme zorluğu gibi uyku bozuklukları görülmektedir (7,8)

KOAH ve OSA

Faria ve ark. Yaptıkları çalışmada KOAH tanısı olan 91 hastaya uyku apne klinik skoru anketi, berlin anketi ve epworth uykululuk anketi uygulamışlar ve 24 üne polysomnografi yapılmıştır. Çalışmanın amacı bu üç anketin KOAH hastalarında OSA tanısı saptama gücünü değerlendirme olarak belirtmişlerdir. On dört hasta (%15.4) UAPKS tarafından yüksek olasılıkla OSAS'a sahipti, 32 (% 32.5) BA ile yüksek bir olasılığı vardı ve 37 (% 40.7) ESS'ye göre aşırı uykululuk saptanmıştır. PSG yapılan 24 hastanın 5(%20.8) inde OSAS tanısı

kesinleştirilmiştir. BA ve ESS KOAH hastalarında OSA olasılığını doğru bir düzeyde belirleyememektedir (ROC alanı 0.54 (95% CI: 0.329–0.745, P=0.75) ve 0.69 (95% CI: 0.47–0.860, P=0.10), sırasıyla. UAPKS anlamlı düzeyde doğru sonuç vermiştir, (ROC alanı 0.82, 95% CI: 0.606–0.943, P=0.02). KOAH hastalarında UAPKS'u OSA 'yı tahmin etmede BA ve ESS den daha yüksek sonuç vermiştir (9). Bir çalışmada obstruktif havayolu hastalıklarında azalmış pulmoner fonksiyonun OSA için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. KOAH/Astım tanısı olan ve öyküsünde OAD olmayan hastaya zorlu 1. Saniyede akım hacmi (%FEV1) ve OSA riskini belirlemek içinde Berlin anketi uygulanmıştır. Prospektif, gözlemsel olarak yürütülen çalışmada OAD olan grupta OSA riski kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (%55.2 & %7.5 , p < 0.0001). Tahmin edilen %FEV1 de OAD hastalarında OSA yüksek ve düşük riskini belirlemede bir fark saptanmamıştır. ROC analizinde tahmin edilen %FEV1 yüksek OSA riski için anlamlı bir değer bulunmamıştır. Lojistik regresyon analizinde OSA riski ile ilişkisi yoktur. Çoklu regresyon analizinde tahmin edilen %FEV1 ile AHI, oksijen desaturasyon indeksi, % 90 oksijen saturasyonu altında geçirilen zamanın % sive ortalama oksijen saturasyon arasında korelasyon bulunmamıştır. OSA'nın OAD hastalarında obeziteye bağlı olarak sık bulunduğunu ama %FEV1 değerinin bağımsız bir risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır (10).

Overlap sendromuna bağlı KOAH alevlenme şiddetinin araştırıldığı bir çalışmada 51 hasta kan gazı değerleri, antibiyotik ve steroid ihtiyaçlarına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Hastaların atakları kontrol altına alındıktan sonra polysomnografileri yapılarak OSA tanısı 13 (%25.5) hastaya konulmuştur. Sadece KOAH tanısı olan 38 hastanın 26 sında hafif-orta şiddette atak olurken overlap sendromu olan KOAH hastalarının çoğunda(9/13) ağır-hayatı tehdit eden atak saptanmıştır (p=0.021). Metabolik sendrom ve obezite overlap sendromu olan KOAH hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (P < 0.001). Sonuç olarak overlap sendromunun KOAH hastalarında akut alevlenmenin şiddetini arttırdığını bildirmişlerdir (11). Overlap sendromunda kardiyovasküler hastalıkların bulunması temeldir. OSAS da görülen hipoksemik ataklar, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite artışı ile

anlamlı ilişkilidir. Ortak patogeneze sistemik enflamasyon ve oksidatif stresdir. NF-κB, TNF-α, IL-6, IL-8 gibi sitokinler sempatik aktivasyona cevap olarak artarak endotelial disfonksiyona ve aterosklerotik plaklara neden olmaktadır (12).

KOAH ve OSA (overlap sendromu) olan hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme riski her iki hastalıktan birine sahip olan hastalardan daha yüksektir. Bu bilgiden yola çıkılarak yapılan çalışmada overlap sendromunun mortaliteye ve KOAH alevlenmelerine etkisi ile sürekli pozitif hava basıncın (CPAP) tedaviye katkısı araştırılmıştır. Overlap sendromu olan ve CPAP ile tedavi edilen 228 hasta, overlap sendromu olup CPAP tedavisi almayan 213 hasta ve KOAH olup OSA olmayan 210 hasta ortalama 9.4 yıl takip edilmiştir. Çalışmanın sonlanım noktası herhangi bir nedene bağlı gelişen mortalite ve KOAH alevlenmeye bağlı ilk hastaneye yatış olarak belirlenmiştir. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, sigara içimi, alkol tüketimi, eşlik eden hastalıklar, KOAH ağırlığı, AHI ve gündüz uyukluğu düzeltildikten sonra overlap sendromu olan ve CPAP tedavisi almayan grubun sadece KOAH olan gruba göre anlamlı yüksek mortalite (relative risk, 1.79; 95% confidence interval, 1.16–2.77) ve hastaneye yatış gerektiren daha ağır KOAH alevlenmeleri (relative risk, 1.70; 95% confidence interval, 1.21–2.38) sahip oldukları saptanmıştır. Overlap sendromu olup CPAP tedavisi alan hastaların sadece KOAH olan gruba göre her iki sonuç için artmış riske sahip olmadıkları gösterilmiştir. Overlap sendromunun artmış ölüm riski ve KOAH alevlenmelerine bağlı hastaneye yatışlarla ilişkili bulmuşlardır. CPAP tedavisinin sağkalımda ve ataklarda düzelmeye katkı sağladığını tespit etmişlerdir. (13).

Overlap sendromu olan hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran en önemli faktör nokturnal oksijen desaturasyonudur. Gündüz hipoksemisi olmayan veya gündüz hipoksemisi PO₂≥60 mmHg olan KOAH'lılarda, kayıt süresinin %30'dan fazlasında, SaO₂'nin% 90'ın altına düşmesi nokturnal oksijen desaturasyonu olarak tanımlanmıştır. Polisomnografi kaydı sırasında 'spike patern' olarak adlandırılan derin, ince 'çivi' gibi oksijen desaturasyon kaydı tipiktir (Resim 1).

Alveoler hipoventilasyon esas etken olmakla birlikte ventilasyon/perfuziyon dengesizliği, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, hava yolu direncinde artış, ölü boşluk artışı ve KOAH/OSA birlikteliği diğer etkenlerdir. Nokturnal oksijen desaturasyonuna bağlı olarak uyku kalitesinde azalma, pulmoner hipertansiyon, polisitemi, kardiyak aritmiler, koroner dolaşım ve myokard patolojileri ile uykuda ani ölüm sıklığında artış olmaktadır(14,15). KOAH ağırlığının overlap sendromunda komplikasyonlara etkisinin nokturnal oksimetre ölçümü ile araştırıldığı bir çalışmada 103 hastanın pulmoner fonksiyon testi, NOD indeksi, epworth uykululuk anketi kullanmıştır. Oksijen desaturasyon indeksi FEV 1, FEV 1 /FVC and predicted % FEV 1 ile pozitif korelasyon göstermektedir. ODI GOLD evreleri arasında anlamlı farklı bulunmuştur (p=0.03) ve ortalama (SS) ODI değerleri, sırasıyla, GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3 and GOLD 4 için 9.9 (10.7), 4.4 (4.3), 4.8 (6.2) ve 2.8 (3.6) dir. ODI'nin hava akımı kısıtlılığı ile ters korelasyonunu öncelikle, ilerlemiş KOAH hastalarında ki boyun çevresinde ki yağ ve yumuşak doku miktarının azalmasına bağlı olarak üst havayolu açıklığının ve buna bağlı olarak desaturasyon olasılığının azalmasına bağlamışlardır (16).

Astım ve OSA

Astım ve KOAH'ın ortak ve ayırt edici birçok özelliği tablo 1 de gösterilmektedir (17). Astım birçok fenotipi olan kronik enflamatuar bir hastalıktır. OUA'nin astım ataklarının bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. OUA ve astım sıklığını, ilişkisini ve hastalarının özelliklerini araştıran bir çalışmada 47 hastanın demografik, klinik bilgileri, vücut kitle indeksleri, uyku testi sonuçları ve tedavileri retrospektif incelenmiştir. OUA olan astım hastalarının yaş ortalaması OUA olmayan astım hastalarından anlamlı yüksek bulunmuştur (59 yıl/48.7 yıl, p=0.0158). OUA erkeklerde(%73.3) kadınlara göre daha sık saptanmıştır. OUA sıklığı (%57.4) genel popülasyona göre daha sık saptanmıştır. Sonuç olarak, astım hastalarında, kontrol altına alınamayan semptomların varlığında OUA araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (18). Optimal medikal tedaviye rağmen, astım belirtileri nedeniyle en az bir gece uyanması veya sabah erken uyanması ve habitual horlaması olan hastalarda nokturnal astım ve OUAS ilişkisi ile CPAP tedavisinin

OUAS 'ı olan astım hastalarında gece semptomlarının düzelmesine katkısı araştırılmıştır. Gece semptomlarının sıklığı GINA klavuzuna göre belirlenmiş, hastalar total AHI değerine göre gruplandırılmış ve AHI≥15 olanlara nazal CPAP tedavisi uygulanmıştır. OUAS olan astım hastalarında uyku daha yüzeysel ve uyku süresince ortalama minimum oksijen saturasyonu anlamlı düşük bulunmuştur (p=0.003). CPAP tedavisinin solunum fonksiyon testine anlamlı katkısı gözlenmezken, gece semptomlarında anlamlı düzelleme saptanmıştır (p=0.04). Sonuç olarak nokturnal astımı olan bazı hastalarda OUAS'nin nokturnal semptomlardan sorumlu olabileceği ve CPAP'ın solunum fonksiyon testindeki anormallikleri düzeltmeden nokturnal semptomları azaltabileceğini bildirmişlerdir (19). Zayıf astım kontrolü ve OUA arasında, hava yolu enflamasyonu, obezite ve diğer mekanizmalardan kaynaklandığı ileri sürülen çalışmalardan yola çıkılarak yürütülen bir çalışmada, ağır ve orta şiddetteki astım hastalarında OUA sıklığı ve şiddeti araştırılmıştır. Gruplar 26 hastadan oluşacak şekilde ağır, orta astım ve astım olmayan kontrol grubu olarak tasarlanmıştır. Tüm hastalara polisomnografi, akım ölçümleri, juniper astım kontrol ve yaşam kalitesi anketleri uygulanmıştır. AHI ≥15 olarak kabul edildiğinde ağır astım hastalarının 23/26 (%88), orta astım hastalarının 15/26 (%58) ve kontrol grubunun 8/26 (%31) OUA saptandı (P < .001). AHI ≥5/h kabul edildiğinde ise, OUA hastaların %50 (ağır), %23 (orta) ve %12 (kontrol) saptanmıştır. (P=.007). Ortalama nokturnal arteriyel oksijen saturasyonu ağır astım hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptanmıştır (p=0.005). Sonuç olarak OUA sıklığı ağır astımlılarda orta şiddetteki astım hastalarına göre ve her iki astım grubunda kontrol grubuna daha sık ve şiddetli saptanmıştır(20). BPAP (bilevel positive airway pressure) non-invaziv mekanik ventilasyon ve oksijen desteği, overlap sendromunun temel tedavisidir. Kilo kaybı, sigaranın bırakılması, alkol ve sedatif ilaçlardan kaçınılması konservatif önlemlerdir. Tüm gece boyu devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) tedavisinin OUA si olan ve olmayan KOAH hastalarında yürüme kapasitesine olan etkisi araştırılmıştır. Orta-ağır evrede li 46 KOAH hastasına PSG, CPAP titrasyonu, yürüme testi, idrar katekolamin seviyesi ve klap atım hızı değişkenliği ölçülmüştür. Overlap sendromu olan grupta, CPAP

tedavisi ile yürüme kapasitesi 226.4 ± 95.3 metreden 288.6 ± 94.6 metreye çıkarken ($P < 0.05$), idrar katekolamin, kalp hızı değişkenliği, oksijenasyon, borg skalası azalmıştır. CPAP tedavisinin overlap sendromu olan KOAH hastalarının egzersiz kapasitelerine anlamlı katkısını göstermişlerdir (21).

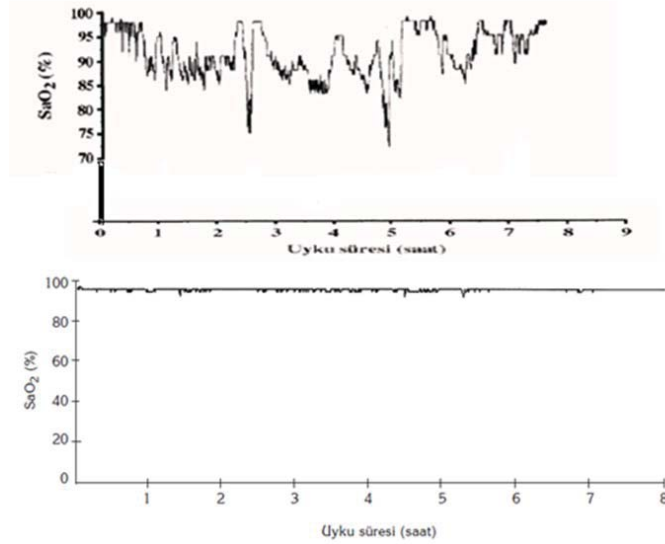
SONUÇ

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku sırasında üst solunum yollarının tekrarlayan tam ya da kısmi çöküşü

ile karakterize olan yaygın bir hastalıktır. Eğer OUA 'ye aşırı gündüz uykululuğu, yorgunluk veya bitkinlik belirtileri eşlik ederse obstrüktif uyku apne sendromu terimi kullanılır. Kronik akciğer hastalıkları OUA'ya neden olmakta ve OUA de kronik akciğer hastalıklarının kontrolünü ve sonuçlarını ağırlaştırmaktadır. İki klinik arasında ki bu karşılıklı etkileşim hastalıkların morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Bu sebeble özellikle kontrol altına alınamayan semptomların varlığında her iki hastalık içinde dikkatli olunması gerekmektedir.

Tablo 1: Astım ve KOAH'ın ana ortak ve ayırt edici özellikleri

Özellik	Astım	Koah	Fark ve ortak özellikler
Risk Faktörleri	Allerjenler	Sigara içimi	Sigara astımda ağırlaştırıcı faktör olabilir. Tekrarlayan havayolu enfeksiyonları astım veya KOAH nedeni olabilir
Anatomik alan	Hava Yolları	Parenkim ve Hava yolları	Ağır astım atakları, parenkim harabiyetine, ciddi hiperinflasyonun nedeni olabilir
Atopi	Evet	Hayır	Bazı KOAH hastalarında olabilir
Hava yolu Enflamasyonu	Evet	Evet	Hafif şiddetli astımda ataklar arası olmayabilir
Periferik Eozinofili	Evet	Hayır	Bazı KOAH hastalarında eozinofili, bazı astımlılarda nötrofili olabilir (Reflüsü, kronik riniti ve ağır astımı olanlar)
Hava yolu Eozinofilisi	Evet	Hayır	%20-40 KOAH da olabilir
Ekshalasyon Gazda nitrik oksit konsantrasyonu	Yüksek	Düşük	Nötrofilik, paucigranulositik astımda azalmış olabilir
Co Diffüzyon Kapasitesi	Normal	Azalmış (amfizem)	Akut astımda artar, kronik bronşitte normal
Hava yolu direnci	Yüksek	Yüksek	Amfizemde normal, hafif artmış. Hafif astımda ataklar arası normal
Hava yolu duyarlılığı	Evet	Hayır	KOAH da olabilir
Hava yolu ve parenkimin elastik rekoili	Normal	Azalmış (amfizem)	Kronik bronşitte normal, ağır astımın alevlenmelerinde azalmış olabilir
Semptomlar	Epizodik	Devamlı	Çevresel maruziyetlerde KOAH da epizodik olabilir
Eşlik eden hastalıklar	Atopik dermatit,		
Allerjik rinit	Kardiyovasküler		
Hastalıklar	OUA her iki hastalığı da komplike eder		



Resim 1: Altta normal bir oksijen saturasyon paterni ve üstte overlap sendromu olan bir hastada noktürnal oksijen satürasyonu “spike patern” paterni.

REFERANSLAR

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of Sleep Disorders, 3nded. IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). <http://www.goldcopd.org>
3. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Dergisi. Mayıs 2010; 11: 5-64.
4. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
5. Türk Toraks Derneği Astım Tanı ve Tedavi Rehberi, 2014, <http://www.toraks.org.tr/book.aspx?-list=1695&menu=242>
6. Ioachimescu OC1, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology*. 2013 Apr;18(3):421-31.
7. Bülbül, Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uyku sorunları. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 2013 1 (1), 80-85.
8. Mieczkowski B, Ezzie ME Update on obstructive sleep apnea and its relation to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014 Apr 8;9:349-62.
9. Faria AC, da Costa CH, Rufino R. Sleep Apnea Clinical Score, Berlin Questionnaire, or Epworth Sleepiness Scale: which is the best obstructive sleep apnea predictor in patients with COPD? *Int J Gen Med*. 2015 Aug 25;8:275-81.
10. Sharma B, Feinsilver S, Owens RL, Malhotra A, McSharry D, Karbowitz S. Obstructive airway disease and obstructive sleep apnea: effect of pulmonary function. *Lung*. 2011 Feb;189(1):37-41.
11. Gothi D, Gupta SS, Kumar N, Sood K. Impact of overlap syndrome on severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India*. 2015 Nov-Dec;32(6):578-83.
12. Ferrando M, Bagnasco D, Roustan V, Canonica GW, Braido F, Baiardini I. Sleep complaints and sleep breathing disorders in upper and lower obstructive lung diseases. *J Thorac Dis*. 2016 Aug;8(8):E716-25
13. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug 1;182(3):325-31.
14. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap Sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(3): 333-348.
15. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z, Aubry P, Braghiroli A, Donner C, Aprill M, Zielinski J, Wurtemberger G. Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J*. 1992;5(3):301-7.
16. Tamai K, Matsuoka H, Suzuki Y, Yoshimatsu H, Masuya D, Nakashima N, et al. Nocturnal Oxygen Desaturation Index is Inversely Correlated with Airflow Limitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD*. 2016;13(2):235-40.
17. Khatri SB1,2, Ioachimescu OC. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. *Cleve Clin J Med*. 2016 Feb;83(2):127-40.
18. Madama D, Silva A, Matos MJ. Overlap syndrome--Asthma and obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2016 Jan-Feb;22(1):6-10
19. Ciftci TU, Ciftci B, Guven SF, Kokturk O, Turktaş H. Effect of nasal continuous positive airway pressure in uncontrolled nocturnal asthmatic patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med*. 2005 May;99(5):529-34.
20. Julien JY, Martin JG, Ernst P, Olivenstein R, Hamid Q, Lemièrre C, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea in severe versus moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;124(2):371-6.
21. Wang TY, Lo YL, Lee KY, Liu WT, Lin SM, Lin TY, et al. Nocturnal CPAP improves walking capacity in COPD patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Res*. 2013 Jun 19;14:66.