

FİZYOPATOLOJİ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve *arousal*'lar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OSAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir [1,2]. OSAS patogenezi tümüyle anlaşılammış olsa da OSAS'lı hastalarda hava yolunun kapanmasına ilişkin temel anatomik özellikler bilinmektedir [3]. Bu bölümde ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunan çeşitli patofizyolojik faktörler ve bu faktörlerin nasıl OSAS oluşturdukları anlatılacaktır [1].

1. Anatomik Faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olma eğilimli müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokulardan oluşan farenksin, insanlarda -diğer memelilerden farklı olarak-en üst (burun) ve en alt (larenks) uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Bu nedenle farengeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ile çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesine bağlıdır [1-5].

1.1. ÜSY Konfigürasyonu

Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmenti nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks (retropalatal segment), yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmenti de hipofarenks olarak isimlendirilmektedir [1,2].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir [1,3].

İskelet Yapılar

Bazı OSAS'lılarda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasial yapılarla kontrollere kıyasla farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. ÜSY'nin kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OSAS'ın şiddeti ile de koreledir [1,4,6].

Yumuşak Dokular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ÜSY'nin kontrollerle kıyasla daha küçük ve lateral çapın, antero-posterior çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY'nin lateral darlığı, parafarengeal yağ dokusunda ve müsküler farengeal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY'deki yumuşak doku hacmi OSAS şiddeti ile koreledir [1,4]. Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezinde rol almaktadır [1].

1.2. Nazal Obstrüksiyon

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar / vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OSAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım rezistansında artış meydana gelmektedir. Bu koşulda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuvar güdü basıncı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ÜSY rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon varlığında, nöromüsküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı, ağzın açık kalması ile farengeal hava yolunun stabilize olduğu, yüzey geriliminin arttığı da gösterilmiştir [1,3,4,6].

1.3. ÜSY Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın kaudal traksiyonu, farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına -ÜSY rezistansının azalmasına-, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır [1,3,4,6,7]. Üstelik, OSAS'lılarda akciğer hacim bağımlılığı kontrollere göre daha fazladır [7].

1.4. Hava Yolu Uzunluğu

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OSAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olma-

şı, erkeklerde OSAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir [1,4].

1.5. Yerçekimi/Vücut Pozisyonu

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OSAS'ın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır [1-4]. Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır.

Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desaturasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonda kötüleşmektedir [1].

1.6. Dinamik ÜSY Kollapsı

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif intralüminal basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Hava yolu kollapsı birkez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder [1-4].

Sonuç olarak, anatomik açıdan bakıldığında, dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır [7].

2. Mekanik Faktörler

2.1. Faringeal Kollapsibilite

Normal insanlarda ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir, sonuçta ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç, hava yolunun kollabe olmasını sağlar [4]. Kollabe olma eğiliminde olan segmentte (farenks) basınç ve akım ilişkisini açıklamada Starling-resistör modeli kullanılmaktadır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (Pcrit) olarak tanımlanmaktadır ve OSAS'lılarda daralmış ÜSY kalibresi ile uyumludur [1-3,7]. Bu segmentteki basınç gradienti, segmentin üst (Pupstream -Pus-) ve alt kısımlarındaki (Pdownstream -Pds-) basınç farkıdır (Pus- Pds). Pus ve Pds, Pcrit'in üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır, Pcrit, Pds'in üzerinde fakat Pus'in altında olduğu zaman kollapsible segmentte hava akımı sınırlanması bulunmaktadır. Eğer Pcrit, Pus'ının üzerinde ise hava akımında tam kollaps vardır [1].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için çeşitli epidemiyolojik risk faktörleri Pcrit etkilemektedir. Obezite, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma ile hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Zayıflama ile Pcrit'de azalma meydana gelir ve Pcrit değişikliğinin şiddeti OSAS'daki iyileşme ile ilişkilidir [1].

2.2. Yüzey Gerilimi

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OSAS'lılarda

normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir [1].

2.3. ÜSY İnflamasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OSAS'da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonunun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. ÜSY'de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikle doku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve/veya fibrozise neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY'deki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompansiyonunda değişikliklere neden olmaktadır [1].

3. Nöromüsküler Fonksiyon

3.1. Motor Fonksiyon

Üst solunum yolunda hava yolu kalibrasyonunu etkileyen 20'den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar hava yolunun açıklığını idame ettirmek için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır [1,4].

Üst solunum yolunun en önemli dilatör kası olan genioglossus kasının aktivitesinde 2 kontrol yolu önemlidir. Bunlar; 1) negatif lüminal basınca yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kasının aktive olması, 2) medulladaki respiratuvar nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50-100 ms önce aktive ederek, inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunun açıklığının sağlanmasıdır [1,4].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Yani uyanıklık sırasında ÜSY kasları, hava yolu açıklığını sağlayabilirken, uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir. Uyanıklık sırasında OSAS'lı hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış bulunmaktadır. Uyku başlangıcı ile de OSAS'lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OSAS'da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma

meydana geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'de kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir [1].

Sonuçta, farengeal anatomi ile uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki ilişki OSAS patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir [7].

3.2. Negatif Basınç Refleksi

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında, negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör stimulusudur. Negatif lüminal (subatmosferik) basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY'de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleksi olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleksi, NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta ya da kaybolmaktadır [1,4,7]. Çeşitli yayınlar, ÜSY'deki ya da kaslardaki duyuşal sinirlerin hasarına bağlı olarak farengeal kasların negatif basınç refleksi yanıtının bozulduğunu göstermektedir [4].

3.3. Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere kıyasla Pcrit'in daha yüksek olduğu (yani hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğu), daha düşük nöromüsküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromüsküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir [1].

3.4. ÜSY Nöropatisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için katkıda bulunan faktörlerden birisi de bozulmuş ÜSY afferent nöral fonksiyon sonucunda; intralüminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. OSAS'da ÜSY duyuşal bozukluğun, farengeste bozulmuş mekanosensitivite olduğu ve OSAS şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [1,8,9]. Horlama ve apne ile ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon, OSAS'da bulunan ÜSY nöropatisinin nedenleridir [1-3].

3.5. Kas Denervasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ÜSY nöropatisinin efferent komponenti de kas denervasyonudur. OSAS'da ÜSY kas örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kas denervasyon bulguları olan, liflerde atrofi ile lif çaplarında değişiklikler gösterilmiştir [1,10,11]. Dahası, OSAS'da aktif denervasyon olduğunu düşündüren, nöral hücre adezyon molekülü olan, denerve kas hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen bir subsarkolemmal proteinin, OSAS'lı hastaların ÜSY kas dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur [1].

3.6. ÜSY Kas Fonksiyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda değişmiş nöromekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizma, ÜSY dilatör kaslarının kontraktıl fonksiyonunun bozulmasıdır. OSAS'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. İskelet kaslarının böylesi bir duruma

tipik yanıtı, lif fenotipinde modifikasyondur. Bu modifikasyon ile iskelet kas lifleri yorgunluk dirençli tip I liflerinden, glikolitik özellikli, artmış güç oluşturan ama yorgunluğa dirençli olmayan tip II liflerine kayar. Böylece OSAS'da kas kontraktilesi korunsa da yorgunluk artmaktadır. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, sonuçta kontraktilete fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir. Lokal olarak artan pro-inflamatuar sitokinler ve oksidatif stres kas disfonksiyonunu indükleyebilir. İlginç olarak hasara karşı adaptasyon dengesi, kas disfonksiyonu olan hastalar arasında oldukça değişkendir, bazılarında adaptasyon yanıtı çok önemli rol oynarken, diğerlerinde önemsiz olabilmektedir [1-3].

4. Solunum Kontrol İnstabilitesi

Hastanın obstrüktif solunum olayları (uyku) ile *arousal* (uyanıklık) arasında salındığı siklik solunum paterni, OSAS'nın tipik bir özelliğidir ve OSAS patogenezinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır [1-3,7].

4.1. Apneik Eşik

Apneye neden olan en düşük PaCO₂ düzeyi (apneik eşik) uykuda, uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mmHg altındadır. Kişideki PaCO₂ düzeyi uyku sırasında apneik değer altında ise apne gelişir. *Arousal* ile birlikte tipik olarak apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur. Hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO₂ düzeyi apneik eşik altında kalır ve başka bir apne gelişir. Bu mekanizma santral apne patogenezinde önemlidir ve uyku-uyanıklık instabilitesi ile birlikte olan solunumsal instabiliteden sorumludur. Solunum sonrası aşırı yanıt, ÜSY'ye giden uyarı kaybına neden olarak hava yolu kollapsına ve obstrüktif olayın başlamasına yol açabilir [1-3]. Ayrıca post-apneik hiperpne vagal stimulus ile solunumun inhibisyonu ile santral ya da obstrüktif apnelere de neden olabilir [1].

4.2. Loop Gain

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptör gibi pek çok *feedback loop* ile kandaki oksijen ve karbondioksit düzeylerini sıkıca düzenlemektedir. Bu şekilde, kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için, solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Solunum sisteminin instabilitesi, prensibi ile açıklanmaktadır. Bir mühendislik terimi olan "*loop gain*" bir negatif *feedback* döngüsünün sensitivitesini tanımlamaktadır. Yani bozukluğun, kendisine verilen düzeltici yanıt oranıdır. Bir bozukluk karşısında, yüksek *loop gain*'li bir sistem hızlı ve kuvvetli bir yanıt verirken, düşük *loop gain*'li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir. Solunum kontrol sistemi bakımından *loop gain*, solunumsal karışıklığa ya da PaCO₂ düzeyindeki değişikliğe karşılık ventilasyon nasıl cevap vereceğini ifade etmektedir [1,4,7].

Solunum kontrol sistemi için yüksek *loop gain*, PaCO₂'daki ufak bir değişiklik karşısında sistemin abartılı ve hızlı bir solunum yanıtı vereceği anlamına gelir ki bu

da CO₂'in hızlıca apneik eşiğin altına düşmesine neden olarak, solunumun duraklamasına ve daha sonra da CO₂ retansiyonuna yol açar. Sonuçta bu durum, uyanıklık ve uykuda solunumu stabilize eder. Ağır OSAS'lı hastalarda hafif olgulara kıyasla NREM uykusunda *loop gain*'in daha yüksek olduğu gösterilmiştir [4]. Öte yandan düşük *loop gain* ise daha stabil bir solunum kontrolü anlamına gelmektedir. Yüksek *loop gain*'nin bazı hastalarda OSAS patogenezinin katkıda bulunduğunu destekleyen gözlemler bulunmaktadır [1,4].

4.3. Arousal

Obstrüktif apne ve hipopnelerin büyük kısmında -tümünde olmamakla birlikte- olayın sonlanması, hava yolunun yeniden açılması; postapneik hiperpne ile birlikte uykudan *arousal*'a geçiş ile olur. Üstelik, daha ciddi solunumsal olaylar daha uzun *arousal*'la sonuçlanır [1,7]. Kortikal *arousal*'lar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle, OSAS'lı hastalar gece boyu uyanıklık ve uyku arasında gidip geldiği için, bu durum, hastanın ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişini engellenmektedir [7].

Ayrıca, OSAS'lı hastalarda *arousal* yanıtı genellikle bozulmuştur. *Arousal* yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük *arousal* eşiği, solunumu stabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani, erken ya da gereksiz *arousal*'lar, stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek *arousal* eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir [1,7].

Genetik Faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik bir komponentinin olduğuna dair çok fazla delil bulunmaktadır. Obeziteye ailesel predispozisyon, ÜSY yumuşak dokuların hacmi, kısa maksilla ve mandibulayı içeren kraniofasial sorunlar, uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok OSAS ile ilişkili faktör ortak bir genetik kökeni paylaşmaktadır [1].

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması zorluklar taşımaktadır. Daha çok OSAS sonuçları ile ilişkili genlerin tanımlanmasında başarılı olunmuştur. Son olarak, Larkin ve arkadaşları [12] Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda OSAS ile ilişkili obezite, kraniofasial gelişim, inflamasyon ve solunum kontrolü gibi yollarda rol alan akla yatkın 52 gen içinden OSAS için ilk aday geni tanımlamışlardır. Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTR2a) sadece rs9526240 polimorfizminin OSAS ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu ilişkinin şiddetinin beden kitle indeksine

göre ayarlanması ile azaldığı gösterilmiştir. Bu da HTR2a'nın vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir [13].

Sonuç olarak, OSAS'lı hastalar normal kişilere göre daha küçük ve daha kolay kollabe olma eğiliminde olan bir hava yoluna sahiptir. Ödem, obezite, genetiği içeren çok sayıda faktör ÜSY anatomisini değiştirirken, pek çok anatomik risk faktörü de OSAS patogenezinde direkt rol oynar. Ayrıca, uykuda dilatör kas aktivitesindeki azalmayı içeren nöromusküler fonksiyonlardaki sorunlar, düşük arousal eşiğini içeren solunum kontrol instabilitesi de OSAS patogenezinde değişen derecelerde rol almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. Eur Respir Mon 2010;50:31-50. [\[CrossRef\]](#)
2. Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.
3. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Chapter 101 - Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71. [\[CrossRef\]](#)
4. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. Nature and Science of Sleep 2010;2:233-55.
5. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev 2010;90:47-112. [\[CrossRef\]](#)
6. Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatolojisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds). Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku özel sayısı 2008;1:46-9.
7. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:144-53. [\[CrossRef\]](#)
8. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, et al. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:250-5.
9. Guilleminault C, Li K, Chen NH, Poyares D. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. Chest 2002;122:866-70. [\[CrossRef\]](#)
10. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. Respir Physiol Neurobiol 2005;147:263-72. [\[CrossRef\]](#)
11. Friberg D, Ansved T, Borg K, et al. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:586-93.
12. Larkin EK, Patel SR, Goodloe RJ, et al. A candidate gene study of obstructive sleep apnea in European Americans and African Americans. Am J Respir Crit Care Med 2010;182:947-53. [\[CrossRef\]](#)
13. Mokhlesi B, Gozal D. Update in sleep medicine 2010. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1472-6. [\[CrossRef\]](#)