

# Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Obezite

Enes Ataç, Güven Yıldırım, Tolgar Lütfi Kumral, Güler Berkiten, Ziya Saltürk, Yavuz Uyar  
S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği

## ÖZET

Obstrüktif uyku apne sendromu, uyku sırasında solunum yolundaki tıkanıklardan kaynaklanır. Toplumda ortalama yetişkinlerde % 2-4 oranında görülen, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olabilen en sık rastlanan uyku apne nedenidir. Hastalık erkeklerde, menopoz sonrası kadınlarda, yaşlılarda ve obezlerde çok daha sık görülmektedir. Obezite ile hastalığın hem görülme sıklığı hem de şiddeti artmaktadır. Tedavisinde kilo kaybedilmesi gibi genel önlemler, cerrahi yöntemler ve sürekli pozitif hava yolu basıncı kullanılabilir. Yazımızda obstrüktif uyku apne sendromunun obezite ile ilişkisi ve güncel tedavi seçeneklerinin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** obstrüktif uyku apne sendromu, apne, obezite

## SUMMARY

### Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Obesity

Obstructive sleep apnea syndrome is caused by blockages in the airways during sleep. It is the most common cause of sleep apnea disease which can cause cardiovascular and cerebrovascular disease and encountered with an average incidence of 2-4% among adult population. It is seen more frequently in men, women after menopause, the elderly and obese. Obesity increases incidence and severity of obstructive sleep apnea syndrome. In the treatment of obstructive sleep apnea syndrome, surgery, continuous positive airway pressure, general measures such as weight loss can be used. In this article, the relationship of obstructive sleep apnea syndrome with obesity and current treatment options are discussed with the literature.

**Key words:** obstructive sleep apnea syndrome, apne, obesity

## GİRİŞ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) üst solunum yollarında bir engel neticesinde gelişen en sık uyku apne nedenidir. Hastalarda gece boyunca solunum eforu eşliğinde tekrarlayan solunum durması ile karakterizedir. Solunumun durma süresi ve derinliği ile doğru orantılı olarak oksijen saturasyonunda düşme görülür. İlk kez 1836 yılında Charles Dickens'in obezite ile uykuya eğilim arasındaki ilişkiyi tanımlaması horlama ve uyku apnesi sendromu ile ilgili ilk tanım kabul edilmiştir. 1973 yılında ise Guilleminault günümüzde bilinen hali ile uyku apnesi sendromunu tanımlamıştır <sup>(1)</sup>.

Gelir düzeyi yüksek veya düşük birçok ülkede obezite giderek artmakta ve dünya genelinde yaklaşık 1.46 milyar yetişkinin kilolu [Vücut Kitle İndeksi (VKİ) >25], 502 milyon yetişkinin ise obez (VKİ>30) olduğu tahmin edilmektedir <sup>(2)</sup>. ABD gibi obezite oranının % 35'i bulunduğu ve giderek arttığı toplumlarda OUAS

giderek daha önemli bir sorun haline almaktadır <sup>(3)</sup>.

OUAS, hastanın ve partnerinin yaşam kalitesini azaltmasının yanında hastada hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklara neden olarak mortalite ve morbiditenin artmasına neden olur. Ayrıca otobüs şoförleri gibi hasta grubunda trafik kazası riskinin artmasından dolayı mortalite ve morbidite oranı artmaktadır <sup>(4)</sup>.

## TANI VE GÖRÜLME SIKLIĞI

Apne en az 10 saniye boyunca ağız ve burun solunumunun durmasıdır. OUAS üst solunum yolunun değişik yerlerinde ve çoğunlukla aynı anda birçok yerde olmak üzere tıkanıklıkların oluşması ile meydana gelir <sup>(5)</sup>.

Tanı, yapılan polisomnografi testinde apne-hipopne indeksinin 5'in üzerinde olması ile konular. Apne-hipopne indeksi (AHI) 5-14 arası hafif, 14-30 arası

**Alındığı Tarih:** 10.05.2014

**Kabul Tarihi:** 10.06.2014

**Yazışma adresi:** Dr. Enes Ataç, Darülaceze Cad. No:25, 34400 Okmeydanı, Şişli - İstanbul

**e-posta:** enesatac@yahoo.com

orta, 30 üzeri şiddetli şeklinde sınıflandırılır (6).

OUAS genel toplumda sık görülen ve yaşam kalitesini ciddi düşüren bir hastalıktır. OUAS ile ilgili en önemli risk faktörleri erkek cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksinin yüksek olmasıdır (7,8). Yaş ile görülme sıklığı artar. Orta yaş grubunda % 2-4 prevelansa sahipken yaşlı hastalarda % 20'e kadar yükselir (9). Orta yaş grubunda erkek kadın oranı 2-3/1 şeklinde görülür. Yine hormonların hastalık üzerinde etkisi bulunmaktadır. Menapoz sonrasında kadınlarda OUAS prevelansı artmaktadır. Menapoz sonrası hormon replasman tedavisi gören kadınlarda hormon replasman almayanlara göre prevelans daha düşük bulunmuştur (10). Kadınlarda ve erkeklerde uygulanan androjen tedavisi ile OUAS şiddetinin arttığı tespit edilmiştir (11). OUAS olan hastaların 2/3'sini şişman hastalar oluşturmaktadır olup VKİ artış ile birlikte hastalığın şiddeti artmaktadır.

Basit horlama, toplumda yaygın olarak görülen ve aslında üst solunum yolunda kısmi obstrüksiyona bağlı oluşan sesli uyuma halidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin erkeklerin % 24'ü, kadınların ise % 13,8'inde horlama sorunu olduğu, 60-65 yaşları arasında bu oranın erkeklerde % 60, kadınlarda ise % 40 yükseldiği görülmüştür (12).

OUAS'lı hastalarda ise horlama, gece uykuda nefes kesilmesi, sabah uyandığında baş ağrısı, gün boyunca uyuklama yakınmaları bulunur. Hastalarda dikkat eksikliği ve iş performansında düşme gözlenir. Hastalarda aşırı kilo, santral obezite, boyun çevresinin kalın olması, septum deviasyonu gibi burun bulguları, makroglossi, adenoid vejetasyon, geniş gevşek ve sarkık yumuşak damak, büyük tonsiller gibi obstrüksiyona neden olabilecek ve kolaylaştırabilecek bulgular mevcuttur (6).

Santral obezite ve boyun çapının genişliği ile OUAS arasında bir ilişki gözlenmektedir. Özellikle VKİ normal olan hastalarda boyun çevresi kalınlığı ve santral obezite önem kazanmaktadır. Boyun çevresindeki yağ kalınlığı ekstraluminal basınç artışına, hava yolu obstrüksiyonunun artışına neden olmakta ve obstrüktif apnelere şiddetlenmektedir (13).

Literatürde, OUAS görülme sıklığı ile normal kilolu popülasyon karşılaştırıldığında OUAS'nın kilolu ve

obez olan popülasyonda belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir (14). Morbid obez hastalarda (VKİ>40) büyük abdominal volüm, diafragma hareketlerinin kısıtlanması ve göğüs kompliyansının azalması nedeni ile akciğer perfüzyonunda azalma meydana gelir (15). Supin pozisyonda akciğer parankimi normal olsa bile hastalarda karbondioksit retansiyonu ve hipoksi sonucunda hipoventilasyon daha şiddetli olur. Supin pozisyondaki bu duruma obezite hipoventilasyon sendromu denir (16). OUAS'lı hastalarda yapılan çalışmalarda normal kilolu hastalarda çoğunlukla hafif, kilolu hastalarda çoğunlukla orta, obez hastalarda ise çoğunlukla şiddetli OUAS tespit edilmiştir (14). Bu bize kilo artışı ile birlikte değişik yerlerdeki obstrüksiyonun şiddetinde artış ve hastalığın şiddetinde de artış olduğunu göstermektedir.

Aynı şekilde çocuklardaki OUAS'da da obezite önemli risk faktörüdür. Obez çocuklarda OUAS prevelansı % 33 ile % 66 arasında bulunmuştur (17,18). Çocuklarda adenotonsillektomi sonrası düzelmeyen OUAS hastalarının çoğunluğunu obez çocuklar oluşturmaktadır (19).

## TEDAVİ

Hastalığın tedavisinde medikal ve cerrahi tedaviden önce kilo verilmesi, sedasyon yapıcı alkol ve sedatiflerin kullanılmaması ve supin pozisyonda yatılmaması gibi genel önlemler alınmalıdır. Uyumadan 2 saat önce alınan alkol, uyku sırasındaki obstrüksiyonun süresini ve sıklığını artırmaktadır (20,21). Aynı şekilde sigara içilmesi de uyku apnesinin şiddetlenmesine neden olmaktadır (22,23). Sedasyona neden olabilecek ilaçlarla birlikte alkolün bırakılması hastalığın şiddetini azaltır.

Hastaların tedavi planlaması yapılırken profesyonel yardım alınarak kilo verilmeye teşvik edilmesi önem taşımaktadır. Gerekirse obezite cerrahisi yöntemleri denenmelidir. % 10'luk kilo verilmesi AHİ'de ortalama % 26 azalma ve % 10'luk kilo artışı ile AHİ'de % 32 artış olduğu görülmüştür (24). Tedavide non-invazif ve en ucuz olan genel yaşam değişiklikleri içinde kilo verilmesi, klinik düzelmeyi sağlayan yöntem olarak tespit edilmiştir (13).

Öncelikle basit yöntemler uygulanabilir. Ağız içi aparatlar özellikle mandibula ilerletme aparatları kullanı-

labilmektedir <sup>(25)</sup>.

Hastalığın tedavisinde orta-şiddetli OUAS olan hastalarda hasta uyumu sağlanabilirse altın standart tedavi olarak CPAP (sürekli pozitif hava yolu basıncı) tedavisi önerilmektedir <sup>(26)</sup>. Gece boyunca hastanın en az 4 saat kullanması gerekmektedir. Maalesef hastaların % 46-83'ü bu uyumu gösterememektedir <sup>(27)</sup>. CPAP kullanmak istemeyen, AHI düşük hastalarda cerrahi denenebilir. Bugüne kadar birçok cerrahi yöntem denenmiştir. Cerrahide OUAS'u ortadan kaldıracak altın standart trakeotomidir <sup>(28)</sup>.

Burun tıkanıklığı yakınmaları olan hastalara septoplasti, septorinoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi, nazal valv cerrahisi uygulanabilir. Buruna yönelik yapılan işlemler küratif olmaktan çok CPAP uyumunu ve tedavi etkinliğini artırmada yararlıdır <sup>(29)</sup>.

Tonsillektomi uygun olgularda uygulanabilecek cerrahi seçeneklerden birdir. Grade III-IV tonsillere sahip OUAS hastalarda yalnızca tonsillektomi işlemi uygulanarak % 50 oranında AHI azalma tespit edilmiş seriler mevcuttur <sup>(30)</sup>. Yumuşak damağa uygulanabilecek yöntemlerden biri uvulopalatofaringoplastidir. Teknikte retropalatal bölgenin çapının genişletilmesi ile orta-şiddetli OUAS hastalarda % 40 oranında başarı sağlanabilmektedir <sup>(31)</sup>.

Lazer yardımı ile palatoplasti uygulanabilir. Yumuşak damak ve uvulanın uzunluğunu kısaltmak süretiyle serilerde ortalama % 30-70 oranında OUAS da düzelleme tespit edilmiştir <sup>(32)</sup>. Yumuşak damaktan eksizyon yapmadan sert damaktan eksizyon yapılarak damak ilerletmesi de yapılabilecek bir diğer damak müdahalesidir <sup>(33)</sup>.

Yumuşak damak ve dil köküne radyofrekans uygulanarak termal travma ile dokularda fibrozis oluşturularak küçülme sağlanabilir <sup>(34)</sup>. Literatürde radyofrekans ile diğer cerrahi tekniklerin kombine kullanılması önerilmektedir <sup>(35)</sup>.

Hipofarengeal bölgede dil kökü ve epiglottan kaynaklı obstrüksiyonlar hipofarengeal bölgeye yönelik müdahale gerektirir. Obstrüksiyonun yerine göre, dil kökünde retraksiyon veya epiglotta retraksiyon sonucu "trap-door" dediğimiz hipofarenksin epiglot ile kapanması durumlarında hemiglossektomi veya epig-

lottan wedge rezeksiyon yapılabilir <sup>(36)</sup>. Operasyon öncesi hastalar potansiyel disfaji konuşma güçlüğü konularında bilgilendirilmelidir. Hipofarenkse yönelik transoral robotik cerrahi (TORS) ile müdahale yapılabilmekte fakat bu konu ile ilgili sonuçlar henüz sınırlıdır <sup>(37)</sup>.

Hipofarengeal kollapsı önlemek için hiyoid süspansiyonu diğer müdahaleler ile kombine olarak uygulanabilen fakat postop hastalarda disfaji ve konuşma güçlüğü oluşturduğu literatürde bildirilen bir yöntemdir <sup>(38)</sup>.

Özellikle kraniyofasiyal anomalisi olan hastalarda maksillo-mandibular ilerletme ile havayolunu genişletilmesi olasıdır. Cerrahi yöntemler içerisinde uygun hasta grubuna uygulandığında % 85 başarı elde edilebilen bir yöntem olup trakeotomiden sonra en başarılı yöntemdir <sup>(39)</sup>. Operasyonun morbidite ve mortalite riskinin yüksek olması nedeni ile hasta grubu iyi seçilmelidir.

Üzerinde çalışılan bir diğer yöntem, hipoglossal sinir stimülasyonu ile hava yolundaki kas tonusunu artırıp obstrüksiyonun engellenmesi amaçlanıyor <sup>(40)</sup>. Hastaya yerleştirilen nörostimülatör ile inspiyum ile senkronize olarak hipoglossal sinir uyarımı yapılması üzerine umut vaat eden çalışmalar mevcuttur <sup>(41)</sup>.

Obstrüksiyon yerine göre hastalara değişik cerrahi yöntemler uygulanabilmektedir. Literatürde obstrüksiyonun yerine göre multi-level cerrahinin daha başarılı olduğu belirtilmektedir <sup>(42)</sup>.

OSUAS tedavisinde klinisyenin tecrübesine ve hastanın hangi anatomik bölgede sorununun olmasına bağlı olarak değişik tedavi teknikleri kullanılabilir. OSUAS'daki en önemli risk faktörlerinin başında gelen kilo sorununun çözülmesi ise birçok hastada, hastalığın şiddetini azaltacak ve tedavinin etkinliğini artıracaktır. Bu nedenle hastalar kilo vermeye teşvik edilmeli, bu konuda diyetisyenlerden yardım alınmalı, gerekirse bariatrik cerrahiden de yardım alınmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973;181(4102):856-858.

- <http://dx.doi.org/10.1126/science.181.4102.856>
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378(9793):804-814.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
  3. National Obesity Trends, CDC NCHS, 2010, retrieved 2012-03-26.
  4. Vorona RD, Ware JC. Sleep disordered breathing and driving risk. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(6):506-510.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00063198-200211000-00004>
  5. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (780.53-0)". The International Classification of Sleep Disorders. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2001. pp. 52-8. Retrieved 2010-09-11.
  6. Epstein LJ, (Cahir); Kristo D, et al. Clinical guideline for the evaluation, management a long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5(3):56-62.
  7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skratud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disorder breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
  8. Durán J, Esnaola S, Ramón R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.  
<http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2005065>
  9. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-495.
  10. Young T, Shahar E, Redline S, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disorder breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1186-1192.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1238OC>
  11. Johnson MW, Anch AM, Remmers JE. Induction of the obstructive sleep apnea syndrome in a woman by exogenous androgen administration. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:1023-1025.
  12. Lugaresi E, Cirignotta F, Coccoagna G, et al. A comparison of physician and patient perception of the soruns of habitual snoring. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 2003;1:18-21.
  13. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:185-192.  
<http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-137MG>
  14. Quintas RD, Novoa MT, Pérez MRA, et al. Obstructive sleep apnea in normal weight patients: Characteristics and comparison with overweight and obese patients. *Arch Bronconeumol* 2013;49(12):513-517.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2013.05.005>
  15. Piper A, Grunstein R. Obesity Hypoventilation Syndrome Mechanisms and Management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(3):292-298.  
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201008-1280CI>
  16. Ambrogio C, Lowman X, Kuo M, et al. Sleep and non-invasive ventilation in patients with chronic respiratory insufficiency. *Intensive Care Med* 2009;35(2):306-313.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1276-4>
  17. Lam YY, Chan EY, NG DK, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index, and tonsil size in children. *Chest* 2006;130:1751-1756.  
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.130.6.1751>
  18. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, Kenny AS, Hauptman SA, Pearsall SM. Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders. *Pediatr Pulmonol* 1993;16:124-129.  
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.1950160208>
  19. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:43-48.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2007.03.028>
  20. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000;16(5):909-913.  
<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.16590900>
  21. Mitler MM, Dawson A, Henriksen SJ, Sobers M, Bloom FE. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 1988;12(6):801-805.  
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1530-0277.1988.tb01349.x>
  22. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154(19):2219-2224.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1994.0042019021014>
  23. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2001;5(4):167-172.  
<http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-18805>
  24. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disorder breathing. *JAMA* 2000;284:3015-3021.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
  25. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004435. pp.132-140.
  26. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1). CD001106. pp.232-244.
  27. Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP, et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the medical therapy for obstructive sleep apnea task force of the standards of practice committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep* 2006;29:1036-1044.
  28. Hormann K, Verse T. Surgery for sleep disordered breathing. Heidelberg: Springer 2005, pp. 21-70.
  29. Li HY, Lee LA, Wang PC, Chen NH, Lin Y, Fang TJ. Nasal surgery for snoring in patients with obstructive sleep apnoea. *Laryngoscope* 2008;118:354-359.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e318158f73f>
  30. Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope* 2000;110:1556-1559.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200009000-00029>
  31. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19:156-177.
  32. Mickelson SA, Ajuba A. Short-term objective and long-term subjective results of laser-assisted uvulopalatoplasty for obstructive sleep apnoea. *Laryngoscope* 1999;109:362-367.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199903000-00004>

33. Woodson BT, Robinson S, Lim HJ. Trans palatal advancement pharyngoplasty outcomes compared with uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:211-217.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2005.03.061>
34. Stimpson P, Kotecha B. Histopathological and ultrastructural effects of cutting radiofrequency energy on palatal soft tissues: a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1829-1836.  
<http://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1634-7>
35. Lin HC, Friedman M, Chang HW, Gurpinar B. The efficacy of multi-level surgery of the upper airway with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2008;118:902-908.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816422ea>
36. Woodson BT, Fujita S. Laser midline glossectomy and lingualplasty for obstructive sleep apnoea. In: Fairbanks DNF, Fujita S, editors. Snoring and obstructive sleep apnoea. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Raven Press; 1994, 189-194.
37. Vicini C, Dallan I, Canzi P, Frassinetti S, Nacci A, Secchia V, et al. Transoral robotic surgery of the tongue base in obstructive sleep apnoea-hypopnea syndrome: anatomic considerations and clinical experience. *Head Neck* 2012;34:15-22.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hed.21691>
38. Bowden MT, Kezirian EJ, Utley D, Goode RL. Outcomes of hyoid suspension for the treatment of obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:440-445.  
<http://dx.doi.org/10.1001/archotol.131.5.440>
39. Holty JEC, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2010;14:287-297.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2009.11.003>
40. Kezirian EJ, Boudewyns A, Eisele DW, Schwartz AR, Smith PL, Van de Heyning PH, et al. Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2010;14:299-305.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2009.10.009>
41. Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR, et al. Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep* 2011;34:1479-1486.
42. Lin HC, Friedman M, Chang HW, Gurpinar B. The efficacy of multi-level surgery of the upper airway with obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2008;118:902-908.  
<http://dx.doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816422ea>