



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU (OUAS)
HASTALARIN BAĞIRSAK FLORASINDA
DESÜLFOVİBRİO MİKTARINDAKİ DEĞİŞİMİN
DESATÜRASYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Baran Sınır

(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2024





T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR BOZYAKA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU (OUAS)
HASTALARIN BAĞIRSAK FLORASINDA
DESÜLFOVİBRİO MİKTARINDAKİ DEĞİŞİMİN
DESATÜRASYON İLE İLİŞKİSİ

Dr. Baran Sınır

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Pınar Ortan
(UZMANLIK TEZİ)

İZMİR 2024

BEYAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Yazım Kılavuzuna uyumlu olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Mevcut tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut tezin çalışılması ve yazılması sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, öğretici rehberliğinin dışında her konuyu kendisine danışabildiğim, hastalarla ilişki, sabır, pratiklik, ileri görüşlülük ve birçok konuda örnek aldığım Prof. Dr. Pınar ORTAN'a,

Tezime en büyük katkıyı sunan, yanlışlarıma rağmen güzel ve geniş yüreğiyle bana desteğini sunan, yardımseverliği, hoş sohbeti, cana yakınlığı, güzelliğiyle hiçbir zaman unutmayacağım Dr. Sevgi Sıdıka SAYIN'a,

Tıp ve nöroloji bilgisine her daim güvendiğim, her türlü problemde çözümcül yaklaşan, tecrübelerini en ince detayına kadar bizimle paylaşan, eğitim sürecinde bütün enerjisiyle bizi güncel tutmaya çalışan ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Aslı KÖŞKDERELİOĞLU'na,

Bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, pratikliği, hastalarla olan ilişkisine hayran kaldığım, asistan hekimlerin yanında durup hakkaniyetli ve asil duruşunu her zaman takdir edeceğim güler yüzlü Doç. Dr. Ceyla ATAÇ'a,

Akademik başarısı, bilgisi, çalışkanlığına gıpta ettiğim, samimiyetiyle her zaman bana inanan ve teşvik eden, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü sorunda tereddüt etmeden arayabileceğimi hissettiren Doç. Dr. Neslihan EŞKUT'a,

Asistanlığımın ilk dönemlerinde nörolojiyi anlatan, algoritmalarına, düşünce yapısına, derin bilgisini aktarırken her defasında hayran kaldığım, öğrencisi olduğum için şanslı hissettiğim ve gurur duyduğum, kısa kelime ve cümlelerle anlatmaya sığdıramadığım hayatımda her zaman örnek alacağım sayın Doç. Dr. Muhteşem Gedizlioğlu'na, beraber çalıştığım süre boyunca ve hastanemizden ayrıldıktan sonra bile desteğini ve güler yüzülüğünü hiçbir zaman esirgemeyen, her türlü sorunda yanımda olan ve çözümcül yaklaşan Prof. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ'ye,

Nörolojiyi sadece hastanede değil, bütün hayattaki yansımalarını gösteren, hastaya yaklaşımda neden-sonuç ilişkisini pratikte öğreten, felsefi ve sosyolojik

düşünceleriyle engin bilgilerini aktarıp gelecek yaşamıma ışık tutup aydınlatan Dr. Rıfat Reha BİLGİN'e,

Asistanlık süreci boyunca bilgilerini esirgemeyen, sabırla öğreten, her türlü konuda ilgisini sürekli gösteren, hoş sohbetiyle hatırlayacağım Dr. İpek İNCİ'ye, akademik bilgilerini aktarırken bizi sürekli diri tutan, yenilikçiliği, disiplini, kararlılığı ve çalışkanlığıyla saygı duyduğum Dr. Özge ÖCEK'e ve çalışma fırsatı edindiğim bilgilerini ve tecrübelerini benden esirgemeyen uzman nöroloji hekimlerine,

Nöroloji kliniğinde geçirdiğim asistanlık eğitimim süresince, ilk günden son güne kadar beni sürekli ayakta tutan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, işe gelirken yüzümün gülmesine sebep olan, beraber zaman geçirdiğim için hiçbir zaman pişman olmadığım, iş arkadaşlığından öte dostluklarını bütün hayatım boyunca hissedeceğim, çok değerli ve kıymetli Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği asistan hekimlerine,

Bana güvenen, beni yetiştiren ve destekleyen, bugünlere gelmemdeki en büyük pay sahibi ve yaptıklarıyla hayattaki rol modellerim olan, hiçbir zaman emeklerini ödeyemeyeceğim, hayattaki en kıymetli hazinelerime annem, babam, abim ve ablama, iki güzel yeğenime

Teşekkür ederim.

Her zaman beni izlediğine inandığım, küçük yaşta büyük olgunluğa, yüksek akıl ve mentaliteye sahip olan, müziği ve matematiği bana sevdiren, bugün benimle gurur duyduğunu çiçekleriyle bana ileten, çok sevgili abim Ronay'a armağanımdır.

Sonsuzluğa...

İÇİNDEKİLER

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN..... | IV |
| TEŞEKKÜR..... | V |
| İÇİNDEKİLER..... | VII |
| TABLO LİSTESİ..... | IX |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | X |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ..... | XI |
| ÖZET..... | XIII |
| ABSTRACT..... | XIV |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 2.1. UYKUYA İLİŞKİN GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 2.1.1. Uyku Tanımı, Fizyolojisi..... | 5 |
| 2.1.2. Uykunun Mimarisi (Evrleri)..... | 6 |
| 2.2. UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLAMASI..... | 8 |
| 2.2.1. Uyku İlişkili Solunum Bozuklukları..... | 8 |
| 2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU..... | 10 |
| 2.3.1. Tanımlamalar..... | 10 |
| 2.3.2. Tanı Kriterleri..... | 11 |
| 2.3.3. OUAS Epidemiyolojisi ve Prevelansı..... | 12 |
| 2.3.4. OUAS'ın Patofizyolojisi..... | 13 |
| 2.3.5 Risk Faktörleri..... | 16 |
| 2.3.6 Klinik Özellikler..... | 18 |
| 2.3.7 Fizik Muayene..... | 21 |
| 2.3.8. Tanıda Kullanılabilecek Yöntemler..... | 23 |
| 2.3.9. Polisomnografi..... | 25 |
| 2.3.10. Tedavi..... | 26 |
| 2.4. MİKROBİYOTA..... | 28 |
| 2.4.1 Desülfövibrio Bakterisi..... | 29 |
| 2.5 ARALIKLI HİPOKSİ (İNTERMİTTENT HİPOKSİ) VE BAĞIRSA MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ..... | 31 |
| 3. GEREÇLER VE YÖNTEM..... | 34 |

| | |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 3.1. BİLİMSEL ARAŞTIRMA YÖNTEMİ VE KRİTERLERİ..... | 34 |
| 3.2. ÇALIŞMA VERİLERİNİN KAYDI VE KULLANILAN ANKETLER..... | 34 |
| 3.3. FEKAL ÖRNEK ALIMI VE LABORATUVAR ANALİZİ..... | 35 |
| 3.3.1. Örneklerin Toplanması..... | 35 |
| 3.3.2. DNA İzolasyonu ve Mikrobiyom Analizi..... | 36 |
| 3.3.3 Primer ve Prob Tasarımı..... | 37 |
| 3.3.4 Kantitatif Real time PCR..... | 38 |
| 3.3.5 İstatistiksel Analiz..... | 39 |
| 3.4. ETİK KURUL ONAYI..... | 39 |
| 4. BULGULAR..... | 40 |
| 4.1. POLİSOMNOGRAFİ VE DEMOGRAFİK VERİLERİN KİYASLANMASI..... | 40 |
| 4.2. KORELASYON ANALİZİ..... | 47 |
| 5. TARTIŞMA..... | 49 |
| 6. SONUÇ..... | 53 |
| 7. ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI..... | 53 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 54 |
| EKLER..... | 67 |

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AHİ'ye göre OUAS derecelendirmesi

Tablo 2: OUAS Semptomları

Tablo 3: Epworth Uykululuk Skalası

Tablo 4: OUAS Tarama Testlerine Genel Bakış

Tablo 5: Real-Time PCR reaksiyon bileşenleri

Tablo 6: RT-PCR döngü parametreleri

Tablo 7: Katılımcıların Demografik Özellikleri

Tablo 8: Polisomnografik Veriler

Tablo 9: Gaita örneklerinden elde edilen total genomik DNA'ların miktar ve saflıkları

Tablo 10: Bakteri varlığının AHİ ile ilişkisi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal Uyku Mimari Döngüsü

Şekil 2: Modifiye Mallampati-Friedman Sınıflaması

Şekil 3: Real-Time Pozitif PCR sonuçları

Şekil 4: PCR Saptama Döngü Eğrisi

Şekil 5: OUAS hastalarında DSV bakterisi saptanan ve saptanmayan grupların karşılaştırılması

Şekil 6: DSV bakteri dağılımı

Şekil 7: DSV (+) olan OUAS hastalarında AHİ-Konsantrasyon grafiği

Şekil 8: Hasta grubunda Konsantrasyon/AHİ ilişki grafiği

Şekil 9: Kontrol grubun Konsantrasyon/AHİ ilişki grafiği

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

ANP: Atriyal Natriüretik Peptit

APAP: Automatic Positive Airway Pressure (Otomatik Ayarlı Pozitif Hava Yolu Basıncı)

ATS: Amerikan Toraks Derneği

BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure (İki Kademeli Sürekli Hava Yolu Basıncı)

BT: Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme

COVID: Koronavirüs Hastalığı

CPAP: Continues Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı)

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribonükleik Asit

EEG: Elektroensefalografi

EKG: Elektrokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

ESS: Epworth Uykululuk Skalası

GİS: Gastrointestinal Sistem

GÖR: Gastroözofageal Reflü

GÜS: Genitoüriner Sistem

H₂S: Hidrojen Sülfid

HT: Hipertansiyon

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

İBH: İnflamatuar Bağırsak Hastalığı

İH: İntermittent Hipoksi (Aralıklı Hipoksi)

İL: İnterlökin

KBB: Kulak-Burun-Boğaz

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVS: Kardiyovasküler Sistem

KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asidi

LDLR: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptörü

LOS: Lowest Oxygen Saturation (En düşük ölçülen oksijen saturasyonu)

LPS: Lipopolisakkarit

MOS: Mean Oxygen Saturation (Ortalama oksijen saturasyonu)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSLT: Multiple Sleep Latency Test (Çoklu Uyku Latans Testi)

MWT: Maintenance of Wakefulness Test (Uyanıklığı Sürdürme Testi)

NREM: Non-REM (Hızlı Göz Hareketleri Olmayan) Uyku

OCST: Out of Center Sleep Testing (Uyku Merkezi Dışında Yapılan Testler)

ODİ: Oksijen Desaturasyon İndeksi

OHS: Obezite Hipoventilasyon Sendromu

OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PAP: Positive Airway Pressure (Pozitif havayolu basıncı)

PEHI: Periyodik Ekstremitte Hareket İndeksi

PH: Parkinson Hastalığı

PSG: Polisomnografi

RDI: Respiratory Disturbance Index (Anormal Solunum Olayı İndeksi)

REM: REM (Hızlı Göz Hareketleri) Uyku

RERA: Respiratory Effort Related Arousals (Solunum Eforuyla ilişkili Arousallar)

RNA: Ribonükleik Asit

rRNA: Ribozomal RNA

SS: Solunum Sistemi

SSS: Standford Sleepiness Scale (Stanford Uykululuk Skalası)

TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör Alfa

TST: Total Sleep Time (Toplam Uyku Zamanı)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VLPO: Ventrolateral Preoptik bölge

WASO: Wake After Sleep Onset (Uyuma Sonrası Toplam Uyanıklık Süresi)

YDU: Yavaş Dalga Uykusu



ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ

Çağımızda bağırsak mikrobiyotasının birçok inflamatuvar hastalığıdaki rolü üzerine çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda mikrobiyotanın parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar ve daha birçok hastalıkla da direkt veya dolaylı yoldan ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra mikrobiyota değişiminin obstrüktif uyku apne sendromu patogeneziyle ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır. Uyku apne sendromu uykuda intermitten hipoksiye neden olan bir hastalıktır. Hipoksiye bağlı olarak bağırsak florasında değişimler olabilmektedir. Bu değişimlerin daha çok anaerob bakteri türlerinin artışı şeklinde olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızdaki amacımız anaerob olan desülfobrio bakterisinin obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda miktarını ölçmek, uyku apnesi olmayan sağlıklı gönüllülerle kıyaslamak ve ayrıca polisomnografi sırasında ölçülen satürasyon indeks değerlerinin yani desatürasyon miktarının bu bakteri ile ilişkisini ortaya koymaktır.

MATERYAL ve METOD

Bilimsel araştırmamızda, hastanemiz özel uyku hastalıkları polikliniğinde obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konulan 30 hasta ve nöroloji polikliniğine uyku dışında farklı şikayetlerle başvuru yapan 20 sağlıklı kişi bulunmaktadır. Katılımcıların sosyografik verileri kaydedildi. Gaita örneği alınmadan önceki son 15 günde hastalara protein, karbonhidrat ve yağdan dengeli diyet listesi verildi. Katılımcılardan alınan fekal örnekler -20 °C’de, analiz edilene kadar bekletildi. Fekal örneklemeler toplandıktan sonra analiz için laboratuvara ulaştırıldı. Uykuyla ilgili hastalıklarda altın standart tetkik olan polisomnografi yapıldı ve elde edilen verilerin hepsi SPSS programı kullanılarak değerlendirildi.

BULGULAR

Desülfobrio bakterisi; 6 hasta (%54,5) ve 5 kontrol grubu (%45,5) olmak üzere toplam 11 bireyde (%22) tespit edildi. Bakteri konsantrasyonu her iki grup arasında kıyaslandı ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Desülfobrio saptanan ve saptanmayan gruplar arasında yapılan değerlendirmelerde, uyku parametreleri ve demografik veriler yönünden anlamlı olabilecek bulguya rastlanılmadı. Çalışmada yer alan OUAS hastalarında, desülfobrio bakterisi ve apne-hipopne indeksi arasında anlamlı istatistiksel veri saptanmadı. Hasta ve kontrol gruplarının polisomnografik verileri karşılaştırıldığında uyku latansı ve N2 uyku evresi yüzdesinde anlamlı değişiklik olmadığı; uyku kalitesi, WASO, N1, N3, REM yüzdeleri, ortalama ve en düşük oksijen satürasyonu, ODİ değerlerinin ise, beklenildiği üzere, anlamlı olarak farklı olduğu bulgulandı. Hipertansiyon hastalığının AHİ ve ortalama oksijen satürasyonu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi.

SONUÇ

Obstrüktif tip uyku apne sendromu olan hastaların bağırsak mikrobiyotasında anaerob desülfobrio türü bakteri kolonizasyonunun artabileceği ve intermitten hipoksiye ilişkili olabileceği yönünde kurulan hipotez ilk defa insanlar üzerinde yapılmıştır. Hasta seçiminde titiz davranılması ve dahil edilme kriterlerinin yüksek

oranda kısıtlayıcı olması araştırmamızın bulgularını daha değerli kılmaktadır. Her ne kadar bakteri miktarının, hasta ve kontrol grubu arasında fark göstermediği, AHI indeksiyle de belirgin bir ilişkisi olmadığı bulgulansa da ilerleyen zamanda desülfovibrio kolonizasyonun arttığı bireylerde bakteri miktarı ve aktivitesine bağlı komorbid durumların ortaya çıkabileceği öngörülebilir. Bundan dolayı bu bireylerin takibi OUAS, Parkinson hastalığı gibi hastalıkların patofizyolojisine yönelik daha detaylı bilgilerin elde edilmesine hatta tedavi protokollerinin değişmesine neden olabilir. Çalışmaya dahil edilen kişi sayısının kısıtlı olmasına rağmen hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %54 ve %45 oranında bakteri kolonizasyonunun arttığının gösterilmesi önemli bir bulgudur. Gelecekte daha fazla birey üzerinde yapılacak çalışmalarda mevcut hipotezimiz de kanıtlanabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: obstrüktif uyku apne sendromu, mikrobiyota, desülfovibrio, bağırsak mikrobiyota, obstrüktif uyku apne sendromu ve mikrobiyota, polisomnografi



ABSTRACT

BACKGROUND and INTRODUCTION

In our age, studies have been conducted on the role of intestinal microbiota in many inflammatory diseases. In recent years, it is thought that the microbiota may be directly or indirectly related to neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease and many other diseases. In addition, the relationship between microbiota change and the pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome has not been clearly demonstrated. Sleep apnea syndrome is a disease that causes intermittent hypoxia during sleep. There may be changes in the intestinal flora due to hypoxia. It is thought that these changes are mostly in the form of an increase in anaerobic bacterial species. Our aim in our study is to measure the amount of desulfovibrio bacteria, an anaerobic bacterium, in patients with obstructive sleep apnea syndrome, to compare it with healthy volunteers without sleep apnea, and also to reveal the relationship between the saturation index values, that is, the amount of desaturation, measured during polysomnography and this bacterium.

MATERIAL and METHODS

In this research, there are 30 patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome in the private sleep disorders polyclinic of our hospital and 20 healthy people who applied to the neurology outpatient clinic with complaints unrelated to sleep. Sociographic data of the participants were recorded. In the last 15 days before the stool sample was taken, patients were given a balanced diet list consisting of protein, carbonhydrates and fat. Fecal samples taken from the participants were kept at -20 °C until analyzed. After fecal samples were collected, they were delivered to the laboratory for analysis. Polysomnography, which is the gold standard examination in sleep-related diseases, was performed and all the data obtained was evaluated using the SPSS program.

RESULTS

Desulfovibrio bacteria was detected in a total of 11 individuals (22%), including 6 patients (54.5%) and 5 control groups (45.5%). Bacterial concentration was compared between both groups and was not found to be statistically significant. In the evaluations made between the groups with and without desulfovibrio, no significant findings were found in terms of sleep parameters and demographic data. No significant statistical data was detected between desulfovibrio bacteria and apnea-hypopnea index in the OSAS patients included in the study. When the polysomnographic data of the patients and control groups were compared, there were no significant changes in sleep latency and N2 sleep stage percentage; sleep quality, WASO, N1, N3, REM percentages, average and lowest oxygen saturation, and ODI values were found to be significantly different, as expected. It was observed that hypertension disease had a statistically significant relationship with AHI and average oxygen saturation.

CONCLUSION

The hypothesis that anaerobic desulfovibrio type bacterial colonization may increase in the intestinal microbiota of patients with obstructive type sleep apnea syndrome

and may be associated with intermittent hypoxia has been made on humans for the first time. The fact that patient selection was meticulous and the inclusion criteria were highly restrictive makes the findings of our study more valuable. Although it was found that the amount of bacteria did not differ between the patient and control groups and did not have a significant relationship with the AHI index, it can be predicted that comorbid conditions depending on the amount and activity of bacteria may occur in individuals with increased desulfovibrio colonization in the future. Therefore, follow-up of these individuals may lead to obtaining more detailed information about the pathophysiology of diseases such as OSAS and Parkinson disease and even to change treatment protocols. Although the number of people included in the study was limited, it is an important finding that bacterial colonization respectively increased by 54% and 45% in the patient and control groups. Our current hypothesis may also be proven in future studies on more individuals.

KEY WORDS: obstructive sleep apnea syndrome, apnea, microbiota, desulfovibrio, gut microbiota, obstructive sleep apnea syndrome and microbiota, polysomnography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku esnasında meydana gelen, solunum çabasına rağmen üst solunum yolunun tekrarlayan epizodlarla parsiyel veya tam kollapsıyla hava akımının azalması (hipopne) veya tamamen durması (apne) ile karakterizedir ve sonuç olarak intermittent hipoksiye (İH - aralıklı hipoksi) sebep olur(1).

Orofarinks apne/hipopne sırasında çökerek oksijen desatürasyonuna veya her ikisine birden neden olarak parçalanmış uykuya neden olur(2). OUAS insidansı hafife alınsa da orta yaşlı grubun %2 ile %5'inde görülebilmektedir, ancak bu oranın yaş ile birlikte değişebileceği bilinmektedir (3,4). Yapılan farklı çalışmalarda 65 yaşın üstünde insidansın %5,6'tan - %60'a kadar değiştiği ve yaşlanmanın, OUAS insidansı ile pozitif ilişkili olabileceği görülmüş (5-7).

Semptomlar kişiden kişiye göre değişik, farklı kombinasyonlar gösterse de, uyku apnesiyle ilişkili yaygın görülen, birkaç tane uyku ve gündüz semptomları vardır. Uyurken horlama en yaygın semptomlardan biridir. Tanıklı apne ile birlikte noktüri de sık görülen gece semptomlarından. Sendromun yaygın olan gündüz semptomları ise, gündüz aşırı uyku hali veya yorgunluğunu (düşük enerjili, motivasyon azlığı) içerir. Günlük 7 ile 9 saatlik uykuya rağmen hastalar kendilerini dinç hissedemezler (8). Klinik semptomların yanında tanı konulabilmesi için yardımcı tanı tetkiklerinden Polisomnografi (PSG) kullanılmaktadır ve AASM'de (American Academy of Sleep Medicine- Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi) altın standart tetkik olarak belirlenmiştir. PSG tetkiki tanının yanısıra hastalığın şiddetini belirlemede ve tedavi planlamasında da kullanılır. Apne/hipopne indeksi (AHİ), apnelerin ve hipopnelerin toplamının uyku saatine oranına göre belirlenir ve PSG kayıtlamasında hesaplanır. AASM kriterlerinde OUAS; AHİ 5-15 ise hafif, 16-30 arasında ise orta, 30'dan fazla ise ağır olarak tanımlanmaktadır (9,10). Şuana kadar etkinliği kanıtlanmış en iyi tedavi ise PAP (Pozitif havayolu basıncı-Positive Airway Pressure) yöntemidir (11). Bu yöntemde; hem inspiryumda hem ekspiryumda devamlı bir basınç oluşturulur, kollaps olan solunum üst yolunun açık kalması sağlanır. Böylelikle gözlenen anormal solunum paternleri kaybolur, uykunun kalitesi arttırılmış olur. AHİ>15/saat (orta-ağır) olan vakalarda önerilen bu tedavi, ciddi semptomları olan (gündüz aşırı uyuklama gibi) veya kardiyovasküler ve/veya

serebrovasküler risk faktörlerine sahip olan AHİ 5-15/saat(hafif) bireylerde de önerilmektedir (9–12).

Mikrobiyota, sindirim sistemi, solunum sistemi, deri ve genitouriner sistemde kolonize olmuş mikroorganizmaları tanımlayan bir terimdir. Bu mikroorganizmalar arasında virüsler, bakteriler, mantarlar ve diğer ökaryot ve arkealar bulunmaktadır (13). Gastrointestinal sistem, yüz trilyonu aşkın bakteri ve 1000'in üzerinde türün oluşturduğu mikrobiyotayı barındırır (14). Konak ile mikrobiyota arasında meydana gelen mutualist etkileşimler, konağın mikrobiyotadan fayda sağladığı ve bazen bunun tersinin de olabildiği, nötr, lakin aktif şekilde düzenlenen duyarlı bir ekosistemi korumaktadır (15). Bu düzenlenmiş denge halindeki sistemin bozulması, disbiyozise sebep olabilir. Sağlıklı durumdaki bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistem epitelyal hücre bütünlüğünü koruma, immun sistem düzenleme, fırsatçı patojen mikroorganizmalara karşı korunma ve kolonositlerin enerji sağlanması gibi yararlı etkileri bulunmaktadır. Bağırsak permeabilitesini düzenleme ve bütünlüğünü korumada rolü kritiktir (16–19). Disbiyozis olması halinde, toksik madde ve zararlı olabilecek bazı bileşikler üretebilen, bağırsak sağlığına negatif yönde etki edecek birçok zararlı bakteri türü ortaya çıkar. Bazı gr(-) bakterilerin üretebildiği lipopolisakkaritler gibi toksinlerin lokal ve düşük derecede sistemik enflamasyona yola açabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (20).

Sistemik enflamasyon, OUAS'ın kardiyovasküler sistem (KVS) ile ilişkisini açıklayan temel patolojik mekanizmalardan biridir (21). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, intermittent hipoksi ve hava yolu obstrüksiyonunun bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda önemli değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (22–24). Bağırsak flora değişikliğinin ise önemli fizyolojik değişikliklere, hipertansiyon ve glikoz metabolizma bozukluğu gibi olumsuz geri dönüşlere sebebiyet vereceği anlaşılmıştır. Farklı OUAS indeksli hastalarda yapılmış bir metaanalizde metagenomlarda değişiklik olduğu, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üreten bakterilerde azalma ve interlökin-6 (İL6) seviyesinde artış bunun yanında homosistein seviyeleriyle Lactobacilluslar arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir.

KZYA'nın ise müsin sentez basamaklarında yer aldığı ve doğrudan antiinflamatuvar etkisi olduğu bilinmektedir. KZYA üreten bakteri türlerinin azalması, yeterli mukoza üretilememesine ve bağırsak geçirgenliğinin azalmasına sebebiyet vermektedir (25). Düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör geni eksikliği

olan (LDLR-/-), yüksek yağlı diyet ve intermittent hipoksiye maruz bırakılmış fareler üzerinde yapılan metabolom analizinde mikrobiyomun değiştiği ve en fazla değişimin Clostridium türünde olduğu görülmüş ve mikroorganizmalarla ilişkili safra asitleri, enterolignan, ve yağ asitleri gibi moleküllerin bollaştığı belirlenmiştir (26). OUAS ile inme arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada ise interferon ve TNF-alfa gibi sitokinlerin, homosistein ve adiponektin salınımında belirgin fark gözlenmiştir. Sadece inme geçiren hastalarda Coriobacteriales, Vagococcus, Sphingobacteriales and Adlercreutzia ailelerinin, kontrol grubunda Actinobacteria'nın, OUAS ve inme öyküsünün birlikte görüldüğü grupta ise Bifidobacterium, Parascardovia, Metascardovia and Anaerostipes caccae türlerinin fazla olduğu gözlenmiştir (27). Bir başka hayvan deneyinde ise 6 hafta boyunca günde 6 saat aralıklı hipoksi uygulanan farelerden fekal örnekler alınarak metagenom analizi çıkarılmış. İH'ye bağlı bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler meydana geldiği gözlenmiştir. İH'ye maruz kalan farelerde kontrollere göre Firmicutes'lerde artış, Bacteroidetes ve Proteobacteria miktarlarının azaldığı saptanmıştır. En büyük farklılığın ise Desülfovibrio genusunda (IH %24,89, K %4,34) olduğu görülmüş. Sonuç olarak OUAS'ın konak ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki fizyolojik etkileşimleri düzensizleştirebileceği öngörülmüştür. Aralıklı hipoksi uygulanan farelerde Prevotella aracılı bir müsin degradasyonunda salınan sülfat, Desülfovibrio tarafından çıkarılır. Müsin degradasyonu ile konakçı mukozal yüzeyinin korunumu bozulur. Prevotella ve Desülfovibrio gibi mukus degrade eden mikroorganizmaların miktarındaki önemli artış, bağırsak membran geçirgenliğinde potansiyel olarak önemli bir değişikliğe yol açabildiği ve bunun içerdiği müsinin degrade olmasından dolayı olduğu söylenebilir. Ayrıca Desülfovibrio, kolorektal kanserin olası bir risk faktörü olarak rapor edilen hidrojen sülfid (H₂S) üretmek için sülfatı indirgelediği bilinmektedir. Aynı zamanda aralıklı hipoksi ile mukozanın incilmesiyle, obezite ve ilişkili morbiditeler gibi metabolik bozukluklarda karakteristik bir bulgu olan metabolik endotoksemi gibi artmış bağırsak geçirgenliği mekanizmasını destekleyen bir ilişki tanımlanmıştır (22).

Literatür incelendiğinde, OUAS'la bağırsak florası arasındaki ilişkiyi, mikrobiyom değişikliğini gösteren insan deneyi sayısının sınırlı olduğu gözlenmiştir. Bu tezi hazırlamamızdaki amacımız; hasta bireylerde, hasta olmayan bireylere göre bağırsak mikrobiyotasında bağırsak permeabilite artışına sebep olabilecek

Desülfövibrio türlerinin farklı oranda bulunup bulunmadığını göstermek ve bağırsak mikrobiyotasının anaerob yönüne kaymasının uyku apne sendromunun şiddeti ile orantısını ölçüp, desatürasyon ile ilişkisini ortaya koymaktır. Desülfövibrio türünün mikrobiyotada olası oransal değişimlerinde tetikleyici faktörün (müsin degradasyonu ve H₂S üretimi) ortaya çıkarılmasında ve tedavi rejimlerinin değişimine sebebiyet verebileceğini öngörmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKUYA İLİŞKİN GENEL BİLGİLER

2.1.1. Uyku Tanımı, Fizyolojisi

Uyku, iç-dış uyaranlara minimal ya da hiç cevabın olmadığı reversibl, periyodik ve fizyolojik bir bilinçsizlik hali olarak tanımlanmaktadır. Uzunca bir süre (20. yüzyıla kadar) pasif bir eylem olarak düşünülmüş olup 20. yüzyılın ikinci yarısından sonra bazı süreçlerinin aktif, içerden veya dışardan olan uyaranlarla tetiklenebilen fevkalade kompleks bir süreç olduğu anlaşılmıştır (28). Hayatın neredeyse 3'te birini kapsamakla birlikte memeli organizmaların enerji döngüsünde, bilişsel işlevlerin korunmasında, sinir sistemi gelişiminde önemli bir role sahiptir (29,30).

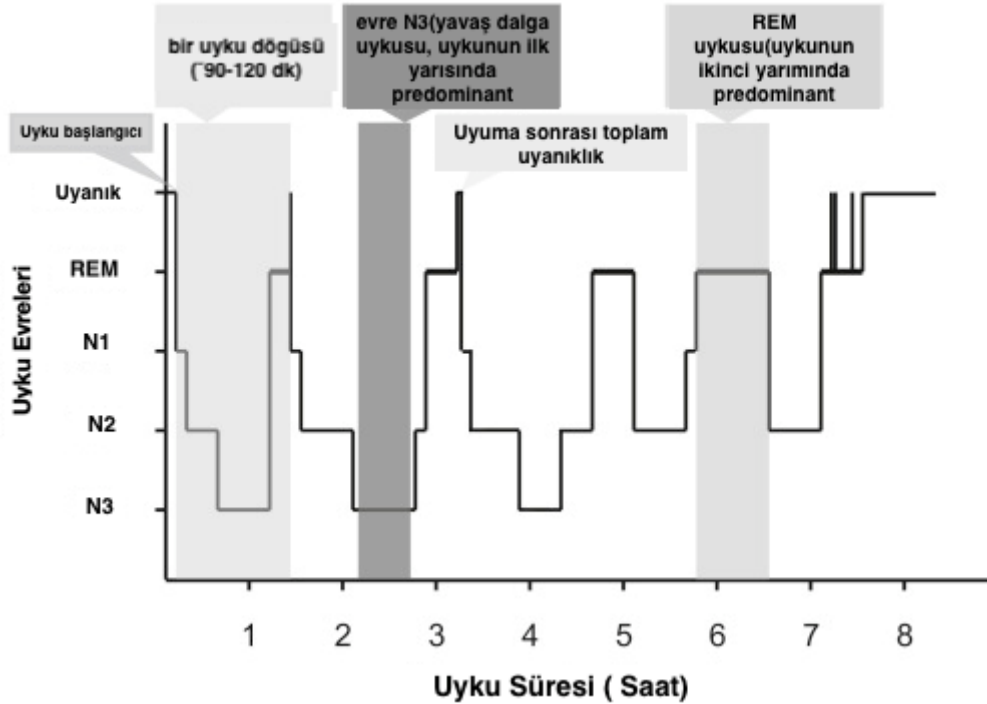
Uyku haline geçiş ve süregenliğin sağlanması ve de uyanıklık döngüleri, beyin sapı, hipotalamus ve bazal ön beyin olmak üzere kortikal-subkortikal birden fazla nöronal yapı ve mekanizmayla kontrol edilmektedir. Uyku ve uyanıklık durumları intrinsik sinir ağları tarafından üretilir ve sirkadiyen mekanizmalar tarafından da düzenlenir. Uykuyu başlatılması ve devamlılığının sağlanması, uyanıklığı sağlayan uyarılma sistemlerinin baskılanmasını gerektirmektedir. Hücre dışı adenosin, uyanıklık durumunda artar. Artıkça da uykuya geçiş sinyali verir. Anterior hipotalamusta bulunan ventrolateral preoptik bölgesinin (VLPO) inhibitör nöronlarını aktive eder ve bu sayede bir uyku anahtarı görevi görür (31). Uyanıklıkta ise asetilkolin(kolinerjik), serotonin, noradrenalin aracılı beyin sapı kaynaklı impulslar, histamin aracılı posterior hipotalamus kaynaklı impulslar görevlidir. Genel kanı olarak bu mediyatörlerin azalması uykuyu başlatır. Beyin sapında yerleşen mezopontin çekirdekler uykunun NREM-REM döngüsünde kontrol görevi görür (32).

İntrinsik biyolojik saatler, uyku/uyanıklık döngüsü de dahil olmak üzere vücuttaki birçok homeostatik işlevi kontrol ederler. Bu sirkadiyen saatler yaklaşık 24 saatlik bir döngü uzunluğuna sahip ritimleri oluşturur. Suprakiazmatik çekirdek merkezi sirkadiyen saat olarak adlandırılır ve hipotalamusta bulunur. Sirkadiyen ritimler, geri bildirim döngüleri ve moleküler belirteçler aracılığıyla vücut ısısı, yeme-içme, nörohormonal düzenleme ve uyku-uyanıklık durumları gibi davranışsal ve fizyolojik işlevleri etkiler (32-34).

Sirkadiyen ritim, "Zeitgebers" şeklinde tanımlanan dış faktörlerden etkilenebilir. En yaygın olarak bilinen zeitgebers güneş ışığıdır. Işık sinyalleri retinada toplanıp, uyarı oluşturarak beyne gündüz olduğunu söyler. Yine ışığa az maruz kalınması da retina sayesinde algılanır. Retinaya düşen ışık miktarı azalınca ve karanlık olunca, melatonin salgılanır (33,35). "Karanlık hormonu" olarak da anılan melatonin, akşamları yükselir, sabahın erken saatlerinde ise zirveye ulaşır. Uyku düzenleyici mekanizma üzerinde direkt etkileri vardır (36). Benzer şekilde, bir diğer uyarıcı hormon olan kortizol de sabahları ışığa maruz kalındığında yükselir.

2.1.2. Uykunun Mimarisi (Evreleri)

İyi bir gece uykusu, uykunun ilk üç fazı olan hızlı olmayan göz hareketi (NREM) uykusunu ve dördüncü fazda olan hızlı göz hareketi (REM) uykusunun arasında gidip gelen ritmik, döngüsel bir süreçle karakterize edilir (32,37). Buna uyku mimarisi denir. Uyku mimarisi bozulduğunda, bireyler uykunun onarıcı etkisinden faydalanamazlar ve birçok faktör uyku mimarisini olumsuz etkileyebilir. Bunlar uyku miktarı, ışığa maruz kalma, kafein alımı, fazla gürültüye maruz kalma, alkol ve bunlara benzer çok sayıda faktörlerden oluşur.



Şekil 1: Normal uyku mimari döngüsü. İnsanlarda uyku dört farklı uyku aşamasından oluşmaktadır: N1, N2, yavaş dalga uykusu [YDU (yavaş dalga uykusu); N3 olarak da bilinir] ve hızlı

göz hareketi (REM) uykusu. Gece uykusu, 4-6 uyku döngüsünden oluşur. Uyku başlangıcından sonraki ilk saatlerde YDU genellikle baskın olurken, REM uykusu uykunun ilerleyen kısımlarında daha yaygındır.

Normal koşullar sağlandığında sağlıklı bireylerde uyku NREM fazıyla başlamaktadır. Döngüdeki NREM-REM sekansları birbirinden net şekilde ayrılmaktadır ve bu kural ile normal uyku ile sağlıklı olmayan uyku ayrılmaktadır. Örnek verilecek olursa bireyin uyku haline REM fazıyla geçmesi normal değildir ve narkolepsi için tanı değeri taşımaktadır (38).

Uyku haline geçtikten sonra girilen ilk faz, internal veya eksternal uyarılmayla uyanmanın kolay olduğu hafif uykudur. Genellikle uykuya 'giriş' olarak kabul edilir ve genellikle bir gece uyku döngüsünün yaklaşık %5'ini oluşturur. EEG'de görülen yüksek frekanslı alfa aktivitesi düşük genliklidir. Faz 2'de, gözlerin hareket etmeyi bıraktığı, kalp atış hızının yavaşladığı ve aynı zamanda vücut sıcaklığının da düştüğü biraz daha derin bir uyku dönemi olmakla birlikte gece uykusu döngüsünün yaklaşık %50'sini kaplar ve elektroensefalografi (EEG) izlemlerinde uyku içcikleri ve k kompleksleri ile karakterizedir. Bu EEG desenlerinin tam olarak işlevi belli değildir, ancak muhtemelen bellek konsolidasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Uykunun 3. Fazı, derin uyku, yavaş dalga veya delta uykusu olarak da bilinir. Yüksek amplitüdüdür, yavaş dalgalarla karakterizedir. Genellikle de gecenin ilk yarısında hakimdir. Normal koşullarda, gece süresinin %20-25'ini kaplamalıdır. Derin uyku genellikle vücudun gece boyunca büyük çoğunluğunu yaptığı onarıma ve bağışıklık sistemini güçlendirmeye yönelik çalışmaların gerçekleştiği uyku aşaması olarak kabul edilir. Derin uykuda olan bir kişiyi uyandırmak zordur ve derin uyku miktarı yaşlandıkça azalma eğilimi gösterir (31,38,39).

REM uykusu NREM 3. fazından sonra ortaya çıkar ve hızlı göz hareketleri ve iskelet kası atonisinin görüldüğü dönemdir. Gecenin ikinci yarısında baskındır ve normal gece uyku döngüsünün yaklaşık %20'sini kaplamaktadır. Kayıt yapılan EEG'de hâkim olan aktivite hızlı, karışık frekanslıdır ve dalgalar testere dişi şeklinde karşımıza çıkar. REM uykusu sırasında rüya görürüz ve hafıza konsolidasyonunun çoğunun REM uykusu sırasında gerçekleştiğine inanılır. Sağlıklı bireylerde ortalama her 90 ya da 120 dakikalık döngülerde ortaya çıkar, 5-30 dakika kadar sürer. Kalp ve solunum hızları genellikle REM uykusu sırasında hızlanır ve daha az düzenli hale

gelir. REM döngüleri genellikle gece ilerledikçe uzamaktadır (31,39). Obstrüktif tipte uyku apnesi gibi uyku bozuklukları olan hasta bireyler yeterli miktarda REM uykusuna ulaşamayabilir.

2.2. UYKU BOZUKLUKLARININ SINIFLAMASI

Diğer bütün hastalık gruplarında olduğu gibi uyku hastalıklarında da tanı, tedavi sürecini standardize etmek ve ortak dil oluşturmak amacıyla 1979 yılında ilk sınıflama yapıldı. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (İngilizce: American Academy of Sleep Medicine, "AASM") 1991 yılında bu sınıflamayı revize ederek Uyku Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması (İngilizce: International Classification of Sleep Disorders-1, "ICSD-1") şeklinde yayınladı (40). 2005 yılı geldiğinde o güne kadar bilinen bütün uyku bozuklukları ICSD-2 adıyla 8 ana başlıkta toparlandı (41). Son olarak 2014 yılında "AASM" sınıflamayı 7 ana-başlıkta toplayarak ICSD-3 adıyla yayınlamıştır (42).

Bu başlıklar özetlenecek olursa;

- A. İnsomniler
- B. Uyku ilişkili solunum bozuklukları
- C. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
- D. Sirkadiyen ritim ve uyku/uyanıklık bozuklukları
- E. Parasomniler
- F. Uykuyla ilişkili hareket bozuklukları
- G. Diğer bozukluklar

2.2.1. Uyku İlişkili Solunum Bozuklukları

Uyku ilişkili respiratuar bozukluklar veya uykuda solunum bozukluğu, uyku esnasında anormal solunum paterniyle karakterize olan tablolardır (43). Son (ICSD-3) sınıflamada 5 temel başlıkta toplanmıştır (42).

1) Obstrüktif tipte Uyku Apne Sendromu (OUAS)

-
- Erişkinlerde görülen OUAS
 - Çocukluk çağında görülen OUAS

2) Santral tipte Uyku Sendromu

- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı merkezi(santral) uyku apnesi
- Cheyne-Stokes dışında olan tıbbi patolojilere bağlı merkezi(santral) uyku apnesi
- Yüksek rakımda görölen periyodik solunuma bağlı merkezi(santral) uyku apnesi
- Madde ve ilaç kullanımıyla ortaya çıkan merkezi(santral) uyku apnesi
- Birincil(primer) merkezi(santral) uyku apnesi
- Yenidoğan döneminin birincil(primer) merkezi(santral) uyku apnesi
- Prematürelde görölen birincil(primer) merkezi(santral) uyku apnesi
- Tedaviye bağlı gelişen merkezi(santral) uyku apnesi

3) Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları

- OHS "Obezite hipoventilasyon sendrom"
- Konjenital merkezi(santral) alveolar hipoventilasyon sendrom
- Hipotalamik disfonksiyonla beraber seyreden geç başlangıçlı merkezi(santral) hipoventilasyon
- İdiopatik tip merkezi(santral) alveolar hipoventilasyon
- İlaç veya madde kullanımına bağlı uykuyla ilişkili hipoventilasyon
- Tıbbi bozukluklara bağlı uykuyla ilişkili hipoventilasyon

4) Uyku ilişkili hipoksemiler

5) İzole semptomlar, normal varyantlar

-
- Horlama
 - Katatreni

2.3. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2.3.1 Tanımlamalar

Gündüz uykululuk hali, dikkatsizlik gibi semptomlarla kendini gösteren, uyku fragmantasyonu, oksihemoglobin desatürasyonu, uyarılmalara ve aralıklı hipoksiye yol açan üst solunum yollarının repetitif daralması veya çökmesinden kaynaklanan bir sendromdur (7,44). OUAS, uyku apne sendromu, uyku apnesi, obstrüktif apne, uykuyla ilişkili solunum bozukluğu gibi alternatif isimler de ICSD tarafından kullanılmaktadır (45). Kesin tanı amacıyla yapılan polisomnografi tetkikinde AASM'nin 2018'de yayınladığı tanı kriterlerinin sağlanması gerekmektedir. Hastalığın genel özelliklerine geçmeden önce bu tanımların ne olduğu hakkında bilgilendirme aşağıda yapılmıştır.

Uyku Süresi: Uyumak için yatakta geçirilen süre boyunca uyanık kalınan zamanın çıkarılmasıyla elde edilen net uyuma zamanıdır. Yetişkinlerin neredeyse %80'inde bu süreç 6-10 saati bulmaktadır.

Uyku Etkinliği: Uykuda geçen sürenin, yatakta geçirilen toplam süreye oranıyla hesaplanır.

Uyku Latansı: Uyku haline geçiş (NREM1) ile uyumak amacıyla yatağa uzanmak arasında kalan zaman dilimidir. Normal insalarda latansın 10-30dk arasında olduğu kabul edilmektedir.

REM Latansı: Uykuya geçiş (NREM1) ile ilk REM fazı başlayana kadar olan zaman dilimidir. Sağlıklı bireylerde 90dk kadar sürmektedir.

Apne: Uyku esnasında 10 saniye ve daha uzun süre boyunca hava akımının azalması veya kesilmesi, bazal değere göre %90 ve daha da altına düşmesidir.

Obstrüktif tip apne: Apne kriterlerini karşılar ve oronazal hava akışının olmadığı süre boyunca bu durumu engelleyemeyen artmış solunum çabası mevcuttur.

Mikst tip apne: Apne kriterlerini karşılamakla birlikte olayın ilk kısmında inspirasyon çabasının olmaması (torasik ve abdominal hareketlerin olmaması) ve ikinci kısmında ise inspirasyon çabasının yeniden başlaması (kalıcı torasik ve abdominal hareketler) ile tanımlanmaktadır.

Santral tip apne: Apne kriterlerini karşılar ve hava akışının olmadığı tüm süre boyunca inspirasyon eforunun olmamasıyla karakterizedir.

Hipopne: 10 saniye ve daha fazla süre boyunca nazal hava yolu akımının amplitüdü; (1) bazaline göre \geq %30 düşmesi ve olay öncesi başlangıca göre \geq %4

desatürasyon olması yahut (2) başlangıca göre $\geq\%50$ olduğunda ve olay öncesi başlangıca göre $\geq\%3$ desatürasyon olduğunda ya da olay arousal ile ilişkili olduğunda hipopne olarak puanlanır. Her iki durumda da olay süresinin en az $\%90$ 'ında hipopne kriterlerinin amplitüd azalmasını karşılaması gerekir.

RERA (Respiratory Effort Related Arousals; Solunum Eforuyla ilişkili Arousallar): Bir solunum olayı apne veya hipopne kriterlerini karşılamayıp, hava yollarındaki direncin yükselmesi sonucunda minimum 10 sn boyunca solunum çabasının da artması ve nazal basınç dalga formunun düzleşmesi ile bir dizi arousal reaksiyonuna yol açan durumdur.

Arousal: Apne/hipopneyi sonlandıran uyanışları ya da hafif uyku haline geçmeyi tanımlayan terimdir. Desatürasyon sonucu uyanışların olması uyku kalitesini azaltan bir durumdur.

Apne-Hipopne İndex(AHI): Kayda alınmış uyku zamanı boyunca ortaya çıkan apnelerin ve hipopnelerin sayılarının toplamının, total uyku süresine oranıdır.

Desatürasyon İndexi(ODİ): Birim zamanda(saat) meydana gelen $\geq\%3$ veya $\geq\%4$ desatürasyon epizod sayısıdır.

Respiratory Disturbance Index (RDI) (Anormal Solunum Olayı İndeksi): Gece uykusu süresince apne/hipopne ve solunum çabası artışı gibi anormal respiratuar olayların sayısının toplam uyku zamanına bölüldüğünde çıkan sonuçtur.

2.3.2. Tanı Kriterleri:

ICSD-3'e göre aşağıda tanımlanan A ve B kriterlerinin olması ya da C kriterinin olması tanı koymaya yeterlidir. Hastanın semptomlarına bakılmadan polisomnografide bir saatte 15 yahut daha fazla sayıda hipopne, obstrüktif tip, mikst tip apne veya RERA gösterilmesi tanı koymaya yeterlidir.

- A:**
- 1) Yorgunluk, gündüz uykululuk hali, insomni veya dinlendirmeyen uyku
 - 2) Uykudan nefesin durmasıyla ya da kesilmesiyle uyanmak
 - 3) Uyku sırasında dışardan bir gözlemcinin, hastanın nefesin durmasına ve horlamasına şahit olması
 - 4) Hastada ek komorbiditelerin (koroner arter aterosklerozu, hipertansiyon, tip-2 diyabet, kalp yetmezliği, inme, atriyal fibrilasyon, kognitif disfonksiyon, duygu-durum bozukluğu) bulunması

- B:** Tanı amaçlı kullanılan psg’de bir saatte 5’ten fazla hipopne, obstrüktif tipte apne, mikst tipte apne veya RERA saptanması (46)
- C:** Hastanın semptomlarına bakılmadan polisomnografide yahut OCST’de(uyku merkezi dışında yapılan testler) bir saatte 15 yahut daha fazla sayıda hipopne, obstrüktif tip, mikst tip apne veya RERA gösterilmesi tanı koymaya yeterlidir.

PSG ile birlikte belirlenen AHI skoruna göre obstrüktif tipte uyku apne sendromu derecelendirmesi yapılır.

Tablo 1: AHİ’ye göre OUAS derecelendirmesi

| AHI | |
|-------|------------------|
| <5 | Normal |
| 5-15 | Hafif düzey OUAS |
| 16-30 | Orta düzey OUAS |
| >30 | Ağır düzey OUAS |

(AHİ,apne-hipopne indeksi; OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu)

2.3.3. OUAS Epidemiyolojisi ve Prevalansı

OUAS’ın prevalansı, tanı yöntemlerindeki farklılıklara (uyku ile alakalı respiratuar olayların tanımlanmasına, teknik farklılıklara göre), yaşa, cinsiyete ve vücut kitle indeksine göre mevcut çalışmalarda değişiklik gösterdiği görülmektedir. ABD’de 90’lı yılların başında yapılan (Wisconsin kohort çalışması) çalışmalarda AHİ 5 ve üzeri olan kadın hastalarda prevalans %9, erkeklerde ise %24 olduğu görüldü (47). Daha sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada (2013) 30-70 yaş arası orta yaşlı kadınlarda %17 ve aynı yaş grubu erkeklerde %34'e kadar artış gösterdiği ve son 20 yıldaki bu artışın da vücut kitle indeksinin artmasıyla ilişkili olduğu belirtildi (7). Avrupa'daki popülasyona yönelik bir çalışma olan ve Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) 2012'deki hipopne tanımlarıyla hareketle yapılan 1525

kişinin dahil olduğu HypnoLaus çalışması (2015), kadınların %61'inin ve erkeklerin %84'ünün OUAS'a sahip olduğunu gösterdi (48). Yakın zamanlı bir incelemede (2017-Senaratna ve arkadaşları) AHİ'nin 5 veya daha yüksek olan hastalarda da prevalansın %9 ile %38 arasında değiştiği görülmüş. AHİ'nin 15 ve üzeri olduğu hasta gruplarında prevalans %6 ile %17 arasında değişiyordu ve ileri yaşlarda bu oranın %49'a kadar yükseldiği görüldü (49). OUAS prevalansının yüksek VKİ, erkek cinsiyette ve ileri yaşlarda artmış olduğu gözlemlendi. Adam ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı analizde; dünya çapında OUAS'ın, AHİ 5 ve üzeri hesaplamalarda 30-69 yaş aralığında yaklaşık 936 milyon bireyi etkilediği, AHİ 15 üzerinde ise aynı yaş grubunda 425 milyon kişiyi etkilediği belirlenmiş. Bu analizde OUAS'ın en fazla Çin'de ve sırasıyla ABD ve Brezilya'da olduğu raporlanmış (50). Erkeklerde menopoz öncesi kadınlarla kıyaslandığında görülme sıklığı 2-3 kat arttığı menopoz sonrası ise kadınlarda sıklığın daha fazla arttığı ve neredeyse erkeklere yaklaştığı bulgulanmıştır (51,52).

2.3.4. OUAS'ın Patofizyolojisi

Uyku sırasında üst solunum yollarında meydana gelen tam ya da kısmi(parsiyel) tıkanmalar hava akışının sınırlanmasından apneye kadar varabilen spektrumda görülür ve süreklilik arz eder. Bu olayların hepsi havayolu direncinde artışa sebep olur. Bu duruma sebebiyet verecek olaylar dizisi tam olarak açıklanamamış olsa da periferik ve santral birden fazla kompleks mekanizmanın hava yollarındaki bu daralmalarda rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı zamanda kişiden kişiye göre de değişiklik göstermektedir. Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Üst hava yollarının daralmasına yol açan ve çökmesini kolaylaştıran mekanik, anatomik, periferik ve santral faktörler bir araya gelip kompleksite oluşturarak solunumsal problemlerin ortaya çıkmasında rol oynamaktadırlar. Anatomik dezenformasyon, üst hava yollarında bulunan kasların tonusundaki azalma ya da kaybolması, inspirasyonla oluşan vakum etkisi nedeniyle akciğerlerde hacim değişikliklerinin oluşması gibi solunumsal mekanizmaların bozulmasının temel neden olabileceği düşünülmektedir (7,54–56).

Beyinsapı motor nöronları, üst havayolundaki kasların nefes alıp verme

sırasındaki aktivitesini, başta serotonin olmak üzere, serotonin, noradrenalin, histamin gibi nörotransmitterler salgılayarak kontrol etmekte ve bu bölgede ortaya çıkan, henüz net olarak açıklanamayan nörokimyasal seviyedeki fonksiyonel bozukluklar, inspiratuar uyarıların ve üst hava yolu koruyucu reflekslerin yetersizliğine ve sonuçta OUAS gelişimine neden olmaktadır (55–57). Bununla birlikte başka bir çalışmada ise, limbik sistemin, özellikle insular korteks, rafe çekirdeğinin aktivitesini etkileyerek, serotonin salgılanmasını baskıladığı ve bunun sonucunda genioglossus kas tonusunun azalarak OUAS gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmüştür (58).

Üst hava yollarının anatomik anormallikleri obstrüktif tip apne patogeneğinde anahtar faktördür. Nerdeyse bütün hastalarda değişen derecelerde anormal kemik yapısı ve yumuşak doku hiperplazisinin neden olduğu üst solunum yolu stenozu ve kollapsı gibi anatomik değişiklikler vardır. Aynı zamanda obeziteye bağlı hava yollarında yağ birikmesiyle rölatif darlık, yine üst hava yolu kollapsının önemli nedenlerinden biri olan maksillofasiyal yapıdaki anormalliklere bağlı mutlak darlık olabilir (59). Kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği ya da venöz yetmezlik gibi hastalıklara sahip bireylerde bacaklarda oluşan ödemin gece boyunca boyuna kadar yayılmasına ve bu durum da üst solunum yollarında kollapsa neden olabilir (60).

Morfolojik anormallikler, OUAS gelişimine katkıda bulunan en belirgin faktördür. OUAS'lı yetişkin hastalarda, mandibular uzunluğun azalması, hyoid kemiğin daha aşağıda konumlanması, maksillanın arkaya doğru yer değiştirmesi ve faringeal boşluğun daralması gibi sebeplerin hepsi oral kavite hacminin küçülmesine neden olur (61–63). Pfeiffer sendromu (kraniyofasiyal sinostoz), Pierre Robin sendromu (orta yüz hipoplazisi), Crouzon sendromu ve Apert sendromu gibi iskelet anormalliklerle seyreden sendromik hastalıklar da OUAS'ta rol oynarlar (64).

Yumuşak damak elongasyonu, makroglossi, retrognati, tonsillerin büyümesi, boyunda yumuşak doku artışı gibi patolojik durumlar üst hava yollarının daralmasına neden olur ve çoğu OUAS olgusunun etyolojisinde önemli yer tutmaktadırlar (65). Yumuşak damak sarkması ve dilin kalınlaşmasıyla özellikle hastaların çoğunda daralmanın önemli bir anatomik lokalizasyonu olan farengeal duvarın laterali kaplanır ve aynı zamanda hava yolunun anterior-posterior çapı daralarak obstrüksiyona neden olur (66).

Dil şekli de hastalığın gelişmesinde önemli bir rol oynar. OUAS'lı bireylerin

dil morfolojisinin sırtüstü yatan normal hastalarinkinden farklı olduğu gösterilmiştir (67).

Obezite oranı uyku apne sendromuna sahip bireylerde yüksektir. Obezitenin farekste yarattığı yağ hacmindeki artıştan dolayı solunum yollarında sıkışma olabilmektedir. Aynı zamanda torakal bölgede ve solunum yollarında yağ birikimi de OUAS gelişimine sebep olabilmektedir (29,68).

Gündüz uzun süreli oturmak veya ayakta kalmak, alt ekstremitelerin distalindeki interstisyel ve intravasküler boşluklarda sıvı birikimine neden olur. Uzanma pozisyonuna geçince bacaklarda, 3. boşlukta ve intravasküler alanda birikmiş olan sıvı boyuna doğru kayabilir, bu da boyundaki dokuların basıncını artırabilir ve üst hava yolunun daralmasına neden olabilir. Böylelikle üst hava yolunun kollapsa uğraması kolaylaşır ve OUAS'a yatkınlık artar (29,68).

Son yıllarda çok sayıda çalışma, düşük solunum uyarılma eşiğinin OUAS'ın önemli bir endotipi olabileceğini göstermiştir (69,70). OUAS'ta apne/hipopne atakları arousal ve mikroarousallar ile sonuçlanmaktadır (71). OUAS hastalarının uyku sırasında kolayca uyanma eğilimine düşük uyarılma eşiği adı verilmektedir. Uyarılma eşiği kişiden kişiye değişmekle beraber OUAS hastalarının en az üçte birinde solunum uyarılma eşiğinin azaldığı bilinmektedir (72). Arousallar OUAS mekanizmasında ikili rol oynamaktadır. Bir yandan, bir solunum olayının sonunda uykudan uyanma, faringeal açıklığın yeniden sağlanması için önemli bir koruyucu mekanizmadır (73) ve solunumsal uyarılma uyku sırasında asfiksiyi önleyebilecek potansiyel olarak hayat kurtarıcı bir olay olarak kabul edilir. Öte yandan, OUAS hastalarında tekrarlayan mikroarousalların nedeni solunumsal uyarılma eşiğinin azalmasıdır. Sık uyanmalar, uyku sürekliliğinin bozulmasına yol açarak derin ve stabil uykuyu engeller ve böylelikle daha fazla obstrüktif solunum olaylarına sebep olabilir (69,73–75).

Uyarılma eşikleri bireyler arasında farklılıklar gösterse de OUAS'lı hastalarda hava yolu obstrüksiyonlarına karşı arousal eşiği daha düşük olma eğilimindedir. Bu da üst hava yolu dilatör hipotonisini şiddetlendirebilir ve arousal öncesinde hava yolunu açmak için dilatör kasların yetersizliğine neden olur (68,76).

2.3.5 Risk Faktörleri

Obezite, OUAS hastalarında en iyi bilinen ve en sık görülen risk faktörüdür.

VKİ>29 kg/m² bireylerde risk 8 ile 12 kat arasında artmaktadır. VKİ 40 kg/m²'a eşit ve üzerinde, üst vücut yarımında obezitenin daha belirgin olan hastalarda ise bu oranın daha fazla arttığı görülmektedir (77). Obezitesi olan hastalarda boyun etrafında adipoz doku artışı, damağın normalden daha uzun olması ve uvulanın genişlemesi nedeniyle üst havayolunda daralma mevcuttur. Bu yüzden boyun çevresi OUAS hastalarında şiddeti belirleyici bir faktördür. Erkek bireylerde 43 santimetre, kadınlarda ise 38 santimetre üzerinde olması hastalık geliştirme riskini arttırmaktadır (78).

Cinsiyetin erkek olması da premenopozal kadınlara oranla daha fazla risk teşkil etmektedir. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal kadınlarda daha düşük OUAS oranları görüldüğü ve bunun sonucu olarak hormon kaybının OUAS riskini daha fazla arttırdığı görülmektedir (51,79). Erkeklerde üst hava yollarındaki anatomik faktörlerden dolayı supraglottik farengeal havayolu direnci yüksek olmaktadır ve bu nedenle erkek cinsiyetin daha yatkın olduğu düşünülmektedir (80). Progesteron, premenopozal kadınlarda üst solunum yolu dilatör kas aktivitesini artırır ve böylelikle koruyucu etki sağlar. Erkeklerde supin pozisyonda daha çok OUAS görülürken, kadınlarda ise REM sırasında daha fazla, supin pozisyonda uyurken ise daha az görülür (81,82).

Yaşın ilerlemesiyle birlikte havayollarının çökme olasılığı artmaktadır ve bu durum OUAS'ın yaşlı bireylerde farklı fenotipte görülebileceğini göstermektedir (83). OUAS prevalansının yaşla birlikte arttığı açıkça gösterilmiştir (4). Yaklaşık 55 yaş civarlarında pik yaptığı, 65 yaştan sonra ise plato çizdiği bilinmektedir ancak bu fenomenin nedenleri tam olarak ortaya konulamamıştır (4,84,85).

OUAS'ın tanısında, risk faktörlerinde, prevalansında ve tedavisinde ırklar arasında farklılıklar olduğu kanıtlarla desteklenmiştir. Yaşam tarzı, obezite, kraniyofasiyal anormallikler gibi anatomik ve fenotipik farklılıklar, genetik özellikler etnisite ve ırklarda değişkenlik gösterdiğinden farklı etnik kimliklerde uyku apne sendromuna katkıda bulunabilir (54,86–89).

Kraniyofasiyal anormallik, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak önemli bir risk faktörüdür. Obstrüktif apne veya hipopnede nazofarenks ve farenks gibi hava yollarının fonksiyonel kontrolü kritik önem taşımaktadır. Hyoid kemik ve maksillanın retropulsiyonu, mandibulanın daha kısa olması, dil hacmi artışı, yumuşak damak elongasyonu ve parafaringeal yağ yastıkçıklarının artması gibi

yapısal değişiklikler, hava yollarının daralmasına sebep olacaktır. Böylelikle bu anormalliklere sahip bireyler OUAS'a daha yatkın olmaktadır (54,90,91).

Sigara dumanına maruz kalan pasif içicilerin normal popülasyona göre 1.6 kat daha fazla horladığı görülmüştür (92). Yine aktif sigara içenlerin, daha önce hiç sigara içmemiş olan bireylere göre orta düzey ya da daha ağır OUAS olma olasılıkları 4,4 kat arttığı gösterilmiştir (93). Sigara üst hava yollarında sürekli inflamasyonla arousallara neden olur ve bu da uyku mimarisini bozarak, apnenin şiddetini arttırabilmektedir (93). Uyumadan önce alkol alımı, hipopne ve apne sayısını ve süresini arttırabilmektedir. Alkol, orofarenkstekteki kaslarda hipotoniye sebep olarak apne/hipopne indeksini etkilemektedir (94).

Familyal ve genetik predispozisyonlar risk faktörleri arasındadır. Örneğin; OUAS hastalarının birinci derece yakınlarında, hasta olmayanlara göre 2 kat daha fazla risk taşıdığı gözlenmektedir (94,95). Anatomik farklılıklar, solunum kontrolü ve obezite gibi durumlar OUAS'ın genetik temelli bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (96). Aynı zamanda üst solunum yolları anomallikleri ve santral sinir sistemini etkileyen bazı konjenital ve kalıtsal hastalıklarda uykuda solunumla ilgili patolojilerin arttığı gösterilmiştir (97).

2.3.6 Klinik Özellikler

Daha önce tanı kriterlerinde belirtildiği üzere major klinik özellikler tanıklı apne, horlama, gündüz aşırı uykululuk hali olarak sayılabilir. Genel yaklaşımda gündüz ve gece semptomları olarak klinik özellikler ikiye ayrılır (Tablo 2).

Tablo 2: OUAS Semptomları (OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu)

| GECE | GÜNDÜZ |
|----------------------|-----------------------|
| Horlama | Aşırı uykululuk hali |
| Tanıklı apne | Yorgunluk |
| Uykuda boğulma hissi | Sabah olan baş ağrısı |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Bölünmüş uyku | Hafıza ve konsantrasyon sorunları |
| Uykuyu sürdürmede güçlük (uykuda kalamama veya uyanamama ve uykuya geri dönmeme) | Duygudurum bozuklukları ve sinirlilik |
| Noktüri, enürezis | Libido azalması |
| Gece terlemesi | |

Gün içinde aşırı uyukuluk hali; OUAS'ın major klinik özelliklerinden biridir. Bütün gece süresince tekrarlayan apne ve arousallar sonucunda olan uyanmalara bağlı hemen ertesi gün aşırı uyukuluk hali olabilmektedir. Apnelerin sıklığına, apne atağının süresine ve gece oksijen desatürasyonuna bağlı olarak şiddeti değişebilmektedir (98). Epworth Uyukuluk Skalası (ESS) kullanılarak gündüz aşırı uyukuluk halinin yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak AHİ değerinde yükselmeye birlikte arttığı da gösterilmiştir (99,100). (Tablo 3)

Gündüz aşırı uyku hali olan bireylerde bilişsel etkilenme, hafıza problemleri, dikkatte ve konsantrasyonda azalma görülebilmektedir. İlerleyen zamanda psikiyatrik problemler ve depresyona sebep olarak yaşam kalitelerini belirgin bir şekilde bozabilmektedir (98).

Stanford Uyukuluk Skalası (Stanford Sleepiness Scale,SSS), Epworth Uyukuluk Skalası (Epworth Sleepiness Scale, ESS) gibi subjektif testler ve Uyanıklığı Sürdürme Testi (Maintenance of Wakefulness Test, MWT), Çoklu Uyku Latans Testi (Multiple Sleep Latency Test, MSLT) gibi objektif testler bu semptomun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Kolay uygulanabilir olduğundan en sık ESS kullanılmaktadır. Bu testte 8 durum tarif edilmektedir ve durumlara göre hastaların 0 ile 3 arasında puanlamaları istenmektedir. Toplam 24 puan üzerinden 10 veya daha fazla puan alınması gündüz aşırı uyku hali varlığı lehine değerlendirilmektedir (101).

Tablo 3: Epworth Uyukuluk Skalası

| DURUM | PUAN |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Otururken, okurken | |
| Televizyon izlerken | |
| Sinema, tiyatro gibi toplu ortamlarda inaktif otururken | |
| Arabada aralıksız 1 saat ve üzeri yolculuklarda yolcu olarak otururken | |
| Şartların uygun olması halinde öğleden sonra dinlenmek için uzanırken | |
| Biriyle karşılıklı oturup sohbet ederken | |
| Alkol tüketilmeyen öğlen yemeği sonrasında otururken | |
| Araba sürerken kırmızı ışık gibi yerlerde birkaç dakikalık sürede dururken | |
| Yukarıda belirtilen durumlarda uyukladım: | |
| 0. Hiç 1. Bazen 2. Genellikle 3. Her Zaman | |

Horlama: Uyku esnasında solunan havanın, herhangi bir duruma bağlı olarak hava yollarından geçişi sırasında engellenmesiyle oluşan gürültülü ve titreşimli bir sestir. OUAS'ın en sık görülen semptomu olmakla birlikte her iki cinsiyet ve her yaşta görülebilmektedir. Genel popülasyonda habitüel horlamanın prevalansı erkeklerde %15 ile %47, kadınlarda %6 ile %33 arasında değişmektedir (94). Obstrüktif uyku apne tanısı olan hastaların neredeyse tamamında horlama görülebilmektedir. Fakat bazen horlama olmaksızın OUAS tanısı alınabilir.

Tanımlı Apne: Hastaların gece apne atakları nedeniyle solunumlarının kısa

sürekli durmasının ardından derin bir inspirasyon yapması ve solunum paterninin düzensizleşmesi eşleri veya yakınlar tarafından farkedilen bir durum olup en önemli başvuru semptomlarından biridir. Hatta ara ara apne atağı sırasında hastaların uyanmasıyla nefes açlığı ve boğulma hissi tariflenmektedir. Gece boyu sık tekrarlayan apnelere, huzursuz ve dinlendirici olmayan bir uyku döngüsüne sebep olmaktadır (102).

Noktüri, OUAS hastalarında görülebilmektedir. Genelde hastalığın ileri dönemlerine ait bir semptom olup sağ atriyal duvar gerilmesine bağlı atriyal natriüretik peptit (ANP) salgılanmasıyla oluştuğu belirtilmiştir. Bununla birlikte proteinüriye de eğilimli olduğu bildirilmekte fakat mekanizması tam olarak bilinmemektedir (98,103,104).

Ağız kuruluğu ve gece terlemeleri, sık rastlanan diğer semptomlardandır. Gece terlemeleri, göğüs ve sırtta daha belirgin olup sempatik aktivite ve anormal motor aktivitede artıştan dolayı olduğu düşünülmüştür.

Gastroözofageal reflü (GÖR), üst hava yollarının obstrüksiyonuna sekonder göğüs içinde negatif basınç artışıyla birlikte özofagus ve mide basıncı da değişir ve bu da mide içeriğinin reflüsüne yol açabilir. GÖR gözlenen OUAS hastalarında kronik süreçte Barret özofagus riski de artmaktadır (105,106).

Kardiyopulmoner semptomlar: OUAS hastalarında tekrarlayan apne atakları neticesiyle meydana gelen hipoksi ve intratorasik basınç değişimlerine bağlı olarak nokturnal aritmi, ventriküler aritmi, hipertansiyon ve hatta ani ölüm görülebilmektedir. Arousallar sonrasında sempatik aktivasyonun artmasıyla kalp hızı ve kan basıncı daha da yükselebilmektedir. Nokturnal aritmi neredeyse %50 hastada görülebilmektedir. Apne atakları arasında bradikardi gözlenebilir. Apne atağı esnasında artan solunum çabasıyla birlikte atipik göğüs ağrısı tariflenebilir (107–109).

Nöropsikiyatrik semptomlar: OUAS hastalarının yaklaşık %20'sinde sabah uyanınca olan frontal bölgede veya diffüz olan baş ağrısı görülebilmektedir (110). Olası mekanizmaları arasında hipoksi, hiperkarbi veya yetersiz uyku yer almaktadır. Hasta uyandığında belirgindir ve öğlene doğru, genellikle 4 saat içinde, düzelir. Uyku apne sendromunun tedavisiyle baş ağrısının gerilemesi beklenmektedir (111).

Apne ataklarının sıklaşmasıyla birlikte meydana gelen hipoksemi, kan basıncında dalgalanmalar gibi patofizyolojik değişiklikler ve arousal reaksiyonları

nedeniyle hastalar derin uykuya geçemezler. Bu yüzden sabah uyandıklarında yorgun ve hiç uyumamış hissederler. Gün içinde aşırı uykululuk ve yorgunluk hali nedeniyle unutkanlık, dikkatsizlik, karar verme yetisinde azalma ve daha da ileri seviyede karakter-kişilik değişiklikleri görülebilir. Bilişsel bozukluklar genellikle ağır OUAS olgularında görülmekte olup ilerleyen zamanlarda iş hayatına ve sosyal ortama uyum sağlamakta zorlanan hastalarda yoğun anksiyeteye ve depresyona neden olabilir. Obstrüktif uyku apne sendromu olanların yaklaşık %25'inde depresyon görülebilmektedir. Hastalığın şiddetinin artmasıyla hasta bireylerde manevi olarak aile ve sosyal hayatlarında önemli sorunlar görülebilmektedir. Ciddi iş gücü kaybı yaratması da maddi sonuçları doğurmaktadır. Sonuç olarak toplumsal ve ekonomik yansımaları olabilmektedir (98,112–116).

2.3.7 Fizik Muayene

Fizik muayenede kesin tanı koyduracak bulgu bulunmamaktadır. Fakat birçok hastalıkla ilişkisi olduğundan solunum, kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik muayenelerinin yapılması, geniş bir perspektifte KBB, Göğüs hastalıkları, Nöroloji, Psikiyatri ve diş hekimleri tarafından tanı, tedavi süresince değerlendirilmesi gerekmektedir (117). Özellikle obezite ve üst hava yolu darlığı olmak üzere OUAS gelişimine veya sonuçlarına neden olabilecek bulguların varlığına dikkat etmek gerekir.

İlk bakışta hastaların boyun çevresi, vücut kitle indeksi ölçülmesi OUAS açısından fikir oluşturabilir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 santimetre (17 inç), kadınlarda ise 38 santimetre (16 inç) üzerinde ölçülmesi anlamlı olmaktadır. Vücut kitle indeksinin de 30 kg/m² olması yani obez hastalarda riskin arttığı bilinmektedir (2).

Üst solunum yolları incelenmesi halinde klasik olarak; retrognati, lateral peritonsiller daralma, makroglossi, tonsiller hipertrofi, büyük/sarkmış uvula, yüksek ark yapmış ve dar sert damak, orofarengeal orifisin küçük olması gibi oral ve farengeal anormalliklerinin yanında polipler, septal deviasyon, valv anomalileri, konka hipertrofisi gibi nazal anormallikler saptanabilir. Dil ile damak arasındaki ilişkiyi ve damağın pozisyonunu değerlendirmek amacıyla kullanılan Modifiye Mallampati Skorlamasında sınıf 3 ve 4 (Şekil 2) olan hastalarda, hava yolu biraz kollabe olduğunda ve daha da kısıtlandığında, uyku sırasında hava yollarında

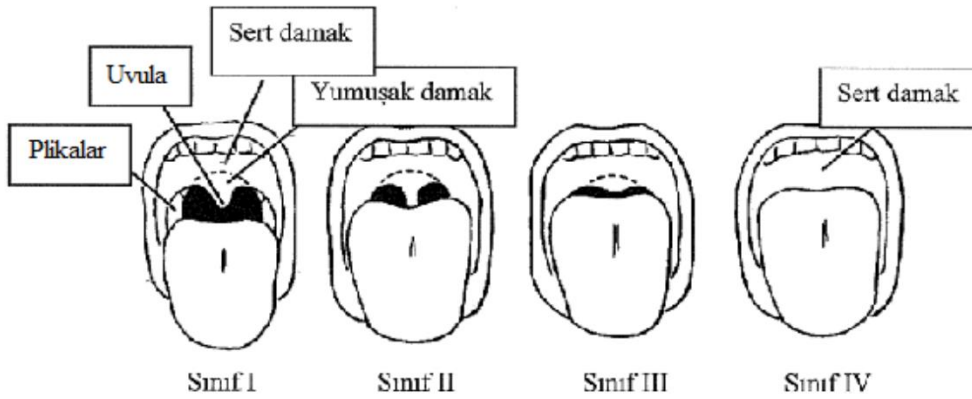
engellerin artması nedeniyle OUAS riski artmaktadır (8). Endoskopiyle farengeal inceleme yapılırken mukoza inflamasyonu görülmesi halinde GÖR, sinüzit gibi hastalıklar akla gelmeli ve alkol, sigara, toksik-kimyasal madde maruziyeti açısından hastalar sorgulanmalıdır.

Özellikle KOAH, Astım gibi solunum sistemi hastalıkları overlap sendromuna neden olabileceğinden bunlara yönelik hastalar tetkik edilmelidir.

Kardiyovasküler incelemede aritmi, yüksek kan basıncı, sağ kalp yetmezliği bulguları saptanabilir (11,98).

Uykudayken yatış pozisyonu gözlemi önemlidir. Özellikle sırtüstü yatar pozisyonda apne periyotlarının sık tekrarlaması, horlamanın düzensiz olması, göğüs kafesi ve karında paradoksal hareketlerin gözlenmesi tanı için destekleyici bulgulardır.

Klinik ve fizik muayene bulguları ışığında OUAS tanısı kesin olarak konulamamaktadır. Aynı zamanda fizik muayenenin de normal olması tanıyı dışlamamaktadır. Klinik bulguların yanısıra ayrıntılı öykü alınması önem arz etmekte beraber laboratuvar bulgularıyla da desteklenmesi gerekmektedir (10,109).



Şekil 2: "Modifiye Mallampati-Friedman Sınıflaması"

- 1) Yumuşak damak,uvula,plikalar ve her iki tonsil rahat görülür
- 2) Yumuşak damak, uvula görülebilir fakat tonsiller görülemez
- 3) Yumuşak damağın sadece belirli bir bölümü görülebilir. Tonsiller ve uvula görülemez.
- 4) Sert damak görülür, diğerleri görülmez.

2.3.8. Tanıda Kullanılabilecek Yöntemler

Sendromun tanısında klinik özellikler, polisomnografi, radyolojik yöntemler, endoskopik yaklaşımlar kullanılabilir. Daha önce de belirtildiği üzere polisomnografi tetkiki altın standart değeri taşımaktadır. Özellikle başvuru esnasında alınan anamnezle ve yapılan fizik muayeneyle ortaya çıkan klinik tablo OUAS'a yönlendirebilir. Bununla birlikte polisomnografi yapılamayan merkezlerde prognoz tayini ve tedavi açısından ek yöntemlere başvurmak gerekebilir.

Radyolojik yöntemlere bakıldığında sefalometrik grafler çocuk yaş grubunda endoskopik muayene zor olacağından adenoid vejetasyonun gösterilmesinde yardımcı olabilmektedir (118).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile üst hava yolu açıklığı ve kemik yapıyla olan ilişkisi, kesitsel alan hesabı yapılabilmektedir. Aynı zamanda sinüzit-mastoidit gibi patolojileri göstermekte kullanılabilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile yumuşak doku ve adipoz dokuların değerlendirilmesi BT ye göre daha üstündür. Nazofarenks, orofarinkteki kasların ve dokuların hacim ölçümleri, fonksiyonel hareketleri ve bozukluklarının gösterilmesi MRG ile sağlanabilmektedir. Floroskopi ise uykuda veya uyanık durumda üst hava yolunun dinamik olarak incelenmesini sağlayan bir yöntemdir. Kesitsel görüntü alınamayan bu tetkikte kemik yapıların değerlendirilmesi de kısıtlıdır. Radyasyon maruziyeti de olduğundan rutin kullanımı sınırlıdır.

Endoskopi üst hava yollarının anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesine yardımcı olabilmektedir. Nazal orifisten başlanarak glottise kadar ilerlerken mukoza, lümen genişliği, kas ve yumuşak dokuların boyutu ve lümen ile olan ilişkisi, obstrüksiyonun derecesi ve kollapsın seviyesi tayin edilebilir. Uzanır pozisyonda yapılması, darlık olan bölgeleri daha iyi tespit edebilmek amacıyla önerilmektedir (119). Başarısız operasyon öyküsü olanlarda, edinsel veya travma sonrası kraniyofasiyal deformitesi olanlarda ve uyanık halde endoskopi yapılan fakat problem tespit edilemeyen hastalarda sedasyonla uyku endoskopisi yapılabilmektedir (120).

Yukarıda belirtilen radyolojik ve endoskopik tetkikler dışında OUAS'ın klinik özelliklerini taşıyan olgularda tanı koymada yönlendirici olan ve PSG çekimi için doğru hasta seçilebilmesine yardımcı olan bazı anketler bulunmaktadır. Gündüz aşırı uykululuk halinin tespitinde ve şiddetinin değerlendirilmesinde en sık Epworth Uykululuk Skalası ve bunun yanında Stanford Uykululuk Ölçeği kullanılmaktadır

(99). Pittsburgh uyku kalitesi ölçeği (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) uyku kalitesini, uykuda olan bozuklukları, uyku süresini ve latansını, uyumadan önce kullanılan ilaçları ve gündüz performansını subjektif değerlendiren bir ankettir (121). Toplumda OUAS taraması amacıyla Berlin uyku anketi kullanılmaktadır. Ameliyat öncesi hastaların değerlendirilmesi amacıyla da STOP, STOP-BANG anketi geliştirilmiştir (122). (Tablo 4)

Tablo 4: OUAS Tarama Testlerine Genel Bakış (123)((OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu; PSG, polisomnografi)

| | Format | PSG ile Karşılaştırıldığında Duyarlılık ve Özgüllük | Klinik Önem |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berlin Anketi | Toplam 10 sorudan oluşan 3 kategori | <ul style="list-style-type: none"> Ciddi OUAS'ta en duyarlı (%97.3) Orta OUAS'ta en spesifik(%91.7) | Kompleks skorlama yöntemi; daha çok bilimsel araştırmalarda |
| STOP-BANG Anketi | Dört subjektif (horlama, yorgunluk, tanıklı apne, yüksek tansiyon) ve dört demografik (VKİ, yaş, boyun çevresi, cinsiyet) madde | <ul style="list-style-type: none"> Orta OUAS'ta en duyarlı (%100) Orta OUAS'ta en spesifik(%92.3) | Kolay uygulanabilir |
| Epworth Uyku Skalası | Sekiz madde, gündüz uykululuğunu Likert skalasında ölçer | <ul style="list-style-type: none"> Ciddi OUAS'ta en duyarlı(%46.1 - %79.7) Hafif OUAS'ta | Bildirilen uykululuk hali diğer hastalıklara atfedilebilir. OUAS tedavisine yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir |

| | | | |
|--|--|----------------------|--|
| | | en spesifik (%75) | |
|--|--|----------------------|--|

2.3.9. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG), OUAS ile ilişkili solunum olaylarını değerlendirmek için laboratuvar ortamında 8 saatlik bir uykunun monitörlü izlemiyle gerçekleştirilen bir uyku çalışmasıdır (44). Bu test, hastaların özelliklerine göre ek oksijen veya pozitif hava yolu basıncı titrasyon ihtiyacını belirlemeye, yüzeysel soluk alıp-vermeden kaynaklanan kanda yükselmiş olan karbondioksit miktarını (hiperkapni veya hipoventilasyon) tespit etmek, sirkadiyen ritim bozukluğu olanları, epileptik ya da psikojenik non-epileptik nöbetleri gözlemlemek, narkolepsi, uykuda oluşan periyodik hareket bozuklukları, narkolepsi ve parasomnileri izlemek için kullanılabilir. PSG ayrıca uykunun REM'le ilişkili olan bozuklukları, vücut pozisyonu (sırtüstü ve sırtüstü) ve uykunun farklı aşamalarında meydana gelen kas tonusundaki değişkenlikler için REM ve nonREM uykuyu da kaydeder (2,109).

Hastalar, tam karanlık, ses yalıtımı olan, havalandırma sistemi optimal düzeyde ayarlanmış uygun sıcaklıktaki odalarda; EEG elektrotları, kan hemoglobin saturasyonu ölçülmesi amacıyla nabız oksimetre, oral ve aynı zamanda nazal hava akımının algılanması için sıcaklık ve basınç sensörleri, uyku esnasında hareketlerin tespiti için göğüs-karın çevresine yerleştirilen solunum impedans pletismografi kemerleri, EKG elektrot ve çene, göğüs ve bacaklardaki kas kasılmalarını algılamak için EMG sensörleri ile izlenir (124).

Polisomnografi okunması ve yorumlanması Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından yayınlanan ‘‘Uyku ve İlişkili Olayların Skorum Kılavuzu’’ (Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events version 3.0) ile belirlenmektedir.

2.3.10. Tedavi

Tedavideki amaç hastaların semptomlarının giderilmesi ve komplikasyonların engellenmesiyle yaşam kalitesinin artırılması olmalıdır. OUAS tedavisi her hasta özelinde bireyselleştirilmeli ve çok yönlü yaklaşılmalıdır. Orta ve ağır şiddette uyku apne sendromunda tedaviyle birlikte klinik sonuçların iyi olduğu gösterilmiş olmasına rağmen hafif şiddetteki vakalarda konsantrasyon, araç kazaları,

nörokognisyon, mod, kardiyovasküler olaylar, ritim bozuklukları ve inme gibi sonuçlar üzerindeki etkiler net değildir (125,126). Fakat hastalığın şiddeti hangi seviyede olursa olsun başlangıçta genel önlemlerin alınması ve hastalığa predispozisyon yaratan durumların bertaraf edilmesi gerekir.

Hiç semptomu olmayan ya da hafif bulgular gözlenen hastalarda pozisyon terapileri, orofarengeal egzersizler, sigarayı bırakma, alkol ve sedatif-hipnotik kullanımından kaçınma, uyku hijyeni sağlanması ve kilo verme gibi yaşam tarzı değişiklikleri yapılabilir. Yağ dokusu anatomisi, hava yolunu tıkamaya katkıda bulunabilir ve kilo kaybı ile iyileşebilir. Amerikan Toraks Derneği (ATS), OUAS ve aşırı kilolu veya obeziteye sahip hastalarda düşük kalorili bir diyet ve fiziksel aktiviteyi arttırmayı önerir. Yaşam tarzında değişiklik yapılmasına rağmen kilo veremeyen ve VKİ>35 olan OUAS'lı hastalar bariyatrik cerrahi için bir genel cerraha yönlendirilebilir (127). Yüksek basınç seviyelerine tahammül edemeyen PAP kullanan hastalar, otorinolaringologa üst solunum yolu cerrahisi için yönlendirilebilir; üst hava yolu tıkanıklığının cerrahi tedavisi, minimum gereken PAP basıncını düşürebilir ve tedavinin tolere edilebilirliğini artırabilir. Ayrıca, üst hava yolu anatomik varyasyonlarına sahip hastaların da cerrahi değerlendirme için kulak-burun-boğaz hekimine yönlendirilmesi düşünülebilir. AASM, bu hastalarda, cerrahi tedavi daha riskli olduğundan dolayı PAP tedavisinin başlatılmasını önermektedir (128). Alkol farengeal kasların tonusunu azaltıp kollapsa neden olabileceğinden tüketiminden kaçınılmalıdır (129).

OUAS tedavisinin temelini, hava yolu kollapsını engellemek için pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulaması oluşturur. Bu tedavi aşırı gündüz uykululuğu veya orta ve ağır şiddette OUAS olan her hastada başlatılmalıdır. PAP cihazları, düzenli olarak kullanıldığında AHİ değerini normalize edebilir ve hastalığın komplikasyonlarını azaltabilir. 3 tip ana PAP cihazı bulunmaktadır, bunlar;

- Sürekli pozitif havayolu basıncı (Continues positive airway pressure-CPAP): Uyku teknisyeni tarafından ya gece uykusu bölünerek titrasyon yapılır ya da ayrıca bir titrasyon çalışması gerekir.
- Otomatik ayarlı pozitif hava yolu basıncı (Automatic positive airway pressure-APAP): Bu tipte basınç hastanın solunum paternine göre otomatik ayarlanır.

- İki kademeli sürekli hava yolu basıncı (Bilevel positive airway pressure- BiPAP): İspirasyon sırasında yüksek basınç, ekspirasyonda ise düşük basınç sağlar. Özellikle yüksek basınca ihtiyaç duyan hastalar tarafından tolere edilebilir. CPAP ve APAP'a göre daha karmaşık ve daha maliyetlidir (130).

CPAP, düzenli ve sürekli kullanımda semptomları belirgin iyileştirdiğinden tedavide birinci basamaktır. BiPAP cihazları, CPAP cihazlarına kıyasla etkinlik veya tedaviye uyum açısından farklılık göstermemektedir. APAP kullanımıyla tedaviye uyum, uykululuk ve yaşam kalitesinde CPAP'a kıyasla belirgin bir iyileşme göstermediği meta-analizlerde belirtilmiştir (130).

CPAP kullanımıyla ağız ve göz kuruluğu, nazal semptomlar, klostrofobi, cildin tahriş olması, yüz ağrısı gibi yan etkilerden dolayı hastalar tedaviye uyum sağlamakta zorlanmaktadır. Bu yüzden tedavi öncesinde ve devamında hastayla yakın ilişki kurularak motivasyon artırma, bilişsel-davranışsal terapiler gibi davranışsal müdahaleler ve verilecek eğitimler önem arz etmektedir. Örneğin; ağız, göz kuruluğu ve nazal semptomları olan hastalarda nemlendirilmiş hava kullanmak uyumu arttırabilir. Tedavinin nasıl çalıştığı, gündelik yaşama etkisi ve faydası anlatılmalıdır. Tedavi edilmediğinde ise ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.

PAP tedavisini tolere edemeyen hastalar için oral aparatlar geliştirilmiştir. Bu aparatlar diş hekimleri tarafından değerlendirilip uygulanmaktadır. Burada amaç çeneyi ve dili daha öne çıkararak, hava yolu çapını arttırmaktır. Daha çok basit horlama için kullanılır fakat hafif ve bazen orta şiddetteki OUAS hastaları için düşünülebilir (131,132).

PAP tedavisine uyum sağlayamayan hastalar için bir başka seçenek olarak hipoglossal sinir stimülasyonu uygulanabilir. İmplant edilen cihaz, faringeal dilatörlerin kas tonusunu korumak için hipoglossal siniri uyarırken hastanın nefes alma çabasını algılar ve hasta uyurken hava yolunun açık kalmasını sağlar. Bu uygulama, orta şiddetli ve ağır şiddetli OUAS hastalarında ikinci basamak tedavi seçeneği kabul edilmektedir (122,133). Bunların dışında uvulopalatofaringoplasti, maksillomandibuler ilerletme gibi orofaringeal cerrahi yöntemleri de seçilmiş vakalar için uygulanabilmektedir.

2.4. MİKROBİYOTA

Mikrobiyota; deri, solunum sistemi (SS), gastrointestinal sistem (GİS) ve genitoüriner sistemlerde (GÜS) yerleşik olan virüsler, bakteriler, mantarlar ve arkelerden oluşan karmaşık polimikrobiyal topluluğu kapsayan bir terimdir. Bir insan florasında, en az erişkin bir insanda bulunan hücre sayısı kadar mikrobiyal hücre bulunmaktadır (Yaklaşık 10^{14}) (13,134,135).

Mikrobiyomlar dinamik olup kompozisyonları yaş, komorbid durumlar, diyet ve yaşam tarzı, çevresel faktörlere göre değişmektedir (136). Mikrobiyal topluluklar, tür ve sayı olarak en çok GİS'te bulunmaktadır. GİS'te de en fazla kolonda yer almaktadır (14). Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes ve Verrucomicrobia aileleri kolonda en yaygın bulunan bakteri filolarıdır (137). Bacteroidetes filumuna ait olan Lactobacillaceae, Ruminococcaceae, Erysipelotrichaceae Bifidobacteriaceae ve Clostridiales bakteri türleri insan sağlığına yararlı mikroorganizmalardır. Gram negatif olan Bacteroidetes sınıfı, kolonositlerin önemli enerji ve besin kaynağı olan bütirat, asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) üretir (138–140). Bunun yanısıra Firmicutes filumuna ait olan Desülfovibrio, Prevotella, Paraprevotella, Lachnospiraceae türleri bulunmaktadır. Firmicutes ve Bacteroidetes sınıfları kolondaki bakterilerin %90'ını oluşturmaktadır (141).

Konak ve mikrobiyota arasındaki mutualist etkileşim, aktif bir şekilde kontrol edilen ve dengede olan bir ekosistemdir. Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotasının, intestinal bütünlüğün korunması ve geçirgenliğin düzenlenmesi, immun sistem düzenlenmesi ve korunması, kolonositlere enerji sağlanması gibi kritik etkilere sahiptir. Dengelede olan sisteme dışardan veya içerden herhangi bir müdahalede dengeyi kaydırabilir ve disbiyozise sebep olabilir. İlişkili olduğu organizma bölgelerinde çeşitli komorbiditelerin ortaya çıkmasına yol açar. Oral bölgede liken planus ve periodontit, akciğerde pnömoni, astım ve koah ile bağlantılı olduğu görülmüştür. Ciltte ise psöriazis gibi hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Disbiyozis bağırsak mukoza bütünlüğünü bozarak sistemik dolaşıma geçebilecek toksik maddeler üretebilen patojen bakteri türlerinde artışa sebep olabilmektedir. Gram negatif bakterilerin salgıladığı lipopolisakkaritler (LPS) gibi bazı toksinler lokal ve sistemik enflamasyonu tetikleyebilir (15,142). Özellikle Prevotella LPS üreterek sistemik inflamasyona ve romatoid artrit sebep olabilmektedir (143).

İntermittent hipoksi ve sağlıksız beslenmeyle oluşturulan bağırsak disbiyozisi, KZYA'ların aşırı tüketimine ve kolonositlerin fonksiyonlarında bozulmaya sebep olacaktır. Bağırsaklarda sıkı bağlantıları zayıflatarak membran geçirgenliğinde artışa, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi inflamatuvar hastalıklara ve kolorektal kansere neden olabilmektedir (139). Desülfövibrio miktarındaki yükselmeyle müsin degradasyonu artar. Böylelikle hidrojen sülfür üretimi fazlaşır ve bağırsak permeabilitesinin de artmasıyla birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal ve mide kanserlerine zemin hazırlanmış olur (22,144). Lachnospiraceae artışıyla obezite riskinin yükselebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (145).

2.4.1 Desülfövibrio Bakterisi

Desulfovibrio spp. Deltaproteobacteria koluna aittir. Gram-negatif, anaerobik, mezofilik, çubuk şeklinde olan bakterilerdir. Müsin degradasyonu yapabilirler ve kendi metabolizmalarının bir ürünü olarak hidrojen sülfür gazı üretirler. Deniz sedimanları, petrol sahalarında yaygın olmak üzere, çamur volkanları, hidrokarbon sızıntıları, anaerobik atıksu arıtma tesislerinde bulunurlar. Bu bakterilerin, dolomit çökmesinde ve okyanusların kükürt döngüsünde önemli bir yeri vardır. Hareketleri sahip oldukları flagella sayesinde olmaktadır fakat çevresel etmenlerle fizyolojik özellikleri değişebilmektedir. Enerji dönüşümünde disimilatuvar sülfat redüksiyon yolunu kullanarak hidrojen veya organik bileşikler kullanarak sülfat veya oksitlenmiş kükürt bileşiklerini indirgerler. Sonuç olarak hidrojen sülfür ortaya çıkar. Aynı zamanda çözünebilir ağır metallerin sülfatlarını indirgeyerek, ağır metallerin çökmelerini sağlar. Böylelikle bunların geri dönüşümüne katkıda bulunur (144,146–149).

Son dönemlerde desülfövibrionun hastalıklar üzerinde potansiyel etkileri olabileceği belirtilmeye başlandı. *F.nucleatum* ve *E. coli* gibi GİS'te bulunan bakteriler assimilatör sülfat indirgeme yolunu kullanarak H₂S üretir ve nihai ürün sistin açığa çıkar. Halbuki Desülfövibrio disimilatuvar sülfat indirgemesi yaparak terminal ürün olarak H₂S üretir (150). Sağlıklı insanda nötr pH ve distal kolonda lokalizedirler ve hemen hemen kolonda bulunan sülfat indirgeyen bakterilerin %66'sını oluştururlar (146,147). Redoks potansiyeli düşük olan anaerob ortamlarda, hidrojeni metana yahut asetata dönüştüren bakteriler ve diğer anaerob bakteriler hidrojen için sülfatı redükte edenlerle rekabet ederler. Bu yüzden ortamda var olan

hidrojen sülfat önem arz etmektedir (148). Fakat bu ürünlerin faydası olduğu kadar disbiyozis halinde zararları da olabilmektedir. DSV çoğalması, gastrointestinal sistemde ve extraintestinal bölgeleri de etkileyebilir. Bakteriyemi, sepsis, akut sigmoidit, renal kist enfeksiyonu, karaciğer absesi, koledokolitiazis, akut serebral infarkt ve ülseratif kolit yaptığına dair olgu raporları bulunmaktadır (144). Bu olgu sunumlarında en fazla D. desulfuricans ve D. fairfieldensis tipleri izole edildiği görüldü. Patolojiye neden olan mekanizmaları tam olarak anlayamamakla birlikte, salgılanan lipopolisakkaritler ve dış membran veziküllerinin inflamasyona, bağırsak duvarındaki sıkı bağlantıların gevşemesine neden olduğu bilinmektedir (151–153).

Desülfovibrio türlerinin daha fazla olduğu bilinen hipertansif farelerde, hidrojen sülfürün, bütiratın epitelyal oksidasyonunun inhibisyonu yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulmasına yol açtığı bulunmuştur (154).

Parkinson hastalığına sebep olan patolojinin bağırsak kökenli olabileceği ve bakteriyel kaynaklı olabileceği öne sürülmüştür. Parkinson hastalarının bağırsak mikrobiyotasında DSV miktarının kontrol deneklerinden önemli ölçüde farklı olduğu gösterilmiştir. Hidrojen sülfür, mitokondriden sitokrom-C salınmasına neden olabilmektedir. Sitokrom-C ise alfa-sinükleotid molekülünü substrat olarak kullanarak peroksidaz aktivitesine sahip olmaktadır. Böylelikle alfa-sinükleotid ve sitokrom-C kompleksi agregatları oluşur. Parkinson hastalığında da alfa-syn agregatları, Lewy cisimciğinin ana bileşeni olduğu bilinmektedir (155,156). Bunun yanında demirin ferrik formunu ferröz formuna indirgeyerek ferröz alfa-syn agregasyonuna yardım edebilir. Parkinson hastalığı dışında protein agregasyonu ve inklüzyon cisimcikleriyle karakterize olan Huntington Hastalığı, Amyotrofik lateral skleroz ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların da DSV ile ilişkili ya da DSV'den bağımsız disbiyozisle ilişkili olabileceği düşünülebilir (144,157–159).

Genel olarak kısıtlı insan deneyleri olmasına rağmen, DSV'nin ilişkili olduğu hastalıkları nasıl etkilediğine dair ana mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Aynı zamanda desülfovibrio türleri arasında işlevsel farklılıklar olduğundan, etkenlerin izole edilerek özgün mekanizmaların keşfedilmesi ilişkili olabileceği düşünülen hastalıkların yönetimi ve tedavisinde yeni hedefler belirlemeye yardımcı olabilir.

2.5 ARALIKLI HİPOKSİ (İNTERMİTTENT HİPOKSİ) VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

İntermittent hipoksinin bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve elde edilen bulgular daha çok fare deneylerinde gösterilmiş olup, insanlar üzerinde yapılan denemelerin kısıtlı olduğu bilinmelidir. OUAS hastalarında apne ya da hipopneyle oluşan İH, bağırsakta parsiyel oksijen basıncında (PaO₂) dalgalanmaya yol açarak, mikrobiyomda dengeyi fakültatif anaerob bakterilerin baskınlığı yönüne kaydırmaktadır (160). İH'ye maruz bırakılan (6 saat/gün, 6 hafta) hayvan modellerinden elde edilen dışkı örneklerinde disbiyozisin belirtisi olarak Firmicutes/Bacteroidetes oranında artış olduğu gözlemlendi.

Firmicutes/Bacteroidetes oranı önemli olup yüksek değerlerde obezite ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Özellikle Desülfovibrio ve Prevotella türlerinin popülasyonunda belirgin yükselme olduğu gözlemlendi (20,22). Bir başka çalışmada düşük dansiteli lipoprotein reseptör eksikliği olan farelere yağlı diyetle birlikte aralıklı hipoksi uygulanmış ve 16S rRNA gen sekanslama tekniğiyle Mogibacteriaceae ailesi, Clostridiaceae ailesi, Oscillospira cinsi ve Lachnospiraceae ailesinde en büyük değişiklikler görülmüş. Bununla birlikte sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi kullanılarak safra asitlerinde değişiklik, fitoöstrojenlerde artış ve bağırsaktaki mikrobiyomlar tarafından üretildiği bilinen yağ asitlerinde bariz değişiklikler olduğu gösterilmiştir (26). Bu sonuçlarla birlikte yağ ve safra asitlerindeki değişiklikler gibi metabolomik çalışmalar OUAS açısından önemli metabolik göstergeler olabileceği sonucunu doğurmaktadır (161).

Aralıklı hipoksi sonucunda bağırsakta artan Prevotella ve Klebsiella gibi gram negatif bakterilerin ürettiği LPS ve benzeri toksinler aracılığıyla oluşan inflamasyon bir diğer patolojik durumdur. Bakterilerden salınan bu toksinler sistemik dolaşıma geçer ve immunitiyi uyararak tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin salgılanmasına neden olur (20). Oluşan bu enflamasyon OUAS'a sekonder ortaya çıkan morbiditelerin çoğunda ve hipertansiyon (HT), obezite, diyabet gibi eşlik eden komorbiditelerde rol oynamaktadır (98,108,142).

İnsanlarda intermittent hipoksi ve disbiyozisi inceleyen çalışma sayısı azdır. Bununla ilgili ilk çalışma OUAS'lı çocuklarda, özellikle obez olanlarda, LPS bağlayıcı protein düzeylerinin arttığı gösterildi. Bunun sonucu olarak LPS'nin sistemik dolaşıma translokasyonun arttığı düşünülmektedir (162). OUAS'lı hasta

grubunda nazal mikrobiyotayı inceleyen bir çalışmada interlökin-6 ve interlökin-8 salınımında artış olduğu gösterildi (163). OUAS'lı küçük bir hasta grubuyla yapılan kohort çalışmasında Bacteroides, Ruminococcus ve Prevotella'nın baskın olduğu üç enterotip tanımlandı. Prevotella bakterilerinin baskın ve $AHI \geq 15$ /saat olan hasta grubunda arousal ile ilişkili parametreler ve uyku evrelerinin dağılımı önemli ölçüde değiştiği görüldü (164).

Erişkin yaş grubunda bağırsak mikrobiyotasının incelendiği bir çalışmada, OUAS hastalarının bağırsak mikrobiyota profilinde önemli farklılıklar olduğu görüldü. KZYA üreten bakterilerin azaldığı ve patojen türlerin arttığı, IL-6 seviyesinin yükseldiği ayrıca homosistein düzeyinin Lactobacillus miktarıyla önemli ölçüde korele olduğu görüldü (25)

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 BİLİMSEL ARAŞTIRMA YÖNTEMİ VE KRİTERLERİ

SBÜ İzmir Bozyaka Nöroloji Kliniği, Uyku hastalıkları birimine horlama, tanıklı uykuda solunum durması, aşırı uykululuk gibi şikayetlerle başvuran, OUAS ön tanısıyla hastaneye yatırılarak polisomnografi tetkiki yapılan, dahil edilme-dışlama kriterlerine göre değerlendirilen 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ise nöroloji kliniğine başka şikayetlerle başvuran, uykuyla ilgili aktif şikayeti olmayan, dahil edilme ve demografik özelliklere uygun 20 gönüllüden oluşturuldu. Prospektif yapılması planlanan çalışmaya alınan bireylerin hepsine çalışmayla ilgili bilgilendirme yapıldı. Tüm hastalardan ve gönüllülerden, çalışmaya katılım ve pandemi dönemi dolayısıyla uyku merkezine yatışla ilgili bilgilendirilmiş onam formu, COVID onam formu imzalatılarak alındı. Çalışmaya dahil edilen bireylere, gaita alınmadan önceki 15 gün boyunca, uzman diyetisyen eşliğinde protein, karbonhidrat ve yağdan dengeli beslenme programı hazırlandı.

Çalışmaya dahil edilmeyen hasta veya gönüllü kriterleri;

- Gebelik
- Uykuyu etkileyen ilaç (Trisiklik antidepresan, benzodiazepinler gibi) ve uyuşturucu kullanımı
- Kronik alkol tüketimi
- Sigara tüketimi
- Beslenme bozukluğu olanlar
- Diyabetes mellitus olanlar
- Ağır astım ve koah olanlar
- Bağırsak hastalığı (crohn, ülseratif kolit, irritabl barsak hastalığı vb.) olanlar
- Ağır psikiyatrik komorbidite
- Mental retardasyon

3.2 ÇALIŞMA VERİLERİNİN KAYDI VE KULLANILAN ANKETLER

Hasta ve gönüllülerin cinsiyet, yaş, kilo-boy, vki yanında özgeçmişine yönelik komorbid hastalıkları, kullanılan ilaçlar, beslenme düzeni, sigara kullanımı,

alkol kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküleri, soygeçmişi ve semptomları ayrıntılı sorgulanarak olgu rapor formuna kişi bazlı kaydedilmiştir. Her iki gruba da uyku laboratuvarına yatış sırasında Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi ve Epworth Uykululuk anketi uygulandı.

Polisomnografi tetkiki SBÜ Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Kliniğinde tek yataklı karanlık ve sessiz odalarda gerçekleşti. Kayıtlar Embla S4500 ve N7000 cihazları ile yapıldı. Kayıtların değerlendirilmeleri, AASM'nin yayınladığı 'Uyku ve İlişkili Durumların Sınıflandırılması, El Kılavuzu' kriterlerine uygun biçimde yapıldı.

Kaydedilen veriler şu şekilde belirtilebilir;

- Uyku Latansı ('SL')
- Uyku Etkinliği ('SE')
- Toplam Uyku Süresi('TST')
- Uykudan uyanma sayısı
- Uykunun başlangıcından itibaren uyanık kalma süresi toplamı('WASO')
- N1 dönemi süresi
- N2 dönemi süresi
- N3 dönemi süresi
- REM dönemi süresi
- Apne-hipopne indeksi (AHI)
- Ortalama oksijen satürasyonu ('MOS')
- En düşük ölçülen oksijen satürasyonu ('LOS')
- Oksijen desatürasyon indeksi ve olayları (ODI)
- Horlama
- Periyodik Ekstremitte Hareket İndeksi (PEHI)
- Uyku esnasında çekilen EEG

3.3. FEKAL ÖRNEKLEME VE LABORATUVAR ANALİZİ

3.3.1. Örneklerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen bireylerden gaita örnekleri, sabah, polisomnografi tetkikinin hemen sonrasında steril kaplara mikrobiyota analizi için alındı. Örnekler -

20 derecede muhafaza edildi. Daha sonra biyolojik materyallerin taşınması kriterlerine göre, soğuk zincirle laboratuvara ulaştırıldı.

3.3.2. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonu ve RT-PCR aşamalarında LNA Primer Probe set HPLC Saflaştırma 200 nmol, LIGHTCYCLER 480 Probes master, LIGHTCYCLER 480 Multiwell Plate 96, Norgen Stool DNA Isolation Kit 27600, Sentetik Plazmid kontrol, Light cycler 480 (Roche), Nanodrop 2000 (Thermo) materyalleri kullanıldı.

Gaita örneklerinden DNA izolasyonu Norgen Stool DNA Isolation Kit 27600 ile üretici firmanın talimatlarına göre gerçekleştirildi. İşlem basamakları aşağıda açıklanmıştır.

1. Lizat Hazırlanması:

- Bead Tube'lere 200 mg gaita örnekleri konulup, üzerlerine 1 ml Lysis Buffer L. eklendi ve nazikçe vortekslendi.
- Ardından 100 µl Lysis Additive A eklendi ve vortekslendi.
- Tüpler düz vorteks pedi üzerine yatay olarak sabitlenerek ve maksimum hızda 5 dk vortekslendi.
- 14.000 rpm'de 2 dk santrifüjlenen tüplerden 600 µl temiz supernatant, DNase içermeyen mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı.
- Mikrosantrifüj tüplerine 100 µl Binding Buffer I eklendi, ters çevirerek birkaç defa karıştırıldı ve 10 dk buz içinde inkübe edildi.
- Hücre kalıntılarını toparlamak için lizat 14.000 rpm'de 2 dk daha santrifüj edildi.
- Daha sonra supernatant üzerinde oluşan pelleti mümkün olduğunca bozmadan (maksimum) 500 µl temiz supernatant alındı ve DNase içermeyen mikrosantrifüj tüplere aktarıldı.
- Üst basamakta toplanan lizata eşit hacimde %70 etanol eklendi ve vortekslendi (500 µl supernatant + 500 µl etanol).

2. Kolona bağlama:

- DNA toplama tüpleri ve spin kolonlar birleştirildi.
- Etanol ile birleştirilen lizattan 600 µl spin kolona aktarıldı ve 14.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
- Santrifüj sonrasında toplanan lizat atıldı ve tüpler tekrar birleştirildi.

- Lizattan daha önce alınmamış olan hacmin tamamı (400 µl) ile bu basamak tekrar edildi.

3. Kolonun yıkanması:

- 500 µl Binding Buffer C eklenerek 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.

Toplama tüpündeki sıvı döküldükten sonra tüpler tekrar birleştirildi.

- 500 µl Wash Solution A eklenerek 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.

Toplama tüpündeki sıvı döküldükten sonra tüpler tekrar birleştirildi. (Wash Solution A hazırlanışı: Kit içerisindeki Wash Solution A solüsyonuna %96-100 etanolden 42 ml eklenir, böylece son hacim 60 ml'ye tamamlanır).

- Wash Soution A ile olan bir üstteki yıkama basamağı tekrar edildi.

- Daha sonra 10.000 rpm'de 2 dk tekrar santrifüj edildi ve toplama tüpleri atıldı.

4. DNA elüsyonu:

- Spin kolonlar 1,7 ml temiz Elution tüpler ile birleştirildi.

- 100 µl Elution Buffer B eklendi, 1 dk inkübasyondan sonra 10.000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.

5. DNA'nın saklanması

- Elde edilen DNA örnekleri son birkaç günde alınmışsa 2-8°C'de daha uzun süre için bekleyen örnekler için ise - 20°C'de saklandı.

- İzole edilen DNA'ların saflık kontrolleri ve miktar tayinleri RT-PCR öncesinde nano drop cihazında belirlenmiştir.

3.3.3. Primer ve prob tasarımı:

16s rRNA gen bölgeleri çalışılmış olup desülfovibrio genusuna spesifik primer ve probe dizaynı clustal W aling programı ve oligo7 software kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen primer ve probe'ların spesifikliğı blast programı ile kontrol edilmiştir.

İleri primer, F: GATATCTGGAGGAACATCAGTGG (Sense)

Prob: CGGTATTGACGCTGGGTGCGAAAG (Sense)

Geri primer, R: CATCGTTTACAGCGTGGACTA (Anti Sense)

3.3.4. Kantitatif Real time PCR:

Real-Time PCR çalışmaları Light cyler 480 cihazında gerçekleştirilmiştir.

Tüm reaksiyonlar 15 µl master mix ve 5 µl DNA solüsyonu ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon bileşenleri Tablo 5’te verilmiştir. Kantitatif Real-Time PCR çalışmalarında her bir örnekten DNA ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Standart eğrinin oluşturulması için 10 kat seyreltmeler içeren seri dilüsyonlar hazırlanarak her bir seyreltik 3 paralel olacak şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmada PCR verimliliğinin (efficiency) %95’ten coefficient değerinin ise 0,98 değerinde büyük olması gereklidir. Her bir dilüsyon için, LightCycler 480 Probes Master (Roche CAT NO: 4707494001) karışımı ile iki set halinde kantitatif Real-Time PCR gerçekleştirilmiştir. Desülfovibrio spp.’ye spesifik ileri ve geri primerler kullanılarak kantitatif olarak saptanmıştır. Real-Time PCR reaksiyon karışımı aşağıda tablo 6’da belirtildiği gibi uygulanmıştır.

Tablo 5. Real-Time PCR reaksiyon bileşenleri

| Reaksiyon bileşeni | Hacim | Konsantrasyon |
|-------------------------------------|-------|---------------|
| Su, PCR-grade | 3,8µl | - |
| Forward Primer (F) (ara stok 20 µM) | 0,5µl | 0,5 µM |
| Reverse Primer (R) (ara stok 20 µM) | 0,5µl | 0,5 µM |
| Taqman probe (ara stok 20 µM) | 0,2µl | 0,2 µM |
| Probe Master | 10 µl | |

Tablo 6. RT-PCR Döngü Parametreleri

| Parametre | Denatürasyon | Amplifikasyon | | Soğutma |
|-----------------|--------------|---------------------|----------|----------|
| Analiz modu | Yok | Kuantifikasyon modu | | Yok |
| Döngü | 1 | 40 | | 1 |
| Hedef [°C] | 95 | 95 | 55 | 40 |
| Süre [hh:mm:ss] | 00:10:00 | 00:00:10 | 00:00:30 | 00:00:30 |
| Ramp.Rate | 20 | 20 | 20 | 20 |

| | | | | | |
|------------------|-----|-----|-----|--|-----|
| [°C/s] | | | | | |
| Acquisition Mode | Yok | Yok | Tek | | Yok |

3.3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler “SPSS ® (Statistical Package for Social Science) 21.0 programıyla incelenmiştir. Sürekli değişkenlerin tanımlanmasında ortalama±standart sapma, kategorik veriler için ise yüzde ve sayı belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup arasında kıyasında Mann Whitney U testinden, normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arasında kıyasında ise Student’s t testinden faydalanıldı. Kategorik verilerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. İki grubun sayısal değişkenleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon analizi yapılarak değerlendirildi. P değeri <0,05 olması halinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ), İzmir Bozyaka Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26/01/2022 tarihinde 2022/14 karar numarasıyla onaylandıktan sonra Mart 2022 ile Temmuz 2023 arasında yürütülmüştür. Çalışmamız ayrıca Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) tarafından 2022/129 proje kodu 20/06/2022 tarihi itibarıyla de desteklenmiştir.

4. BULGULAR

4.1 POLİSOMNOGRAFİ VE DEMOGRAFİK VERİLERİN

KIYASLANMASI

Bu çalışma S.B.Ü. İzmir Bozyaka E.A.H. Nöroloji Kliniğinde yürütüldü. Hastalar, Uyku kliniğinde takipli OUAS hastaları arasından seçilmiş olup, 12'si kadın (%40), 18'i erkekti (%60). Kontrol grubu ise uykuya ilgili ve nörolojik aktif ek şikayeti olmayan, dahil edilme kriterlerini taşıyan 8 kadın (%40), 12 erkek (%60) olmak üzere toplam 20 kişiden oluşmaktadır. (Tablo 7)

Araştırma dahilindeki hasta grubunun yaş ortalaması 54.23 ± 9.66 , kontrol grubunun ise 36.35 ± 12.61 olduğu görüldü (p: 0.18). Vücut kitle endeksi, OUAS hastalarında $32,43 \pm 4,33$; kontrol grubunda ise $25 \pm 3,4$ saptandı ve anlamlı fark olduğu tespit edildi (p<0.01). (Tablo 7)

Tablo 7: Katılımcıların Demografik Özellikleri (S, sayı; SS, standart sapma; VKİ, vücut kitle indeksi; DSV, desülfövibrio)

| | Kontrol (S=20) | P | Cinsiyet (Kadın/Erkek) | Hasta (S=30) | |
|------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|---------------------|-------|
| | 8/12 | | | 12/18 | |
| Yaş (Ortalama yıl \pm SS) | | 54.23 ± 9.66 | | 36.35 ± 12.61 | 0.18 |
| VKİ (kg.m ⁻²) | | $32,43 \pm 4,33$ | | $25 \pm 3,4$ | <0.01 |
| DSV (+) | | 6 | | 5 | 0.66 |

Hasta ve kontrol grubunun polisomnografik verileri kıyaslandığında uyku latansı (p: 0.34) ve N2 uyku evresi yüzdesinde (p: 0.23) anlamlı değişiklik görülmedi. Uyku kalitesi, WASO, N1, N3, REM, MOS, LOS, ODİ parametrelerinde p değeri 0.001'in altında hesaplandı ve değişikliklerin anlamlı olduğu görüldü. (Tablo 8)

Tablo 8: Polisomnografik Veriler (S, sayı; AHİ, apne-hipopne indeksi; ODİ, oksijen desatürasyon indeksi; SpO2, kan oksijen satürasyonu)

| | Hasta (S=30) | Kontrol (S=20) | P |
|--|---------------------|-----------------------|----------|
|--|---------------------|-----------------------|----------|

| | | | |
|----------------------------|---------------|---------------|--------|
| Uyku Kalitesi (SE) | 79,5 ± 15,24 | 89,5 ± 8,25 | 0.01 |
| Uyku Latansı (SL) | 15,17 ± 22,61 | 10,3 ± 12,83 | 0.34 |
| Uyanık kalma süresi (WASO) | 86,27 ± 62,15 | 40,55 ± 29,89 | 0.13 |
| N1 (%) | 10,8 ± 4,13 | 6,52 ± 2,64 | <0.001 |
| N2 (%) | 57,66 ± 15,68 | 62,47 ± 10,44 | 0.22 |
| N3 (%) | 3,46 ± 3,97 | 7,52 ± 6,66 | 0.014 |
| REM (%) | 9,9 ± 7,5 | 14,82 ± 5,39 | 0.004 |
| AHI (olay/sa) | 45,37 ± 21,49 | 1,7 ± 1,4 | <0.01 |
| Ortalama SpO2 (%) | 91,5 ± 3,59 | 95,3 ± 1,12 | <0.01 |
| En düşük SpO2 (%) | 75,5 ± 9,29 | 90,7 ± 3,35 | <0.01 |
| ODİ (Toplam) | 44,21 ± 21,37 | 1,63 ± 1,37 | <0.01 |
| ODİ (<%5) | 12,29 ± 6,47 | 1,48 ± 1,21 | <0.01 |
| ODİ (%5-9) | 17,17 ± 8,97 | 0,15 ± 0,28 | <0.01 |
| ODİ (%10-20) | 13,24 ± 17,91 | 0 | <0.01 |
| ODİ (>%20) | 1,49 ± 4,6 | 0 | <0.01 |

DNA İzolasyonu: Örneklerden Norgen Stool DNA Isolation Kit 27600 ile yapılan DNA izolasyonundan sonra elde edilen DNA'ların nanodrop ölçüm sonuçları Tablo 9'da verilmiştir. PCR verimliliğinin (efficiency) %95'ten coefficient değerinin ise 0,98 değerinden büyük olduğu durumlarda DSV kolonizasyonunun varlığı kabul edilmiştir.

Tablo 9. Gaita örneklerinden elde edilen total genomik DNA'ların miktar ve saflıkları (A1-D3 hasta grubu, E1-G2 kontrol grubuna ait örnek numaralarıdır. DNA, deoksiribonükleik asit)

| | Örnek No | Nükleik Asit Konsantrasyonu | Ünite | A260 | A280 | 260/280 | 260/230 | Örnek Tipi | Faktör |
|---|----------|-----------------------------|-------|-------|-------|---------|---------|------------|--------|
| 1 | E1 | 456,6 | ng/µl | 9,131 | 4,346 | 2,1 | 2,25 | DNA | 50 |
| 2 | E2 | 221,4 | ng/µl | 4,427 | 2,076 | 2,13 | 2,22 | DNA | 50 |

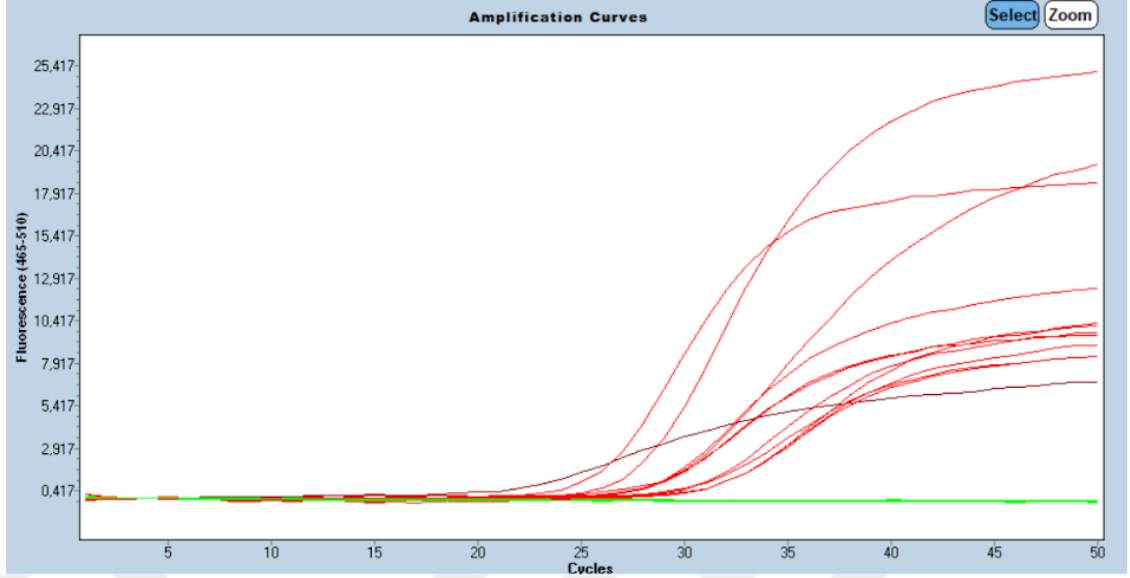
| | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|-------|-------|-------|------|------|-----|----|
| 3 | E3 | 83,3 | ng/μl | 1,666 | 0,816 | 2,04 | 2,03 | DNA | 50 |
| 4 | E3 TEKRAR | 84,8 | ng/μl | 1,697 | 0,83 | 2,04 | 2,01 | DNA | 50 |
| 5 | E4 | 139,2 | ng/μl | 2,783 | 1,32 | 2,11 | 2,16 | DNA | 50 |
| 6 | E5 | 184,2 | ng/μl | 3,684 | 1,818 | 2,03 | 1,99 | DNA | 50 |
| 7 | E6 | 255,3 | ng/μl | 5,107 | 2,424 | 2,11 | 2,24 | DNA | 50 |
| 8 | E7 | 202,9 | ng/μl | 4,059 | 1,953 | 2,08 | 2,08 | DNA | 50 |
| 9 | E8 | 38 | ng/μl | 0,76 | 0,391 | 1,94 | 1,25 | DNA | 50 |
| 10 | E9 | 229 | ng/μl | 4,581 | 2,161 | 2,12 | 2,07 | DNA | 50 |
| 11 | F1 | 53,3 | ng/μl | 1,065 | 0,551 | 1,93 | 1,46 | DNA | 50 |
| 12 | F2 | 41,3 | ng/μl | 0,825 | 0,442 | 1,87 | 1,05 | DNA | 50 |
| 13 | F3 | 148,8 | ng/μl | 2,977 | 1,438 | 2,07 | 2,11 | DNA | 50 |
| 14 | F4 | 65,5 | ng/μl | 1,31 | 0,663 | 1,98 | 1,24 | DNA | 50 |
| 15 | F5 | 47,5 | ng/μl | 0,951 | 0,445 | 2,14 | 1,87 | DNA | 50 |
| 16 | F6 | 221,9 | ng/μl | 4,439 | 2,115 | 2,1 | 2,08 | DNA | 50 |
| 17 | F7 | 95,6 | ng/μl | 1,911 | 0,94 | 2,03 | 1,33 | DNA | 50 |
| 18 | F8 | 414,9 | ng/μl | 8,298 | 3,901 | 2,13 | 2,32 | DNA | 50 |
| 19 | F9 | 307,1 | ng/μl | 6,143 | 2,906 | 2,11 | 2,27 | DNA | 50 |
| 20 | G1 | 147,9 | ng/μl | 2,958 | 1,495 | 1,98 | 1,53 | DNA | 50 |
| 21 | G2 | 173,5 | ng/μl | 3,47 | 1,621 | 2,14 | 2,21 | DNA | 50 |
| 22 | A1 | 70,7 | ng/μl | 1,414 | 0,762 | 1,86 | 1,07 | DNA | 50 |
| 23 | A2 | 137,8 | ng/μl | 2,756 | 1,292 | 2,13 | 1,91 | DNA | 50 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|-------|--------|-------|------|------|-----|----|
| 24 | A3 | 219,9 | ng/µl | 4,397 | 2,053 | 2,14 | 2,25 | DNA | 50 |
| 25 | A4 | 94,3 | ng/µl | 1,885 | 1,007 | 1,87 | 1,5 | DNA | 50 |
| 26 | A5 | 643,8 | ng/µl | 12,875 | 6,269 | 2,05 | 2,18 | DNA | 50 |
| 27 | A6 | 67,3 | ng/µl | 1,347 | 0,668 | 2,01 | 1,55 | DNA | 50 |
| 28 | A7 | 269 | ng/µl | 5,381 | 2,534 | 2,12 | 2,02 | DNA | 50 |
| 29 | A8 | 308,8 | ng/µl | 6,176 | 2,955 | 2,09 | 2,18 | DNA | 50 |
| 30 | A9 | 15,4 | ng/µl | 0,308 | 0,172 | 1,79 | 0,66 | DNA | 50 |
| 31 | A9 TEKRAR | 15 | ng/µl | 0,301 | 0,178 | 1,69 | 0,67 | DNA | 50 |
| 32 | B1 | 194,7 | ng/µl | 3,894 | 1,887 | 2,06 | 1,97 | DNA | 50 |
| 33 | B2 | 56,6 | ng/µl | 1,132 | 0,593 | 1,91 | 1,4 | DNA | 50 |
| 34 | B3 | 150 | ng/µl | 3,001 | 1,512 | 1,99 | 1,97 | DNA | 50 |
| 35 | B4 | 118,7 | ng/µl | 2,374 | 1,234 | 1,92 | 1,41 | DNA | 50 |
| 36 | B5 | 112,4 | ng/µl | 2,247 | 1,07 | 2,1 | 1,88 | DNA | 50 |
| 37 | B6 | 45,6 | ng/µl | 0,911 | 0,532 | 1,71 | 0,79 | DNA | 50 |
| 38 | B6 TEKRAR | 44,9 | ng/µl | 0,898 | 0,529 | 1,7 | 0,79 | DNA | 50 |
| 39 | B7 | 56,7 | ng/µl | 1,134 | 0,554 | 2,05 | 1,68 | DNA | 50 |
| 40 | B8 | 53 | ng/µl | 1,061 | 0,574 | 1,85 | 1,32 | DNA | 50 |
| 41 | B9 | 47,3 | ng/µl | 0,945 | 0,511 | 1,85 | 0,91 | DNA | 50 |
| 42 | C1 | 340,7 | ng/µl | 6,815 | 3,26 | 2,09 | 2,04 | DNA | 50 |
| 43 | C2 | 86,8 | ng/µl | 1,735 | 0,857 | 2,02 | 1,65 | DNA | 50 |
| 44 | C3 | 210,1 | ng/µl | 4,202 | 2,049 | 2,05 | 1,84 | DNA | 50 |

| | | | | | | | | | |
|----|--------------|-------|-------|-------|-------|------|------|-----|----|
| 45 | C4 | 131,1 | ng/µl | 2,622 | 1,338 | 1,96 | 1,44 | DNA | 50 |
| 46 | C4 TEKRAR | 130,5 | ng/µl | 2,609 | 1,321 | 1,97 | 1,5 | DNA | 50 |
| 47 | C5 | 395,2 | ng/µl | 7,903 | 3,709 | 2,13 | 2,31 | DNA | 50 |
| 48 | C6 | 279,9 | ng/µl | 5,598 | 2,717 | 2,06 | 2,15 | DNA | 50 |
| 49 | C7 | 74,7 | ng/µl | 1,494 | 0,767 | 1,95 | 1,3 | DNA | 50 |
| 50 | C8 | 22,6 | ng/µl | 0,453 | 0,292 | 1,55 | 0,48 | DNA | 50 |
| 51 | C8 TEKRAR | 23 | ng/µl | 0,461 | 0,29 | 1,59 | 0,48 | DNA | 50 |
| 52 | C9 | 259 | ng/µl | 5,18 | 2,447 | 2,12 | 2,26 | DNA | 50 |
| 53 | D1 | 294,8 | ng/µl | 5,897 | 2,823 | 2,09 | 2,2 | DNA | 50 |
| 54 | D2 | 91,2 | ng/µl | 1,824 | 0,922 | 1,98 | 1,55 | DNA | 50 |
| 55 | D3 | 307,2 | ng/µl | 6,145 | 2,885 | 2,13 | 2,28 | DNA | 50 |

| <input type="checkbox"/> Positive <input type="checkbox"/> Negative <input type="checkbox"/> Uncertain <input type="checkbox"/> Standard | | | | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|------|---------|---------------|----------|--------|
| Samples | | | | Results | | | |
| Include | Color | Pos | Name | Cp | Concentration | Stand... | Status |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | A6 | std | 22,39 | 1,00E6 | 1,00E6 | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | B10 | E4 | 26,03 | 8,00E4 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | C1 | E7 | 29,04 | 9,98E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | D6 | F2 | 31,01 | 2,54E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | D10 | F6 | 29,85 | 5,67E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | E1 | F9 | 27,93 | 2,15E4 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F4 | B5 | 28,70 | 1,26E4 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | F12 | A8 | 28,88 | 1,11E4 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | G5 | C2 | 31,61 | 1,67E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | G8 | C7 | 31,90 | 1,37E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | G10 | C9 | 30,83 | 2,89E3 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | G12 | D3 | 32,23 | 1,09E3 | | |

Şekil 3: Real-Time Pozitif PCR sonuçları



Şekil 4: PCR Saptama Döngü Eğrisi

Desülfovibrio bakterisi; 6 hasta (%54,5) ve 5 kontrol grubu (%45,5) olmak üzere toplam 11 bireyde (%22) tespit edildi. Bakteri konsantrasyonu her iki grup arasında kıyaslandı, fark saptanmadı (p: 0.66). Bakteri görülen ve görülmeyen bireyler arasında uyku parametreleri ve demografik veriler yönünden anlamlı olabilecek bulguya rastlanılmadı.

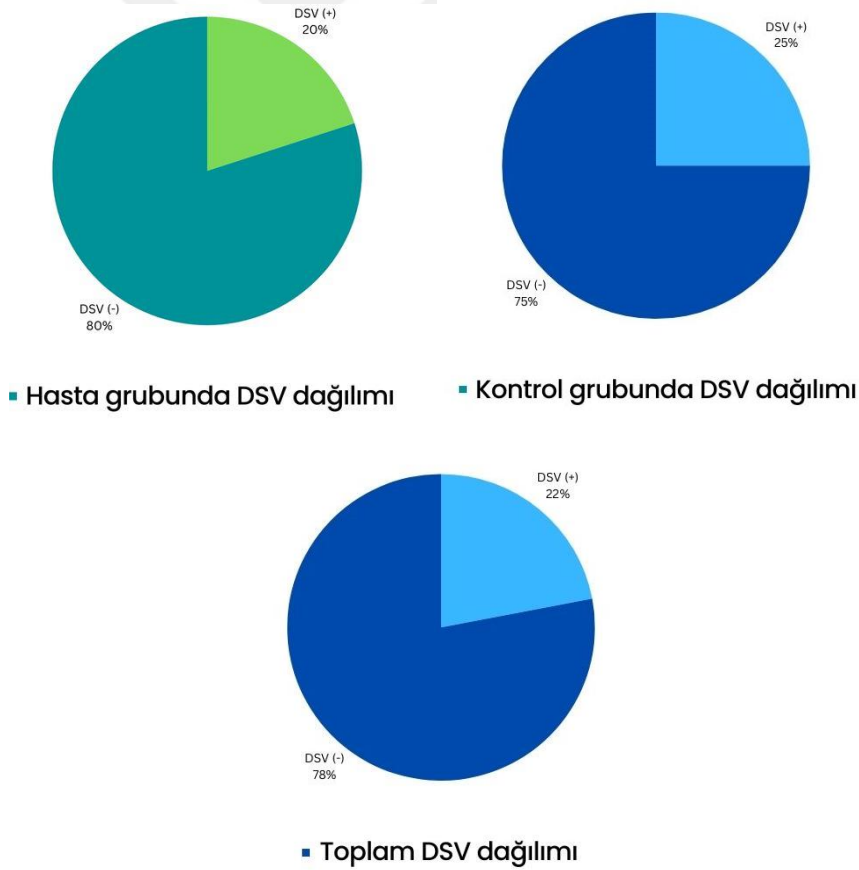
Çalışmaya alınan OUAS hastalarında, desülfovibrio türü bakteri varlığının apne-hipopne endeksine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü (p: 0,94). (Tablo 10)

Tablo 10: Bakteri varlığının AHİ ile ilişkisi (AHİ, apne-hipopne indeksi; OUAS, obstrüktif uyku apne sendromu; DSV, desülfovibrio)

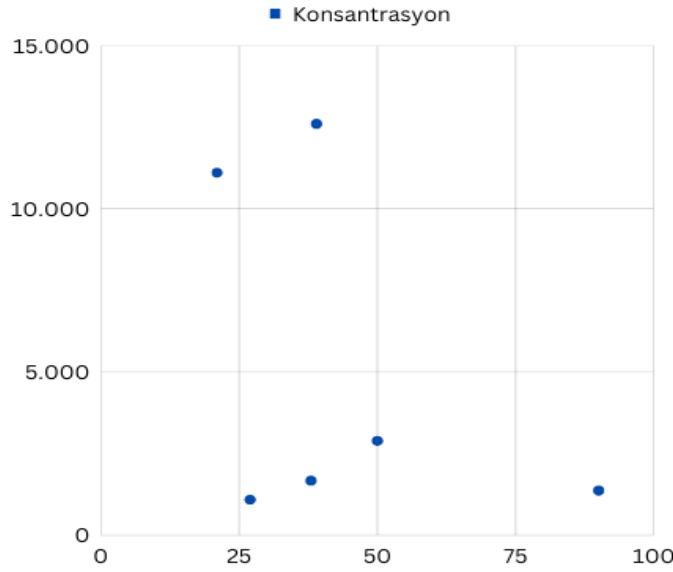
| | | DSV (+) | DSV (-) | P |
|--------------|---------|---------------|---------------|------|
| AHİ(olay/sa) | OUAS | 44,17 ± 24,62 | 45,67 ± 21,21 | 0,94 |
| | KONTROL | 2,2 ± 1,48 | 1,53 ± 1,4 | 0,39 |

| <u>DSV(+)</u> | VS | <u>DSV(-)</u> |
|---------------|---------------|---------------|
| 31.5 ± 3 | VKİ | 32.6 ± 4.6 |
| 44.2 ± 24.6 | AHI | 45.6 ± 21.2 |
| 91.2 ± 1.3 | Ortalama SpO2 | 91.5 ± 4 |
| 76.5 ± 10.8 | En düşük SpO2 | 77.2 ± 9.1 |
| 43.2 ± 24.5 | ODİ | 44.4 ± 21.1 |

Şekil 5: OUAS hastalarında DSV bakterisi saptanan ve saptanmayan grupların karşılaştırılması (DSV, desülfobriyo; VKİ, vücut kitle indeksi; AHI, apne-hipopne indeksi; SpO2, kan oksijen saturasyonu; ODİ, oksijen desaturasyon indeksi)



Şekil 6: DSV bakteri dağılımı (DSV, desülfobriyo)

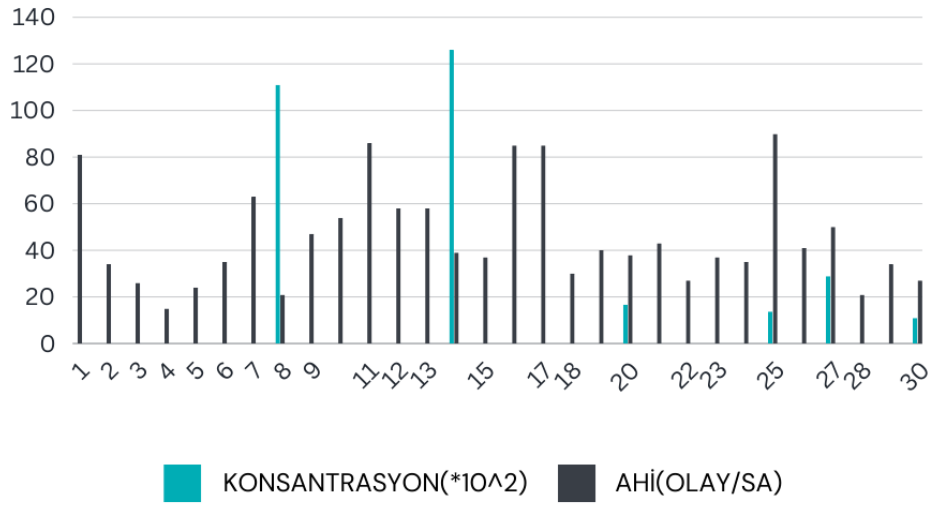


Şekil 7: DSV (+) olan OUAS hastalarında AHİ-Konsantrasyon grafiği (DSV, desülfobrio; AHİ, apne-hipopne indeksi)

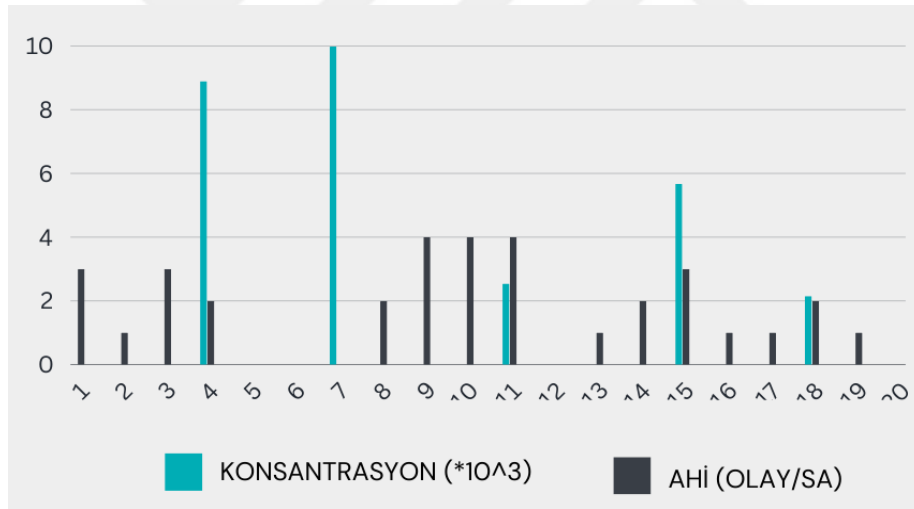
Çalışmamızda yer alan 30 OUAS hastasının 17'sinde (%56) en az bir komorbidite bulunmaktaydı. En fazla hipertansiyon görülmekle beraber bunu sırasıyla; hipotiroidi, gastroözofageal reflü, hiperlipidemi ve kardiyak aritmi takip etmekteydi. Hipertansiyon hastalığının AHİ (p: 0.048) ve MOS (p: 0.025) ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi.

4.2 KORELASYON ANALİZİ

Yapılan bu çalışmada, bireylerden alınan gaita örneklemeinde desülfobrio bakterisinin saptandığı bireylerde, bakteri miktarının demografik verilerle, AHİ ve diğer polisomnografi parametreleriyle korelasyon göstermediği bulguları.



Şekil 8: Hasta grubunda Konsantrasyon/AHI ilişki grafiği (AHI, apne-hipopne indeksi)



Şekil 9: Kontrol grubun Konsantrasyon/AHI ilişki grafiği (AHI, apne-hipopne indeksi)

5. TARTIŞMA

Bağırsak mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklikler intestinal immunité ve vücut homeostazisinde bozulmaya ve metabolik anormalliklere neden olmaktadır. Bundan dolayı kardiyovasküler, nörodejeneratif ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi ciddi rahatsızlıklarda etkin bir rolü bulunmaktadır. OUAS hastalarında nazal, oral mikrobiyomda değişiklikler olduğu insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (163,175). Son yıllarda yapılan hayvan deneylerinde ise intermittent hipoksinin bağırsak disbiyozisine neden olabileceği öne sürülmüştür. Moreno ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada, intermittent hipoksi uygulanan farelerin fekal metagenom analizinde alfa çeşitliliğinde artış ve bağırsak mikrobiyotasında değişiklikler olduğu görülmüş. İH uygulanan farelerde kontrollere göre Firmicutes türünde artma, Bacteroidetes ve Proteobacteria türlerinde azalma olduğu gözlenmiş. Bu çalışmada en fazla değişimin Desülfövibrio genusunda (İH %24,89, Kontrol %4,34) olduğu gözlenmiş. Sonuç olarak OUAS'ın konak ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki fizyolojik etkileşimlere düzensizleştirebileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda OUAS hastalarında sağlıklı bireylere göre DSV kolonizasyonunun karşılaştırılması ve apne/hipopne indeksiyle ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı. OUAS hastalarında barsak mikrobiyotası ve OUAS patogenezi ile ilişkisini inceleyen çok az sayıda yayın vardır. Desülfövibrio genomu üzerinde yapılan insan çalışmasına ise rastlanmamaktadır. Çalışmamızın sonucunda hasta grubunun %54'ünde kontrol grubunun ise %45'inde bu bakterinin kolonize olduğunun gösterilmesi önemlidir.

Çalışmaya bağırsak florasında değişiklik yapabilecek kronik hipoksiye maruz kalanlar (Astım, KOAH gibi), diyabetes mellitüs hastalığı olanlar, sigara ve alkol kullanımı olanlar dahil edilmedi, seçim limitleri düşük tutuldu. Bu yüzden hasta seçimi ileri düzeyde kısıtlanmış ve uzun vadede çalışmaya dahil edilebilecek hasta ve kontrol gruplarını toplamak zorlayıcı olmuştur. Bunun sonucu olarak grupların yaş dağılımı homojen belirlenememiştir.

Erkek cinsiyette kadınlara göre OUAS görülme olasılığının 8-12 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (48,51,79). Çalışmamızda, hasta grubunda erkek

baskınlığının olduğu görülmektedir. Yaşla birlikte prevalansın arttığı ve ortalama 55 yaşında pik yaptığı gözlenmiş (83–85). Çalışmaya dahil olan OUAS hastalarının yaş ortalamasının $54,23 \pm 9,66$ olması bunu desteklemektedir.

Hasta grubunda VKİ'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış olup literatürle uyumlu olduğu görüldü (77).

OUAS hastalarının genel polisomnografik özelliklerinde N1 süresi ve uyku sonrasında uyanma miktarında artış olmaktadır. N3 (yavaş dalga) ve REM uyku dönemlerinde azalma görülmektedir. Uyku boyunca ölçülen arteriyel oksijen miktarında değişken düzeylerde azalma (desatürasyon) olabilmektedir. Apnelerin ve arousalların sık tekrarlanması, uyku kalitesinin azalmasına sebep olmaktadır. Çalışmamızda yer alan hasta grubunun polisomnografik bulguları bu bilgiler ışığında literatürle karşılaştırıldı ve literatürü desteklediği görüldü (165).

Sigara ve alkol kullanımı dahil edilmediğinden, bu parametrelerin prevalansına bakılmamıştır.

OUAS hem hipertansiyona yol açabilecek risk faktörleriyle doğrudan ilişkili hem de hipertansiyon gelişiminde bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ile AHİ arasında anlamlı korelasyon çalışmalarda gösterilmiştir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise hipertansiyonun aynı zamanda MOS ve ODİ ile anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür. Çalışmamızda bulunan hipertansiyon ve OUAS olan bireylerde, HT'nin AHİ ve MOS ile anlamlı istatistiksel korelasyonu olduğu görülmektedir (107,166–168).

Moreno ve arkadaşlarının 2015'te yaptıkları hayvan deneylerinde gözlenen DSV genusundaki anlamlı değişiklik, çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. Hasta ve kontrol gruplarında DSV kolonizasyonunun arttığı bireylerde AHİ ve diğer polisomnografik verilerle de anlamlı korelasyonu olmadığı gözlenmiştir. Çalışmaya alınan hastaların komorbiditeleriyle kıyaslandığında yine anlamlı verilere rastlanmamıştır. Çalışmaya dahil olan bireylerin hepsinin metropol bir kentte yaşadıkları görülmüş olup, bakteri kolonizasyonu ile sayısal olarak korelasyonu anlamsız olduğu düşünülmüştür.

Beslenme düzenine bakıldığında, hastaların hepsi günde en az 2 kere protein-karbonhidrat-yağ dengesine göre dengeli beslendiğini beyan etmesine rağmen, son 15 gün kendilerine hazırlanan diyet programına uyum sağladıklarını belirtmişlerdir. Fakat bahsedilen parametre sözel beyan üzerine olduğundan dolayı güvenilirlik

indeksi düşüktür ve ayrıca çalışmanın kısıtlılıklarından biridir. Yüksek yağlı diyet uygulanan farelerde DSV genusunda yüksek oranda artışın gözlenmesiyle, DSV ve batı tarzı diyet arasında pozitif korelasyon olabileceği belirtilmiş (169). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca yüksek fiberli diyet uygulanan tip 2 DM hastalarında yararlı bakteri gruplarından Lactobacillus, Bifidobacterium, Akkermansias miktarlarında artış olduğu Desülfovibrio, Klebsiella gibi fırsatçı patojenlerin azaldığı gözlenmiş (170). Bir hayvan deneyinde ise yüksek yağlı diyet ve streptozosin kaynaklı diyabetik farelere yavaş sindirilen karbonhidrat verilmesiyle, hiperglisemi ve hiperlipideminin iyileştiği aynı zamanda DSV popülasyonunda artışa neden olduğu gözlenmiş (171). Hastaların güvenilirlik indeksi göz önüne alındığında, çalışmamızda yer alan her iki grupta da bakteri konsantrasyonlarının farkı diyetle ilişkili değişkenlik gösterebileceği öngörülebilir.

Literatürde 1436 kronik böbrek hastalığı (KBH) ve 918 sağlıklı grup arasında yapılan bir çalışmada, KBH olanlarda DSV miktarının arttığı, birbirleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiş olup, çalışmamızdaki DSV bolluğu olan bireylerin hiçbirinde kronik böbrek rahatsızlığı saptanmamıştır (172).

İnflamatuvar bağırsak hastalığıyla (İBH) birlikte DSV kolonizasyonda anlamlı artış olduğu, bu hastalarda incebağırsak transit zamanının da uzadığı gözlenmiştir. Aynı zamanda İBH ile bağırsakta hidrojen sülfid artışının korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Bu gözlemlerde İBH’de DSV artışı, yavaşlamış bağırsak transit zamanı ve hidrojen sülfid üretimi arasındaki ilişkinin altta yatan mekanizmalardan biri olabileceğini destekleyebilmektedir (138,173,174). Çalışmamızda yer alan bireyler dahil edilirken ayrıntılı anamnez alındı ve e-nabız geçmişleri incelenerek herhangi bir bağırsak hastalığına rastlanılmadı. DSV kolonizasyonunun arttığı bireylerin ileride meydana gelebilecek bağırsak hastalıkları ve kolon kanseri açısından takip edilmesi, DSV’nin etkinliğini kanıtlar nitelikte olabileceği kanaatindeyiz.

Mikrobiyotanın, insan vücudunun üzerinde etkilerinin önem kazanmasıyla birlikte yakın zamanda birçok çalışma yapılmaya başlandı. Bunlardan biri de Parkinson hastalığı (PH) ve mikrobiyota ilişkisinin incelenmesidir. PH’nin etyolojisi tam olarak bilinmese de bağırsak mikrobiyota değişikliğiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. PH olan bireylerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun farklı olduğu, DSV miktarında önemli bir artış olduğu kanıtlanmıştır. Parkinson hastalarından izole edilen türlerin sağlıklı kontrol grubuna göre daha potent olduğu

gözenmiş. Hidrojen sülfid aracılığıyla oluşan alfa-sinükleotid, sitokrom-C kompleks agregatlarının Parkinson hastalığının patofizyolojisinde yer almaktadır. Sadece PH değil, Huntington, Alzheimer gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda da DSV artışının etkin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hastalarımızın hiçbirinde belirtilen komorbiditeler veya onlara ait muayene bulguları bulunmamaktaydı fakat ilerleyen dönemde özellikle Parkinson Hastalığı olmak üzere bu tarz hastalıkların ortaya çıkması halinde, DSV bakterisinin etkin bir rol oynadığı öngörülebilir. Uygun antibiyoterapi verilen ve verilmeyen gruplar arasında hastalık insidansı gibi uzun vadede bilimsel araştırmalara zemin olabilecek hipotezler kurulabileceği görüşündeyiz.

OUAS'lı bireylerde, DSV değişkenliğini ve AHI ile ilişkisinin gösterilmesini amaçlayan çalışmamızda bakteri miktarıyla OUAS ve AHI arasında anlamlı ilişki ortaya konulmasa da fare ve insan deneyleri arasında karşılaştırma yapılan ve literatürle kıyaslanan bu bilgilerle bilimsel açıdan katkı sağladığımız kanaatindeyiz. Bütçe kısıtlılığından dolayı bağırsak mikrobiyomunda yer alan bakteri genusları geniş çapta incelenememiş, kolonizasyonda artmış olan desülfövibrio bakteri ailesine ait alt tipler belirlenememiştir. Genel olarak bu bilgiler, DSV miktarı artışıyla ilişkili olabilecek hastalıklar açısından hastaların takibi ve terapötik yaklaşımlar açısından yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

OUAS hastalarında desülfovibrio grubu anaerob bakteri kolonizasyonu olabileceği ve bunun intermittent hipoksi ile ilişkili olduğu hipotezi ile yapılan bu çalışma dünyada insanda yapılmış ilk çalışmadır. Hasta sayımızın kısıtlı olmasına rağmen hasta grubunun %54'ünde kontrol grubunun ise %45'inde bu bakterinin kolonizasyonunun gösterilmesi heyecan vericidir. Daha fazla sayıda hasta üzerinde yapılacak çalışmalarla hipotezimizin kanıtlanabileceği kanaatindeyiz. Bu hipotezin kanıtlanması ile ileri çalışmalarla bağırsak mikrobiyotasının tedavi ve diyet değişiklikleri ile düzeltilmesi, OUAS'da PAP tedavisine ek yararlar getirebileceğini düşünüyoruz.

7.ARAŞTIRMANIN KISITLILIKLARI

Dahil edilme kriterlerinin özellikle ek hastalıklar ve sigara-alkol kullanımı açısından kısıtlayıcı olması sebebiyle, hasta ve kontrol grubu oluşturulması uzun zaman gerektirmiş, kişi sayısını kısıtlamış ve zorlayıcı olmuştur. Bu yüzden yaş grupları homojen oluşturulamamıştır. Hasta AHİ ortalamaları da dahil edilme kriterlerinin sınırlayıcı olması ve kişi sayısının az olması nedeniyle OUAS saptanan hastaların AHİ ortalamasına göre yapılmıştır.

İnsan çalışmalarında çevresel faktörlerin standardizasyonu güç olmaktadır. Çalışmamızda, her ne kadar sigara, alkol tüketimi dışlanmış, beslenme alışkanlıkları sorgulanıp uygun diyet önerilmiş olsa da yaşam tarzı ve beslenme düzeninin standardize edilmesi mümkün olmamaktadır. Kişilerin beyanları subjektif olabileceğinden sonuçlar etkilenmiş olabilir.

8.KAYNAKLAR

1. Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2459. doi:10.3390/ijerph19042459
2. Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 suppl 1):2-9. doi:10.3949/ccjm.86.s1.02
3. Shochat T, Pillar G. Sleep Apnoea In The Older Adult. *Drugs Aging*. 2003;20(8):551-560. doi:10.2165/00002512-200320080-00001
4. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900. doi:10.1001/archinte.162.8.893
5. Suzuki K, Miyamoto M, Hirata K. Sleep disorders in the elderly: Diagnosis and management. *J Gen Fam Med*. 2017;18(2):61-71. doi:10.1002/jgf2.27
6. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, et al. Sleep apnoea in the elderly – Authors’ reply. *Lancet Respir Med*. 2014;2(11):e21-e22. doi:10.1016/S2213-2600(14)70240-1
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-1014. doi:10.1093/aje/kws342
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2009;5(3):263-276.
9. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506
10. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):154-160. doi:10.1513/pats.200708-118MG
11. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology and Diagnosis. *Chest*. 2007;132(1):325-337. doi:10.1378/chest.07-0040
12. Calik MW. Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Outcomes Manag JCOM*. 2016;23(4):181-192.
13. Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):65-80. doi:10.1053/j.gastro.2008.10.080
14. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(5):321-335. doi:10.1038/nri3430
15. Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920. doi:10.1126/science.1104816

16. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacol Res.* 2013;69(1):42-51. doi:10.1016/j.phrs.2012.10.007
17. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-2340. doi:10.1194/jlr.R036012
18. Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* 2016;535(7610):85-93. doi:10.1038/nature18849
19. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science.* 2016;352(6285):539-544. doi:10.1126/science.aad9378
20. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep.* 2016;6(1):35405. doi:10.1038/srep35405
21. Wu ZH, Tang Y, Niu X, Sun HY. The role of nitric oxide (NO) levels in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Sleep Breath Schlaf Atm.* 2021;25(1):9-16. doi:10.1007/s11325-020-02095-0
22. Moreno-Indias I, Torres M, Montserrat JM, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2015;45(4):1055-1065. doi:10.1183/09031936.00184314
23. Lucking EF, O'Connor KM, Strain CR, et al. Chronic intermittent hypoxia disrupts cardiorespiratory homeostasis and gut microbiota composition in adult male guinea-pigs. *eBioMedicine.* 2018;38:191-205. doi:10.1016/j.ebiom.2018.11.010
24. Durgan DJ, Ganesh BP, Cope JL, et al. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension. *Hypertension.* 2016;67(2):469-474. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06672
25. Ko CY, Liu QQ, Su HZ, et al. Gut microbiota in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: disease-related dysbiosis and metabolic comorbidities. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2019;133(7):905-917. doi:10.1042/CS20180891
26. Tripathi A, Melnik AV, Xue J, et al. Intermittent Hypoxia and Hypercapnia, a Hallmark of Obstructive Sleep Apnea, Alters the Gut Microbiome and Metabolome. *mSystems.* 2018;3(3):e00020-18. doi:10.1128/mSystems.00020-18
27. Zhang WT, Niu JY, He C. Associations of OSAHS complicated by cerebral infarction with intestinal flora, inflammatory factors, homocysteine and adiponectin expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(24):12993-12999. doi:10.26355/eurrev_202012_24204
28. Åkerstedt T, Billiard M, Bonnet M, et al. Awakening from sleep. *Sleep Med Rev.* 2002;6(4):267-286. doi:10.1053/smr.2001.0202
29. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008
30. E M, Mc C, L EF, G BC. Time estimation during prolonged sleep deprivation and its relation

- to activation measures. *Hum Factors*. 2003;45(1). doi:10.1518/hfes.45.1.148.27227
31. Carley DW, Farabi SS. Physiology of Sleep. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc*. 2016;29(1):5-9. doi:10.2337/diaspect.29.1.5
 32. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(8):591-605. doi:10.1038/nrn895
 33. Potter GDM, Skene DJ, Arendt J, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures. *Endocr Rev*. 2016;37(6):584-608. doi:10.1210/er.2016-1083
 34. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCN lesions on sleep in squirrel monkeys: evidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1993;13(3):1065-1079. doi:10.1523/JNEUROSCI.13-03-01065.1993
 35. Berson DM, Dunn FA, Takao M. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science*. 2002;295(5557):1070-1073. doi:10.1126/science.1067262
 36. Kennaway DJ, Wright H. Melatonin and circadian rhythms. *Curr Top Med Chem*. 2002;2(2):199-209. doi:10.2174/1568026023394380
 37. Tan X, van Egmond L, Partinen M, Lange T, Benedict C. A narrative review of interventions for improving sleep and reducing circadian disruption in medical inpatients. *Sleep Med*. 2019;59:42-50. doi:10.1016/j.sleep.2018.08.007
 38. Carskadon M, Dement W. Normal Human Sleep: An Overview. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. M.H. Kryger (Ed.). WB Saunders Phila. Published online January 1, 1989:3-13.
 39. Saygın M, Özgüner MF. Uykunun Mikro Yapısı ve Mimarisi.
 40. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. 1979 first edition. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep*. 1979;2(1):1-154.
 41. Classification of Sleep Disorders - PMC. Accessed August 20, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480567/>
 42. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
 43. Burman D. Sleep Disorders: Sleep-Related Breathing Disorders. *FP Essent*. 2017;460:11-21.
 44. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications | Request PDF. Accessed August 20, 2023. https://www.researchgate.net/publication/285881487_The_AASM_Manual_for_the_Scoring_of_Sleep_and_Associated_Events_Rules_Terminology_and_Technical_Specifications
 45. Duchna HW. [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumol Stuttg Ger*. 2006;60(9):568-575. doi:10.1055/s-2006-944248
 46. Goyal M, Johnson J. Obstructive Sleep Apnea Diagnosis and Management. *Mo Med*. 2017;114(2):120-124.

47. 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(17):1230-1235. doi:10.1056/NEJM199304293281704
48. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-318. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
49. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81. doi:10.1016/j.smrv.2016.07.002
50. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. doi:10.1016/S2213-2600(19)30198-5
51. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1181-1185. doi:10.1164/rccm.200209-1055OC
52. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging Influences on Pharyngeal Anatomy and Physiology: The Predisposition to Pharyngeal Collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-72.14. doi:10.1016/j.amjmed.2005.01.077
53. Demir AU, Ardic S, Firat H, et al. Prevalence of sleep disorders in the Turkish adult population epidemiology of sleep study. *Sleep Biol Rhythms*. 2015;13(4):298-308. doi:10.1111/sbr.12118
54. Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):179-186. doi:10.1016/j.ccm.2010.02.011
55. Şenel GB. Horlama ve Tıkayıcı Uyku Apne Sendromunda Fizyopatoloji, Bulgu ve Semptomlar. *Türkiye Klin Kulak Burun Boğaz - Özel Konular*. 2018;11(3):1-8.
56. White DP. Advanced Concepts in the Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol*. 2017;80:7-16. doi:10.1159/000470522
57. Fenik P, Veasey SC. Pharmacological characterization of serotonergic receptor activity in the hypoglossal nucleus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):563-569. doi:10.1164/rccm.200202-107OC
58. Li MX, Yan CY, Wang S. New insights on the role of the insular cortex and habenula in OSA. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2015;19(4):1347-1353. doi:10.1007/s11325-015-1168-0
59. Mayer P, Pépin JL, Bettega G, et al. Relationship between body mass index, age and upper airway measurements in snorers and sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 1996;9(9):1801-1809. doi:10.1183/09031936.96.09091801
60. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol*. 2013;591(5):1179-1193. doi:10.1113/jphysiol.2012.245159

61. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, et al. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2001;50(11):2579-2584. doi:10.2337/diabetes.50.11.2579
62. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1983;6(4):303-311. doi:10.1093/sleep/6.4.303
63. Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev*. 2017;31:79-90. doi:10.1016/j.smrv.2016.01.007
64. Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev*. 2016;27:74-88. doi:10.1016/j.smrv.2015.05.010
65. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2012;17(6):e925-929. doi:10.4317/medoral.17706
66. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, et al. Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. *Eur Respir J*. 2001;17(1):79-86. doi:10.1183/09031936.01.17100790
67. Pae EK, Lowe AA. Tongue shape in obstructive sleep apnea patients. *Angle Orthod*. 1999;69(2):147-150. doi:10.1043/0003-3219(1999)069<0147:TSIOSA>2.3.CO;2
68. Schütz SG, Dunn A, Braley TJ, Pitt B, Shelgikar AV. New frontiers in pharmacologic obstructive sleep apnea treatment: A narrative review. *Sleep Med Rev*. 2021;57:101473. doi:10.1016/j.smrv.2021.101473
69. Xiao SC, He BT, Steier J, Moxham J, Polkey MI, Luo YM. Neural Respiratory Drive and Arousal in Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea. *Sleep*. 2015;38(6):941-949. doi:10.5665/sleep.4746
70. Hoshino T, Sasanabe R, Murotani K, et al. Estimated respiratory arousal threshold in patients with rapid eye movement obstructive sleep apnea. *Sleep Breath Schlaf Atm*. 2022;26(1):347-353. doi:10.1007/s11325-021-02399-9
71. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2015;1:15015. doi:10.1038/nrdp.2015.15
72. Aintree TJ, Chung F, Chan MTV, Eckert DJ. Vulnerability to Postoperative Complications in Obstructive Sleep Apnea: Importance of Phenotypes. *Anesth Analg*. 2021;132(5):1328-1337. doi:10.1213/ANE.0000000000005390
73. M Y. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(5). doi:10.1164/rccm.200307-1023OC
74. Eckert DJ, Younes MK. Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2014;116(3):302-313. doi:10.1152/jappphysiol.00649.2013
75. Younes M, Ostrowski M, Atkar R, Laprairie J, Siemens A, Hanly P. Mechanisms of breathing instability in patients with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*.

- 2007;103(6):1929-1941. doi:10.1152/jappphysiol.00561.2007
76. Amatoury J, Azarbarzin A, Younes M, Jordan AS, Wellman A, Eckert DJ. Arousal Intensity is a Distinct Pathophysiological Trait in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2016;39(12):2091-2100. doi:10.5665/sleep.6304
 77. Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults: a national clinical guideline - Digital Collections - National Library of Medicine. Accessed September 14, 2023. <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101206778-pdf>
 78. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-2016. doi:10.1001/jama.291.16.2013
 79. Shahar E, Redline S, Young T, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1186-1192. doi:10.1164/rccm.200210-1238OC
 80. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2007;33(1):93-100. doi:10.1590/s1806-37132007000100017
 81. Collop NA, Adkins D, Phillips BA. Gender differences in sleep and sleep-disordered breathing. *Clin Chest Med*. 2004;25(2):257-268. doi:10.1016/j.ccm.2004.01.002
 82. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1465-1472. doi:10.1164/ajrccm.161.5.9904121
 83. Edwards BA, Wellman A, Sands SA, et al. Obstructive sleep apnea in older adults is a distinctly different physiological phenotype. *Sleep*. 2014;37(7):1227-1236. doi:10.5665/sleep.3844
 84. Durán 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. doi:10.1164/ajrccm.163.3.2005065
 85. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-1239. doi:10.1164/rccm.2109080
 86. Dudley KA, Patel SR. Disparities and genetic risk factors in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2016;18:96-102. doi:10.1016/j.sleep.2015.01.015
 87. Lee RWW, Vasudavan S, Hui DS, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33(8):1075-1080. doi:10.1093/sleep/33.8.1075
 88. Ruitter ME, DeCoster J, Jacobs L, Lichstein KL. Sleep disorders in African Americans and Caucasian Americans: a meta-analysis. *Behav Sleep Med*. 2010;8(4):246-259. doi:10.1080/15402002.2010.509251
 89. Sutherland K, Keenan BT, Bittencourt L, et al. A Global Comparison of Anatomic Risk Factors and Their Relationship to Obstructive Sleep Apnea Severity in Clinical Samples. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019;15(4):629-639.

doi:10.5664/jcsm.7730

90. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):260-265.
doi:10.1164/ajrccm.165.2.2009032
91. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159-163. doi:10.1136/thorax.2003.015859
92. Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(7):799-803.
doi:10.1164/rccm.200404-474OC
93. 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.
94. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol*. 2011;46:1-42. doi:10.1159/000327660
95. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
doi:10.1053/smr.2000.0120
96. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Phenotype to Genetic Basis. *Curr Genomics*. 2009;10(2):119-126.
doi:10.2174/138920209787846998
97. Hnin K, Mukherjee S, Antic NA, et al. The impact of ethnicity on the prevalence and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2018;41:78-86. doi:10.1016/j.smrv.2018.01.003
98. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları.
99. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):502-507. doi:10.1164/ajrccm.159.2.9804051
100. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-1322.
doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.06.11
101. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep*. 2000;23 Suppl 4:S102-108.
102. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep • 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347-352.
doi:10.1136/thx.2003.007179
103. Oztura I, Kaynak D, Kaynak HC. Nocturia in sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2006;7(4):362-367. doi:10.1016/j.sleep.2005.10.004
104. Umlauf MG, Chasens ER, Greevy RA, Arnold J, Burgio KL, Pillion DJ. Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults. *Sleep*. 2004;27(1):139-144.
doi:10.1093/sleep/27.1.139
105. Gilani S, Quan SF, Pynnonen MA, Shin JJ. Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal

- Reflux: A Multivariate Population-Level Analysis. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016;154(2):390-395. doi:10.1177/0194599815621557
106. Leggett CL, Gorospe EC, Calvin AD, et al. Obstructive Sleep Apnea is a Risk Factor for Barrett's Esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014;12(4):583. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.043
 107. Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgrad Med J*. 2008;84(987):15-22. doi:10.1136/pgmj.2007.062836
 108. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:8. doi:10.1186/s40248-019-0172-9
 109. Lakadamyalı H. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar.
 110. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Sleep apnoea headache in obstructive sleep apnoea syndrome patients presenting with morning headache: comparison of the ICHD-2 and ICHD-3 beta criteria. *J Headache Pain*. 2015;16:56. doi:10.1186/s10194-015-0540-6
 111. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
 112. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(5):273-285. doi:10.1177/2040622315590318
 113. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1709-1715. doi:10.1001/archinte.166.16.1709
 114. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(9):E298-310. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.09.13
 115. Lal C, Strange C, Bachman D. Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2012;141(6):1601-1610. doi:10.1378/chest.11-2214
 116. Skomro RP, Gjevre J, Reid J, et al. Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Chest*. 2010;138(2):257-263. doi:10.1378/chest.09-0577
 117. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521. doi:10.1093/sleep/28.4.499
 118. Aa L, Ja F, S A, Cf R. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 1995;107(6). doi:10.1016/s0889-5406(95)70101-x
 119. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am*. 1998;31(6):931-968. doi:10.1016/s0030-6665(05)70100-6
 120. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16(5):504-509.

doi:10.1111/j.1365-2273.1991.tb01050.x

121. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research - PubMed. Accessed November 8, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2748771/>
122. Sisson CB. A clinical review of obstructive sleep apnea. *JAAPA*. 2023;36(10):10. doi:10.1097/01.JAA.0000977668.78287.0c
123. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70. doi:10.1016/j.smrv.2016.10.004
124. Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2023. Accessed November 9, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
125. da Silva Paulitsch F, Zhang L. Continuous positive airway pressure for adults with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med*. 2019;54:28-34. doi:10.1016/j.sleep.2018.09.030
126. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):e37-54. doi:10.1164/rccm.201602-0361ST
127. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):e70-e87. doi:10.1164/rccm.201807-1326ST
128. Kent D, Stanley J, Aurora RN, et al. Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2021;17(12):2499-2505. doi:10.5664/jcsm.9592
129. Yang S, Guo X, Liu W, Li Y, Liu Y. Alcohol as an independent risk factor for obstructive sleep apnea. *Ir J Med Sci*. 2022;191(3):1325-1330. doi:10.1007/s11845-021-02671-7
130. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2019;15(2):335-343. doi:10.5664/jcsm.7640
131. Marklund M. Update on Oral Appliance Therapy for OSA. *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3(3):143-151. doi:10.1007/s40675-017-0080-5
132. Ramar K, Dort LC, Katz SG, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 2015;11(7):773-827. doi:10.5664/jcsm.4858
133. 125395. Position Statement: Hypoglossal Nerve Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea (OSA). American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (AAO-

HNS). Published April 22, 2021. Accessed November 12, 2023.

<https://www.entnet.org/resource/position-statement-hypoglossal-nerve-stimulation-for-treatment-of-obstructive-sleep-apnea-osa/>

134. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533. doi:10.1371/journal.pbio.1002533
135. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-214. doi:10.1038/nature11234
136. Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. *Nat Med.* 2018;24(4):392-400. doi:10.1038/nm.4517
137. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
138. Canani RB, Costanzo MD, Leone L, Pedata M, Meli R, Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol.* 2011;17(12):1519-1528. doi:10.3748/wjg.v17.i12.1519
139. Ma V, Hg R, Rt N, R C. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* 2011;3(10). doi:10.3390/nu3100858
140. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14. doi:10.3390/microorganisms7010014
141. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature.* 2012;489(7415):220-230. doi:10.1038/nature11550
142. Badran M, Mashaqi S, Gozal D. The gut microbiome as a target for adjuvant therapy in obstructive sleep apnea. *Expert Opin Ther Targets.* 2020;24(12):1263-1282. doi:10.1080/14728222.2020.1841749
143. Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife.* 2013;2:e01202. doi:10.7554/eLife.01202
144. Singh SB, Carroll-Portillo A, Lin HC. *Desulfovibrio* in the Gut: The Enemy within? *Microorganisms.* 2023;11(7):1772. doi:10.3390/microorganisms11071772
145. de la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Gut microbiota is associated with obesity and cardiometabolic disease in a population in the midst of Westernization. *Sci Rep.* 2018;8(1):11356. doi:10.1038/s41598-018-29687-x
146. Dordević D, Jančíková S, Vítězová M, Kushkevych I. Hydrogen sulfide toxicity in the gut environment: Meta-analysis of sulfate-reducing and lactic acid bacteria in inflammatory processes. *J Adv Res.* 2021;27:55-69. doi:10.1016/j.jare.2020.03.003
147. Rey FE, Gonzalez MD, Cheng J, Wu M, Ahern PP, Gordon JI. Metabolic niche of a prominent sulfate-reducing human gut bacterium. *Proc Natl Acad Sci.* 2013;110(33):13582-13587. doi:10.1073/pnas.1312524110

148. Muyzer G, Stams AJM. The ecology and biotechnology of sulphate-reducing bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2008;6(6):441-454. doi:10.1038/nrmicro1892
149. Loubinoux J, Valente FMA, Pereira IAC, Costa A, Grimont PAD, Le Faou AE. Reclassification of the only species of the genus *Desulfomonas*, *Desulfomonas pigra*, as *Desulfovibrio piger* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2002;52(Pt 4):1305-1308. doi:10.1099/00207713-52-4-1305
150. Recent Advances in Metabolic Pathways of Sulfate Reduction in Intestinal Bacteria - PMC. Accessed November 14, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7140700/>
151. *Desulfovibrio desulfuricans* lipopolysaccharides induce endothelial cell IL-6 and IL-8 secretion and E-selectin and VCAM-1 expression - PubMed. Accessed November 14, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14668922/>
152. Kapral M, Węglarz L, Parfiniewicz B, Lodowska J, Jaworska-Kik M. Quantitative evaluation of transcriptional activation of NF- κ B p65 and p50 subunits and I κ B α encoding genes in colon cancer cells by *Desulfovibrio desulfuricans* endotoxin. *Folia Microbiol (Praha).* 2010;55(6):657-661. doi:10.1007/s12223-010-0106-6
153. Nie Y, Xie XQ, Zhou L, et al. *Desulfovibrio fairfieldensis*-Derived Outer Membrane Vesicles Damage Epithelial Barrier and Induce Inflammation and Pyroptosis in Macrophages. *Cells.* 2023;12(1):89. doi:10.3390/cells12010089
154. Adnan S, Nelson JW, Ajami NJ, et al. Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol Genomics.* 2017;49(2):96-104. doi:10.1152/physiolgenomics.00081.2016
155. Bayir H, Kapralov AA, Jiang J, et al. Peroxidase mechanism of lipid-dependent cross-linking of synuclein with cytochrome C: protection against apoptosis versus delayed oxidative stress in Parkinson disease. *J Biol Chem.* 2009;284(23):15951-15969. doi:10.1074/jbc.M900418200
156. Murros KE. Hydrogen Sulfide Produced by Gut Bacteria May Induce Parkinson's Disease. *Cells.* 2022;11(6):978. doi:10.3390/cells11060978
157. Yoshikawa S, Taniguchi K, Sawamura H, Ikeda Y, Tsuji A, Matsuda S. A New Concept of Associations between Gut Microbiota, Immunity and Central Nervous System for the Innovative Treatment of Neurodegenerative Disorders. *Metabolites.* 2022;12(11):1052. doi:10.3390/metabo12111052
158. Susmitha G, Kumar R. Role of microbial dysbiosis in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology.* 2023;229:109478. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109478
159. Singh A, Dawson TM, Kulkarni S. Neurodegenerative disorders and gut-brain interactions. *J Clin Invest.* 2021;131(13):e143775. doi:10.1172/JCI143775
160. Albenberg L, Esipova TV, Judge CP, et al. Correlation between intraluminal oxygen gradient and radial partitioning of intestinal microbiota. *Gastroenterology.* 2014;147(5):1055-1063.e8. doi:10.1053/j.gastro.2014.07.020
161. Xu H, Zheng X, Qian Y, et al. Metabolomics Profiling for Obstructive Sleep Apnea and Simple Snorers. *Sci Rep.* 2016;6:30958. doi:10.1038/srep30958
162. Kheirandish-Gozal L, Peris E, Wang Y, et al. Lipopolysaccharide-binding protein plasma

- levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(2):656-663. doi:10.1210/jc.2013-3327
163. Wu BG, Sulaiman I, Wang J, et al. Severe Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Alterations in the Nasal Microbiome and an Increase in Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(1):99-109. doi:10.1164/rccm.201801-0119OC
 164. Ko CY, Fan JM, Hu AK, et al. Disruption of sleep architecture in Prevotella enterotype of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Brain Behav.* 2019;9(5):e01287. doi:10.1002/brb3.1287
 165. Ozturk T, Samancilar O, Ceylan KC, Usluer O, Ermete S, Ors Kaya S. Polysomnographic Findings in Sleep Disordered Breathing. *Solunum.* 2013;15(3):68-74. doi:10.5152/solunum.2013.038
 166. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2011;58(5):811-817. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788
 167. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036-1046. doi:10.4065/79.8.1036
 168. Dinç Y, Bican Demir A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Diseases; the Role of Hypertension. *J Turk Sleep Med.* 2022;9(3):238-243. doi:10.4274/jtstm.galenos.2022.61687
 169. Yu Y, Cai Y, Yang B, et al. High-Fat Diet Enhances the Liver Metastasis Potential of Colorectal Cancer through Microbiota Dysbiosis. *Cancers.* 2022;14(11):2573. doi:10.3390/cancers14112573
 170. Chen L, Liu B, Ren L, et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1069954. doi:10.3389/fcimb.2023.1069954
 171. Chen YZ, Gu J, Chuang WT, et al. Slowly Digestible Carbohydrate Diet Ameliorates Hyperglycemia and Hyperlipidemia in High-Fat Diet/Streptozocin-Induced Diabetic Mice. *Front Nutr.* 2022;9:854725. doi:10.3389/fnut.2022.854725
 172. Zhao J, Ning X, Liu B, Dong R, Bai M, Sun S. Specific alterations in gut microbiota in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review. *Ren Fail.* 43(1):102-112. doi:10.1080/0886022X.2020.1864404
 173. Buret AG, Allain T, Motta JP, Wallace JL. Effects of Hydrogen Sulfide on the Microbiome: From Toxicity to Therapy. *Antioxid Redox Signal.* 2022;36(4-6):211-219. doi:10.1089/ars.2021.0004
 174. Ritz NL, Lin DM, Wilson MR, Barton LL, Lin HC. Sulfate-reducing bacteria slow intestinal transit in a bismuth-reversible fashion in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1). doi:10.1111/nmo.12907
 175. Bianchi G, de'Angelis N, Gavriilidis P, Sobhani I, de'Angelis GL, Carra MC. Oral microbiota in obstructive sleep apnea patients: a systematic review. *Sleep Breath Schlaf Atm.*

EK 2 OLGU RAPOR FORMU

| OLGU RAPOR FORMU | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------|------|--------------|--------|-------|
| Adı: | | Yaş: | | |
| Soyadı: | | Cinsiyet: | | |
| Özgeçmiş: | | Soygeçmiş: | | |
| Sigara - Alkol kullanım öyküsü: | | | | |
| Risk faktörleri → HT: | DM: | Hipotiroidi: | Astım: | KOAH: |
| Reflü: | BMI: | | | |
| Ağır Psikiyatrik Bozukluk?(şizofreni, major depresyon gibi): | | | | |
| Uyku için ilaç kullanımı (Trisiklik antidepresan, SSRİ, BDZ-xanax vs.) | | | | |
| Bağırsak Hastalığı(irritabl barsak send., inf. Barsak hast. Gibi) | | | | |
| Gebelik: | | | | |
| Geçirdiği Cerrahi Operasyon: | | | | |
| Ailede Uyku apne sendromu: | | | | |
| Semptomlar ve semptomların süresi: | | | | |
| Tanıklı Apne: | | Horlama: | | |
| Noktüri: | | | | |
| KBB bakısı: | | | | |
| Göğüs Hastalıkları bakısı: | | | | |

Beslenme Düzeni:

PSG SONUCU:

*PSG'ye gelecek hastalardan sorulması gereken sorulardan oluşmuştur. PSG'de özellikle orta-ağır OSAS fark edilmesi halinde, sabah Dr. Baran'ın geleceği belirtilmesi rica olunur.

**Gaita örneği alındığında, "BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU" imzalatılması gerekiyor. Gaita kabı, üzerine hasta ismi yazılarak ilaç hazırlama odasındaki buzdolabının "DONDURUCU" kısmına koyulması gerekmektedir.

EK 3 PİTTSBURGH UYKU KALİTESİ İNDEKSİ

YÖNERGE; Aşağıdaki sorular yalnızca geçen ayki genel uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınız geçen ay içerisinde gün ve gecelerin çoğuna uyan en doğru karşılığı belirtmelidir. Lütfen tüm soruları cevaplandırınız.

- Geçen ay, Geceleri genellikle ne zaman yattınız?
ORTALAMA YATIŞ SAATİ:.....
- Geçen ay, yattıktan sonra uykuya dalmanız genellikle ne kadar zaman (dakika olarak) aldı?
UYKUYA DALMA ZAMANI:.....
- Geçen ay, sabahları genellikle ne zaman kalktınız?
ORTALAMA UYANMA SAATİ:.....
- Geçen ay, geceleri kaç saat uyudunuz? (Yatakta geçirmiş olduğunuz süreden farklı olabilir)
ORTALAMA UYKU SÜRESİ (saat olarak):.....
- Geçen ay, aşağıdaki durumlarda belirtilen uyku problemlerini ne kadar sıklıkla yaşadınız?

| | Geçen ay boyunca hiç | Haftada birden az | Haftada birveya iki kez | Haftada üç veya daha fazla |
|------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| a.30 dakika içinde uykuya dalmama | | | | |

| | | | | |
|------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| b. Gece yansı veya sabah erkenden uyanma | | | | |
| c. Tuvalet için kalkmak zorunda kalma | | | | |
| d. Rahat bir şekilde nefes alıp verememe | | | | |
| e. Öksürme veya gürültülü bir şekilde horlama | | | | |
| f. Aşın derecede üşüme | | | | |
| g. Aşın derecede sıcak hissetme | | | | |
| h. Kötü rüyalar görme | | | | |
| i. Ağrı hissetme | | | | |
| j. Diğer neden veva nedenler | | | | |

Lütfen diğer nedenleri yazıyla da belirtiniz

| | Çok iyi | Oldukça iyi | Oldukça kötü | Çok kötü |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------|---------------------|-----------------|
| 6. Geçen ay uyku kalitenizi bütünüyle nasıl değerlendirirsiniz ? | | | | |

| | Geçen ay boyunca hiç | Haftada birden az | Haftada birveya iki kez | Haftada üç veya daha fazla |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| 7. Geçen ay uyumanıza yardımcı olması için ne kadar sıklıkta uyku ilacı | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| (reçeteli veya reçetesiz) aldınız? | | | | |
| 8. Geçen ay, araba sürerken, yemek yerken veya sosyal bir aktivite sırasında ne kadar sıklıkla uyanık kalmak için zorlandınız? | | | | |

| | Hiç sorun oluşturmadı | Çok az bir sorun oluşturdu | Orta düzeyde sorun oluşturdu | Çok büyük sorun oluşturdu |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 9. Geçen ay bu durum işlerinizi yeteri kadar istikle yapmanızda ne derecede sorun oluşturdu? | | | | |

10. Eğer bir yatak partneri veya odayı paylaştığınız birisi varsa ona geçen ay aşağıdaki durumları ne sıklıkta yaşadığınızı sorunuz.

| | Geçen ay boyunca hiç | Haftada birden az | Haftada birveya iki kez | Haftada üç veya daha fazla |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| a. Gürültülü horlama | | | | |
| b. Uykudayken nefes alıp vermeler arasında uzun aralıklar | | | | |
| c. Uykuda bacakta | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------|--|--|--|--|
| seyirme veya sıçrama | | | | |
| d. Gece içerisinde şaşkınlık dönemleri | | | | |
| e. Uyurken olan diğer huzursuzluklar | | | | |

Lütfen diğer huzursuzlukları yazıyla da belirtiniz

EK 4 EPWORTH UYKULULUK ANKETİ

Son zamanlarda, günlük yaşantınız içinde, aşağıda belirtilen durumlarda hangi sıklıkla uyuklarsınız (buradan yorgun hissetmek değil, uyuklamak veya uyuyakalmak anlaşılmalıdır). Bu şeylerden birini son zamanlarda yapmamış olsanız bile, böyle bir durumun, sizi nasiletkileyeceğini düşünmeye çalışarak cevap veriniz.

Ölçekteki her bir durum için; aşağıdaki ifadeler karşılık gelen sayılardan sizin için **enuygununu** işaretleyiniz.

- 0 = **hiçbir zaman** uyuklamam
- 1 = **nadiren** uyuklarım
- 2 = **zaman zaman** uyuklarım
- 3 = **büyük olasılıkla** uyuklarım

| | Hiçbir zaman | Nadiren | Zaman zaman | Büyük olasılıkla |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|--------------------|-------------------------|
| 1-Oturmuş bir şeyler okurken | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 2-Televizyon seyrederken | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 3-Toplum içinde hareketsizce otururken (örn.herhangi bir toplantıda veya tiyatro gibi yerlerde) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 4-Ara vermeden en az bir saat süren bir araba yolculuğunda yolcu olarak bulunurken | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 5-Öğleden sonra koşullar uygun olduğunda,dinlenmek için | 0 | 1 | 2 | 3 |

| | | | | |
|----------------------------------------------------------------|---|---|---|---|
| uzanmışken | | | | |
| 6-Birisiyle oturmuş konuşurken | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 7-Alkol almadığım bir öğle yemeğinden sonar sessizce otururken | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 8-İçinde olduğum araba,trafikte bir kaç dakika için durduğunda | 0 | 1 | 2 | 3 |

TOPLAM PUAN:

