



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU (OSAS) HASTALARDA SERUM
NESFATİN-1 DÜZEYİNİN OSAS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Seçil ÖZERCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA EğİTİM
VE ARAşTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİğİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU (OSAS) HASTALARDA SERUM
NESFATİN-1 DÜZEYİNİN OSAS şİDDETİ İLE İLİşKİSİ**

Dr. Seçil ÖZERCAN

Tez Danışmanı:

Dr. Kübra MEHEL METİN

Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi, beceri ve deneyimlerini aktararak, yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarım; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Eğitim sorumlusu Prof. Dr. Tahir Kurtuluş YOLDAŞ'a, hem nöroloji hakkında hem de sosyal hayattaki düşünceleri ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan Prof. Dr. Levent Ertuğrul İNAN 'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında beni yönlendiren, her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Dr. Kübra Mehel Metin'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana sonsuz destek veren Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi nöroloji kliniği hemşirelerine özellikle Figen Kılıç ve Güler Günday Tuna'ya, her zaman yardımcım olan Nilüfer Ün 'e çok teşekkür ederim.

Uyumlu bir çalışma ve yardımlaşma içerisinde bulunduğum sevgi, dostluk ve desteklerini hiç esirgemeyen, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca bu günlere gelmemde büyük emeği olan; sevgi, sabır ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Seral Saygın ve yanımda olamasa da her zaman varlığını hissettiğim babam Turgut Saygın'a, bir kardeşten öte can yoldaşım olan Sertaç Saygın'a, her zaman benim yanımda olan canım eşim, hayat arkadaşım Mesut Melih Özercan 'a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde hayatıma giren, varlığıyla hayatıma sonsuz mutluluk katan, hayattaki en değerli varlığım canım oğlum Efe Mirza Özercan 'a teşekkür ederim...

Seçil ÖZERCAN

ANKARA/ 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
GRAFİKLER LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.1.Uykunun Tanımı ve Bölümleri	3
2.1.1.1 NREM Dönemi	4
2.1.1.2 REM Dönemi	5
2.1.2.Uykuda Solunum Fizyolojisi	5
2.1.3.Uyku İle İlgili Genel Tanımlar	7
2.1.4.Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları	9
2.1.5.OSAS	10
2.1.5.1.OSAS Tanı Kriterleri	10
2.1.5.2.OSAS Epidemiyolojisi	11
2.1.5.3.OSAS Fizyopatolojisi	12
2.1.5.4.OSAS Etyoloji ve Risk Faktörleri	17
2.1.5.5.OSAS Tanısı	21
2.1.5.6.OSAS Sonuçları	35
2.1.5.7.OSAS' a Eşlik Eden Hastalıklar	38
2.1.5.8.OSAS Tedavi Algoritması	42
2.2.1.Nesfatin-1 Tarihçesi	48
2.2.2.Nesfatin Molekülünün Yapısı	48
2.2.3.Nesfatin-1'in Vücutta Bulunduğu Yerler	49
2.2.4.Nesfatin-1'in Biyolojik Etkileri	50
2.2.4.1.Nesfatin-1 Ve Besin Alımı Üzerine Etkisi	50

2.2.4.2.Nesfatin-1 Ve Obezite.....	53
2.2.4.3.Nesfatin-1 Ve Glukoz Metabolizması.....	54
2.2.4.4.Nesfatin-1 Ve Nöroprotektif Etkisi.....	56
2.2.4.5.Nesfatin -1 Ve Antiinflamatuvar Etkisi.....	56
2.2.4.6.Nesfatin-1 Ve Stres.....	57
2.2.4.7.Nesfatin-1 Ve Psikolojik Etkisi.....	58
2.2.4.8.Nesfatin -1 Ve Kardiyovasküler Sistem.....	59
2.2.4.9.Nesfatin-1 Ve Gastrointestinal Sistem.....	60
3.MATERYAL-METOD.....	61
4.BULGULAR.....	66
5.TARTIŞMA.....	73
6.SONUÇ.....	83
7.KAYNAKLAR.....	84

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1. Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)	9
Tablo 2. Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)	10
Tablo 3. ICSD-3'e Göre OSAS Tanı Kriterleri	11
Tablo 4. AHİ'ne Göre OSAS Sınıflaması	11
Tablo 5. OSAS Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler	17
Tablo 6. OSAS Semptomları	22
Tablo 7. Epworth Uykululuk Ölçeği	23
Tablo 8. OSAS'ta Yardımcı Tanı Yöntemleri	27
Tablo 9. OSAS'ın Sonuçları	36
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri	66
Tablo 11. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Özellikleri	67
Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Polisomnografik Verileri	68
Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Verileri	70
Tablo 14. Hasta ve Kontrol Gruplarının Nesfatin-1(pg/ml) değerleri	70
Tablo 15. Nesfatin-1 ile Diğer Parametrelerin Korelasyonları	71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Uyku Sırasında Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonu Oluşumunun Fiziopatolojik Mekanizması	16
Şekil 2. OSAS Sonuçlarının Patogenezi	35
Şekil 3. Nesfatin-1 Alt Segmentleri	49

FIGÜR LİSTESİ

Figür 1. Kontrol Ve OSAS Gruplarının Nesfatin-1 Değerlerinin Nokta Dağılım Grafiği İle Gösterimi	72
---	----



KISALTMALAR

AASM:	American Academy of Sleep Medicine
AgRP:	Aguti ilişkili Protein
AHI:	Apne-Hipopne İndeksi
AMPK:	AMP-Aktive Edilmiş Protein Kinaz
ANP:	Atriyal Natriüretik Peptit
APAP:	Automatic Positive Airway Pressure
ARC:	Arcuate Nucleus
ASDA:	Amerika Uyku Bozuklukları Derneği (American Sleep Disorders Association)
ASV:	Adaptif Servo Ventilasyon
BPAP:	Bilevel Positive Airway Pressure
Ca:	Kalsiyum
CART:	Kokain ve Amfetamin ile Regüle Edilen Transkript
CCK:	Kolesistokininin
CO₂:	Karbondioksit
CPAP:	Continous Positive Airway Pressure (sürekli pozitif hava yolu basıncı)
CRF:	Kortikotropin Salgılatıcı Faktör
CRP:	C- Reaktif Protein
DM:	Diyabetes Mellitus
EEG :	Elektroensefalografi
EKG :	Elektrokardiyografi
EMG :	Elektromyografi
EOG :	Elektrookülografi
EPAP :	Expiratory Positive Airway Pressure
ERS:	European Respiratory Society
FDP:	Friedman Dil Pozisyonu
GABA:	Gama Amino Bütirik Asit
GAUH :	Gündüz Aşırı Uyku Hali
GDM:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHRH:	Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon
HLA:	Human Leukocyte Antigen

ICAM-1:	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
ICSD :	The International Classification of Sleep Disorders
ICV:	İntraserebroventriküler
IL-1β:	İnterlökin-1 β
IL-6:	İnterlökin-6
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KBB:	Kulak Burun Boğaz
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LH:	Lüteinize Hormon
LHA:	Lateral Hipotalamik Alan
LPS:	Lipopolisakkarit
MAD:	Mandibular Advancement Device
MKH:	Melanin Konsatre Edici Hormon
MmHg:	Milimetre civa
mRNA:	Haberci RNA
MSH:	Melanocyte Stimulating Hormone
MSLT :	Multiple Sleep Latency Test (Multipl Uyku Latansı Testi)
MWT :	Maintenance Of Wakefulness Test (Uyanıklığın Korunması Testi)
NEFA:	Nucleobindin2-Encoded Satiety And Fat İnfluencing Protein
NF-$\kappa\beta$:	Nükleer Faktör Kappa-B
NO:	Nitrik Oksit
NPY:	Nöropeptit Y
npEW:	Edinger-Westphal Nükleusu
NREM :	Non Rapid Eye Movement
NTS :	Nükleus Traktus Solitarius
NUCB2:	Nucleobindin 2
OCST :	Sınırlı Parametrel Cihazlar
OSAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PaCO₂:	Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PAO₂:	Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı
PAP:	Positive Airway Pressure

PET:	Pozitron emisyon tomografisi
PKA:	Protein Kinaz a
PLA:	Fosfolipaz a
POMC:	Pro-opiomelanocortin
pPVH :	Parvoselüler bölgedeki
PrPP:	Prolaktin Salgılatan Peptid
PSG:	Polisomnografi
PVN:	Paraventriküler Nukleuslar
RDİ :	Solunumsal Sıkıntı İndeksi (Respiratory Disturbance Index)
REM :	Rapid Eye Movement
RERA :	Respiratory Effort Related Arousal- Solunum Eforu İle İlişkili Arousal
REI:	Respiratory Event İndeks
SON:	Supraoptik nucleus
SPL:	Yumuşak damak kaldırıcıdır soft plate lift
TNF- α:	Tümör Nekrozis Faktör- α
TRH:	Tirotropin Salgılatıcı Hormon
TRD:	Dil tutucu araç (tongue retaining device)
VCAM-1:	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü - 1
VEGF:	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKi:	Vücut Kitle İndeksi
VLPO:	Ventrolateral Preoptik Çekirdek
Zİ:	Zona İnterca
WHO:	World Health Organization

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU (OSAS) HASTALARDA SERUM NESFATİN-1 DÜZEYİNİN OSAS ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

ÖZET

AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS); ‘uyku sırasında tekrarlayan tam veya parsiyel üst solunum yolu obstrüksiyonu ve oksijen satürasyonunda azalma ile seyreden bir sendrom’dur. Prevelansı %2.1-%7.5 arasında değişmektedir. Obezite OSAS için en önemli risk faktörüdür.

Nesfatin-1; hipotalamusun iştah kontrolünden sorumlu çekirdeklerinden salgılanan anoreksijenik, antiinflamatuvar, antihiperglisemik, nöroprotektif özellikte bir moleküldür. Nesfatin-1’in anoreksijenik ve antiinflamatuvar etkisi OSAS ile nesfatin-1 arasındaki ilişkinin araştırılması için merak uyandırmıştır.

Bu çalışmada; OSAS hastalarının serum nesfatin-1 düzeyi belirlenerek OSAS şiddeti ile serum nesfatin-1 düzeyinin ilişkisini incelemek, OSAS’ın risk faktörlerinden olan obezite ile serum nesfatin-1 düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Laboratuvarı’na OSAS semptomları ile başvurup PSG (polisomnografi) yapılan 80 kişi ile yapıldı. Hastalar PSG sonucuna göre; OSAS saptanmayan sağlıklı kontrol, hafif OSAS, orta OSAS ve ağır OSAS olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Her gruba 20 kişi dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Vakaların yaş, cinsiyet, VKİ (vücut kitle indeksi), bel/kalça oranları, boyun çevresi, lipid profilleri, glukoz değeri ve insülin rezistansı gibi dosyalarında bulunan laboratuvar sonuçları, ek hastalıkları ve PSG parametreleri kaydedildi. Vakaların Nesfatin-1 değeri elisa yöntemiyle çalışıldı.

BULGULAR

OSAS grupları ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, ek hastalıkları açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. OSAS grubu ve kontrol grubunun VKİ, bel/kalça oranı, bel çevresi ve boyun çevresi incelendiğinde; OSAS grubunda daha yüksek olmak üzere anlamlı farklılık saptandı. Medyan nesfatin-1 değeri kontrol grubunda 629,0 (2523,2) pg/ml, hafif OSAS grubunda 173,9 (38,2) pg/ml, orta OSAS grubunda 130,05 (29,01) pg/ml, ağır OSAS grubunda 133,5 (58,78) pg/ml saptandı. Serum nesfatin-1 düzeyi OSAS hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. Nesfatin-1 değerinin OSAS'ın şiddeti ile orantılı olarak azaldığı ve VKİ, bel çevresi, boyun çevresi ile de negatif korelasyon gösterdiği gözlemlendi.

SONUÇ

Bu çalışmada, OSAS hastalarında serum nesfatin-1 değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve ayrıca OSAS şiddeti arttıkça nesfatin-1 seviyelerinin de azaldığı görüldü. Ayrıca OSAS risk faktörlerinden obezite ile ilişkili olarak VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı ve boyun çevresi arttıkça nesfatin-1 seviyelerinin düştüğü izlendi. Sonuçlarımız, düşük serum nesfatin-1 değerinin OSAS'ın etyolojisinde rol oynuyor olabileceğini, OSAS hastalarında ve özellikle obez OSAS hastalarının tedavisinde önemli olabileceğini düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) , Nesfatin-1, Polisomnografi, Obezite, İnflamasyon

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM NESFATIN-1 LEVELS AND THE SEVERITY OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME (OSAS) IN PATIENTS WITH OSAS

ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIM

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), is a syndrome characterized by recurrent episodes of complete or partial airway obstruction and reduced oxygen saturation during sleep. Its prevalence is reported between 2.1%–7.5%. Obesity is an important risk factor for OSAS.

Nesfatin-1 is secreted by the appetite-controlling nuclei of the hypothalamus and has anorexigenic, anti-inflammatory, anti-hyperglycemic and neuroprotective properties. The anorexigenic and anti-inflammatory effects of nesfatin-1 have made the evaluation of its relationship with OSAS an interesting topic.

In this study, our aim was to determine nesfatin-1 levels in the serum of OSAS patients and to evaluate any relationships between nesfatin-1 level and OSAS severity. Additionally, any possible relationships between obesity and nesfatin-1 levels were also evaluated.

MATERIAL AND METHODS

This study was performed on 80 OSAS patients who applied to the University of Health Sciences, Ankara Research and Training Hospital, Department of Neurology and underwent polysomnography (PSG). Patients were divided into 4 groups according to their PSG results: Healthy control without OSAS, mild OSAS, moderate OSAS, and severe OSAS. Twenty patients were included in each group. The age, sex, BMI, waist-to-hip ratio, neck circumference, laboratory results from available medical files (such as lipid profiles, blood glucose values and insulin resistance status), comorbid conditions and PSG parameters of patients were recorded. The nesfatin-1 levels of patients were measured via commercially available ELISA kits.

FINDINGS

The OSAS and control groups were similar in terms of age, sex and comorbid diseases. The BMI, waist-to-hip ratio, waist circumference and neck circumference of the OSAS group was significantly higher than controls. Mean serum nesfatin-1 levels were 629,0 (2523,2) pg/ml in the control group, 173,9 (38,2) pg/ml in the mild OSAS group, 130,05 (29,01) pg/ml in the moderate OSAS group and 133,5 (58,78) pg/ml in the severe OSAS group. Serum nesfatin-1 levels were significantly lower among OSAS patients when compared to healthy controls. Nesfatin-1 level was found to decrease with higher OSAS severity. Nesfatin-1 levels were also negatively correlated with the BMI, waist circumference.

CONCLUSION

In the current study, nesfatin-1 levels were found to be significantly lower in patients with OSAS, and decreased with the increase in OSAS severity. Additionally, nesfatin-1 levels were found to decrease with the increases in the values of BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio and neck circumference. The results of our study suggest that nesfatin-1 may play a role in OSAS etiology and may be an important factor in the treatment of OSAS patients.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), nesfatin-1, polysomnography, obesity, inflammation

GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OSAS) uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (1). OSAS, genel popülasyonun %2.1 - %7.5 etkileyen yaygın bir rahatsızlıktır (2). OSAS'ın sebep olduğu gün içi aşırı uykuluk hali nedeniyle; davranışlarda bozulma, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar, otomobil kazalarında artış, depresyon, kognitif fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde bozulma görülmektedir (3,4). OSAS tanısını koyabilmek için semptomların yanı sıra laboratuvar bulgularından da destek alınmaktadır. OSAS tanısında kullanılan altın standart yöntem polisomnografi (PSG)'dir (5). Saatte gerçekleşen apne ve hipopne sayılarının toplamını ifade eden apne hipopne indeksi (AHI), PSG ile hesaplanır. American Academy of Sleep Medicine (AASM) kriterlerine göre OSAS; hafif (AHI: 5-15), orta (AHI 16-30) ve ağır (AHI>30) olmak üzere gruplandırılmaktadır (6).

Obstrüktif uyku apne sendromu hastalarının çoğunda aşırı kilo problemi mevcuttur. Hastaların tedavisinde ilk önce kilo verilmesi önerilmektedir. Fakat tedavide noninvaziv yöntemlerden en başarılı ve en uzun süreli tedavi seçeneği CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) tedavisidir. CPAP tedavisi uykuyu fizyolojik seviyeye getirerek hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır (7,8).

Nesfatin-1 ilk olarak 2006 yılında tanımlanmış; 82 aminoasitten oluşan anoreksijenik bir peptittir. 396 aminoasitli bir protein olan NUCB2'den (nukleobindin-2) prohormon konvertaz enzimi yardımı ile sentezlenir (9). Aşırı nesfatin-1 beyinde iştah kaybı yaratır, doyumluk hissi verir; vücut yağ ve kilosunda düşüşe yol açar. Eksikliği ise tam ters etkilere sebep olur (9). Bütün bunlar nesfatin-1'in obezitenin patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (9,10). Obezite hava yolu çevresinde yağ birikimine neden olarak ve kasların etkinliğini azaltarak üst hava yolu kapanma eğilimini artırmaktadır (11,12). Vücut ağırlığındaki %10 artış OSAS riskini 6 kat artırmaktadır (13). Ayrıca OSAS 'da gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle oluşan hipoksi, asfiksi, asidoz ve hiperkapninin lokal ve sistemik inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (14). Yapılan çalışmalar nesfatin-1 'in anoreksijenik etkisi yanında antiinflamatuvar

özelliği de olduğunu göstermektedir (15). Bu bilgilerin ışığında nesfatin-1'in OSAS mekanizması içerisinde yer aldığı hipotezi öne sürölmüştür (16-18)

Yapılan çalışmalarda OSAS hastalarında, OSAS şiddeti ile korele olarak nesfatin-1 düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir (16-18). Biz de çalışmamızda hafif, orta ve ağır OSAS hastalarının serum nesfatin-1 düzeyini kendi aralarında ve OSAS'ı saptanmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırdık.



GENEL BİLGİLER

UYKUNUN TANIMI VE BÖLÜMLERİ

Uyku, bilincin dış uyaranların bir kısmını veya tamamını algılamadığı, tepki gücünün zayıfladığı ve vücudumuzdaki pek çok organın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığı dinlenme durumudur.

Uykunun başlatılması ve sürdürülmesinde kortikal ve subkortikal birçok beyin bölgesi rol alır. İnsanlarda uyku-uyanıklık döngüsü Borberly'nin ikili süreç modeliyle açıklanmıştır (19,20). Buna göre uyku-uyanıklık döngüsü, döngüsel ve homeostatik etkenlerle ortaya çıkar. Döngüsel etkenler günün belirli vakitlerinde uykuya eğilimin daha fazla ya da daha az olmasını sağlamaktadır. Gece-gündüz değişiminin oluşturduğu 24 saatlik döngü hipotalamustaki suprakiazmatik nukleuslar aracılığıyla kontrol edilir. Uyanık olarak geçen zaman arttıkça homeostatik uyku dürtüsü de artmaktadır. Uyanıklık süresi arttıkça endojen uyku verici (somnojen) olarak bilinen adenosin, çeşitli sitokinler ve hormonların özellikle bazal ön beyinde eşik değerin üstüne çıkmasıyla homeostatik uyku gereksinimini artırdığı saptanmıştır (19,20).

Ön hipotalamustan gelen döngüsel girdiler ve endojen kimyasal uyaranlar aracılığıyla gelen homeostatik bilgi doğrultusunda hipotalamusta ventrolateral preoptik çekirdek uykuyu başlatır. Uyanıklığı lateral hipotalamustan gelen oreksinerjik, beyin sapından gelen kolinerjik, noradrenerjik, serotonerjik, posterior hipotalamustan gelen histaminerjik uyarılar sağlamakta, bunların azalması ise uykuyu başlatmaktadır. Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler ise uyku sırasındaki NREM-REM döngüsünü kontrol etmektedir (21).

Uyku belirli periyotlarla tekrarlayan REM (rapid eye movement) ve NREM (non rapid eye movement) olmak üzere 2 dönemden oluşur. Bu iki dönem esas olarak EEG (elektroensefalografi) ile belirlenen beynin elektriksel aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki değişikliklerle belirlenir. NREM dönemi de EEG aktivitesindeki değişikliklere göre Evre 1, 2, 3 olmak üzere 3 dönemden oluşur (22).

Uyku dönemleri ve sinir cevabındaki değişiklikler asetilkolin, norepinefrin, serotonin ve histaminin farklı salıverilmeleri ile yönlendirilir. Uyanıklık sırasında

tüm bu nöromodülatörler yüksek seviyede salınırken, REM sırasında seratonin ve norepinefrin salınması en aza iner ve tek başına asetilkolin baskın halde kalır. NREM sırasında ise tüm bu nöromodülatörler göreceli olarak daha düşük seviyede salınmaktadır (23).

Uykuya dalış NREM evre 1 uykusu ile başlar. Sırasıyla evre 2 ve 3 gerçekleşir ve uykusu giderek daha dinlendirici olur. Evre 1' den 3' e ilerleme 30-45 dakika sürer. İkinci bir 30-45 dakika süresince NREM uykusu evreleri bu kez ters yönde evre 3 ' ten 1' e doğru ilerler. Bu şekilde tamamlanan 90-110 dakika sonunda REM uykusuna geçiş olur. İlk REM uykusunun süresi 5-10 dakikadır. Uykusu evrelerinin bu döngüsü sabaha kadar 4-6 kez tekrarlanır. Ancak tüm detaylar her döngüde tamamen aynı değildir. Örnek verecek olursak NREM evre 3 özellikle toplam uykusu süresinin ilk yarısında gözlenir, sabaha doğru NREM uykularının süresi kısalırken REM uykularının süresi uzar. Bu nedenle uykumuzun en dinlendirici bölümünün ilk saatler olduğu kabul edilir. Genç erişkinlerde uykunun yaklaşık %20-25 'i REM, %75-80 'i NREM'dir. Bunların da yaklaşık %5'i NREM evre 1, %50-60'ı NREM evre 2, %15-20'si NREM evre 3 'tür (24).

NREM Dönemi

Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, NREM sırasında beyinde enerji metabolizmasında REM ve uyanıklığa göre yaygın bir azalma olduğunu göstermektedir (25).

NREM sırasında uyanıklığa göre pons, talamus, hipotalamus, kaudat çekirdek, lateral ve medial prefrontal bölgelerde, prefrontal ve parietal multimodal asosiyasyon kortekslerinde glukoz ve oksijen kullanımında azalma olduğu bulunmuş, bu azalmanın NREM'in başlangıcı ve derinleşmesinde etkili olduğu görülmüştür (26).

NREM uykusu tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %75-80'ini oluşturur ve dinlenmeyi sağlar. Metabolizmanın yavaşlamasıyla birlikte beyin ısısında düşme gözlenmektedir. Sempatik aktivitede azalma sonucu kan basıncı ve kalp ritmi azalır parasempatik aktivite artışı sonucu pupiller daralmaktadır. Evre 1 ve 2 yüzeysel veya hafif uykusu, Evre 3 ise derin veya yavaş dalga uykusu olarak adlandırılır. Evre 3 genel olarak büyüme ve hücre yenilenmesinde rol alırken, evre 1 ve 2'nin işlevi tam olarak bilinmemektedir

REM Dönemi

Uyanıklıkta olduğu gibi REM uykusunda da önbeyin, retiküler aktive edici sistem tarafından uyarılmakta, ancak uyanıklıktan farklı olarak noradrenerjik ve serotonerjik uyarılar azalırken, kolinerjik uyarılar baskın duruma gelmektedir (21).

REM uykusu sırasında beyin sapı, talamus, amigdala, hipotalamus, anterior singulat ve bazal ganglionlara olan kan akımı artar. Uyanıklıkla karşılaştırıldığında, REM döneminde limbik ve paralimbik bölgelerde etkinlik daha fazla iken dorsolateral prefrontal kortekste etkinlikte azalma saptanır (28).

REM uykusu tüm gece uykusunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur. REM döneminde EEG aktivitesi NREM Evre 1'deki EEG aktivitesine benzer. Tamamen kaybolmuş kas tonusuna rağmen EEG'nin uyanıklığa yakın bir döneme geri dönmüş olması nedeniyle, REM uykusu paradoksal uyku olarak da adlandırılır (27). Rüyaların %80'inin görüldüğü ve uykunun ikinci yarısında yoğunluğu daha fazla olan evredir. Hafıza ve öğrenme sürecinde etkili olduğu düşünülmektedir.

Ponsta, lateral genikulat nükleusta ve oksipital kortekste bazı nöronların aktiviteleri uyanıklıktakine göre daha aktiftir. Bu nöronların paroksizmal aktiviteleri REM döneminde fazık olarak ortaya çıkan hızlı göz küresi hareketleri ile kardiy-respiratuar düzensizliklerin oluş sebebidir. REM döneminde sadece göz küresi kasları, orta kulak ve diafragma kası atonik değildir. Pupiller en dar halindedir. Penisiste düzenli olarak ereksiyon olur (27).

UYKUDA SOLUNUM FİZYOLOJİSİ

Solunum işini üstlenen kaslar kalp kası gibi kendiliğinden uyarı üretemezler. İnspirasyon ve ekspirasyon işinin ritmik biçimde sürdürülmesi beyin sapının medulla oblongata'da yerleşmiş solunum merkezinden solunum kaslarına düzenli olarak sinirsel uyarı gitmesiyle mümkün olur. Uyanıklıkta ekstrasellüler sıvının koşullarının değişmesine uyumlu olarak solunum işlevinin değişmesi ve PO_2 , PCO_2 , ve H değerlerinin fizyolojik sınırdaki korunması için medulladaki solunum merkezi 3 ana kaynaktan bilgi alır

1-Periferik ve santral kemoreseptörler

2- Akciğer ve göğüs duvarında yerleşmiş mekanoreseptörler

3-Solunum üzerine etkili üst merkezler

Uykuya geçildiği zaman solunum üzerine istemli kontrol ortadan kalkar ve geri bildirim sadece kemoreseptörler ve mekanoreseptörler aracılığıyla olur. Vücut pozisyonunun değişmesiyle birlikte solunum mekaniğinde de belirgin değişiklikler görülür. Uyku süresince uyarıların çoğuna karşı solunum yanıtı da önemli değişimler gösterir. Uykuda meydana gelen solunum bozukluklarının çoğunluğu, uykuda solunum düzenlenmesi ile ilgili bozukluklardan kaynaklanır.

Solunum merkezine geri bildirimde bulunan en önemli merkezler; aort arkusunda ve karotis bifurkasyonunda yerleşmiş periferik kemoreseptörlerdir. Aort arkusunda bulunan kemoreseptörlerden gelen uyarılar nervus vagusla, karotis bifurkasyonunda yer alan glomus caroticum'dan kalkan uyarılar ise nervus glossofaringeusla beyin sapına taşınır. Kanda CO_2 artışının ya da O_2 azalmasının ventilasyonu artırdığı bilinmektedir. Ventilasyonu artırmak için CO_2 düzeyinde küçük bir artış yeterli olurken, O_2 düzeyinin belirgin düşmesi gerekir (28). Hipoksi nedeniyle periferik kemoreseptörlerin uyarılarak ventilasyonun artırılabilmesi için PaO_2 'nin normal değeri olan 100 mmHg düzeylerinden 60 mmHg altına inmesi gerekir. PCO_2 'de sadece birkaç mmHg yükselme ile ventilasyon artmaya başlar. Uykunun başlaması ile birlikte O_2 ve CO_2 kemosuvarlılığı azalır (29). Kemoreseptörlerin CO_2 duyarlılığı nedeniyle kanda CO_2 artışı beyin sapında solunum merkezinin uyarılmasına ve solunum kaslarına nöral deşarjın artmasına yol açar. Diğer yandan $PaCO_2$ düzeyi genellikle belli bir düzeyin altına düştüğünde solunum merkezinde CO_2 'ye bağlı uyarı ortadan kalkar. Apne eşiği olarak bilinen bu kritik $PaCO_2$ düzeyi genellikle CO_2 ayar noktasının 2-6 mmHg altındadır. Uyanıklıktan uykuya geçişle birlikte CO_2 ayar noktası 40 mmHg 'dan 45 mmHg düzeyine geçiş gösterir. Uyku ile birlikte $PaCO_2$ düzeyleri uyanıklığa kıyasla 3-8 mmHg artar. Uyku apnesi görülen hastalarda anormal solunum olayı nedeniyle uyanma reaksiyonları ve bunu takiben yeniden uykuya dalma görülür. Bu uyuma-uyanma döngüsü, aynı zamanda CO_2 ayar noktasının 40-45 mm Hg arasında değişmesine yol açar.

Uyku süresince hipoksiye karşı ventilasyon yanıtı azalır. Bu azalma NREM uykuda cinsiyete bağlı değişiklikler gösterir. Erkeklerde NREM uyku süresince hipoksik ventilatuvar yanıt uyanıklıktan daha düşüktür (29). Kadınlarda uyanıklıkta

ve NREM uykuda hipoksiye karşı ventilasyon yanıtı benzerdir. REM uykusu süresince hipoksiye karşı ventilasyon yanıtı her iki cinste de azalmıştır ve hem uyanıklıktan hem de NREM uykudan daha düşüktür (29).

Uyku süresince hiperkapnik ventilasyon yanıtı azalır. REM uykusu süresince bu yanıt daha da düşmekte ve hem uyanıklık hem de NREM uykudan daha düşük değerlere ulaşmaktadır. Uykuda hiperkapnik ventilasyon yanıtının azalmasının bir sonucu olarak da PaCO_2 ortalama 3-7 mmHg yükselir.

Solunum merkezine gelen son bilgi kaynağı da akciğer ve göğüs duvarında yerleşmiş mekanoreseptörlerdir. Bu reseptörler akciğerlerin gerilmesi, irritasyon, kan damarlarının konjesyonu gibi uyarılara yanıt verir. Bu reseptörlerden kalkan uyarılar vagus siniriyle medullaya taşınır. Genellikle inspirasyon süresinin kısalması, hızlı ve yüzeysel bir solunum ile soluk hacminin azalmasına yol açar. Uyku süresince inhale edilen iritanlara karşı öksürük yanıtı baskılanır. Bu baskılanma hem REM hem de NREM uykuda benzerdir (30).

UYKU İLE İLGİLİ GENEL TANIMLAR

Uyku sırasında aynı anda toplanan çoklu fizyolojik sinyallerin kaydedilmesi, analizi ve yorumlanması işlemine polisomnografi (PSG) denir. PSG ile uyku ve uyku bozuklukları hakkında çok değerli bilgiler elde edilebilir. PSG sırasında elektroensefalografi (EEG) ile beyin dalgalarının, elektrookülografi (EOG) ile göz hareketlerinin ve elektromiyografi (EMG) ile kas tonusunun kaydı yapılarak uyku evreleri ayırt edilebilir.

Uyku Süresi: Yatakta kalınan zaman boyunca uyanıklıkların tümü çıkarıldıktan sonra kalan net uyuma süresidir. Yetişkinlerin %80'inin uyku süresi ortalama 6-10 saattir.

Uyku Etkinliği: Uyku süresinin yatakta kalınan süreye oranıdır.

Uyku Latansı: Uyumak için yatağa yatılması ile uykunun başlaması arasında geçen süredir ve normalde 10 ile 30 dakika arasında olmalıdır.

REM Latansı: Uykuya daldıktan sonra ilk REM dönemi ortaya çıkana kadar geçen süre olup yaklaşık 90 dakikadır.

Apne: En az 10 saniye süre ile termal sensör tepe sinyalinde bazale göre %90 veya

daha fazla azalma olmasıdır. Obstrüktif, santral, mikst olarak üçe ayrılır.

Obstrüktif Apne: Uyku sırasında solunum çabasının sürmesine rağmen (abdominal ve torasik solunumun sürmesi), ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

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

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabası başlamasına karşın sürmesi durumudur.

Hipopne: En az 10 saniye süreyle nazal basınç amplitüdünde bazale göre %30 veya daha fazla azalma ile birlikte solunumsal olayın öncesine göre oksijen saturasyonunda $\geq 4\%$ düşme olması ve olayın en az %90'lık kısmının hipopnede kabul edilen amplitüd azalma ölçütlerini karşılamasıdır.

Arousal: Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Arousal apne ve hipopneyi sonlandırır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayılarının uyku süresine bölünmesi sonucu elde edilen değerdir.

RERA(respiratory effort-related arousal(solunum çabası ilişkili arousal)): En az 10 saniye süren solunum çabasında artış veya nazal akım sinyalinde düzleşme olması, bu durumun apne ve hipopne kriterlerine uymaması ve arousal ile sonlanmasıdır.

Desatürasyon İndeksi: Saatteki oksijen desatürasyon sayısıdır.

Minimal Oksijen Satürasyonu: Gece boyunca gözlenen en düşük oksijen satürasyonudur.

Solunum Bozukluğu İndeksi (respiratory disturbance index (RDI)): Uyku saati başına düşen toplam apne, hipopne ve RERA sayılarının uyku süresine bölünmesi ile ortaya çıkan değerdir.

Hipoventilasyon: Kişinin uyanırken ve supinde bakılan PaCO_2 değerinde uykuda $\geq 10\text{mmHg}$ artış olması, uykuda PaCO_2 değerinin 45mmHg saptanması veya uyanıklığa göre uygunsuz artış olmasıdır .

Uyku Histogramı (Hipnogram): Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı olarak isimlendirilir ve uyku histogramı (hipnogram) olarak gösterilir.

Uyku İlişkili Hipoksemi: Total uyku süresinin %30'undan fazlasında %90'ın altında bir saturasyon olması; ya da saturasyonun en az bir kez %85'e inmesi şartıyla

ve en az 5 dk süreyle %90'ın altına düşmesi

Uyku İlişkili Hipoventilasyon: Uyku sırasında PaCO_2 'nin en az 10 dakika süreyle 55 mm Hg'nin üzerine çıkması veya uyku sırasında PaCO_2 'nin en az 10 dakika süreyle 50 mmHg'nin üzerinde olmak koşuluyla uyanıklıkta supin pozisyonundakine göre 10 mmHg veya daha çok artması

Solunumsal Arousal İndeksi: Apne, hipopne ve RERA'ların yol açtığı arousalların uyku saati başına düşen sayısı

Oksijen Desaturasyonu: Arteriyel oksijen saturasyonunun %90'ın altına düşmesidir.

UYKUyla İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeydeki değişikliklerle ortaya çıkan, morbidite ve mortalitenin artmasına yol açan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları denmektedir (31). Üst hava yolu darlığı ve solunum kontrolünün nöral disfonksiyonu uykuda solunum bozukluğunun iki temel mekanizmasıdır. Obstrüktif uyku apne sendromuna (OSAS); üst hava yolunun tıkanması neden olurken santral uyku apne sendromuna; santral sinir sisteminden solunum kaslarına giden uyarının azalması neden olur (32).

AASM (American Academy Of Sleep Medicine) tarafından uykuda solunum bozukluklarının sınıflandırılması "The International Classification of Sleep Disorders-3 (ICSD-3)" ile yeniden düzenlenmiştir (Tablo-1) (33)

Tablo 1. Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)

UYKU BOZUKLUKLARI ULUSLARARASI SINIFLAMASI (ICSD-3)
İnsomni
Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
Hipersomnolans santral bozuklukları
Sirkadiyen ritm uyku- uyanıklık bozuklukları
Parasomniler
Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
Diğer uyku bozukluğu

ICSD = International Classification of Sleep Disorder

Tablo 2.Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)

UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI
Obstruktif uyku apne bozuklukları - Erişkin obstruktif uyku apnesi - Pediyatrik obstruktif uyku apnesi
Santral uyku apne sendromları - Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte santral uyku apne - Cheyne-Stokes solunumu ile birlikte olmayan medikal bozukluğa bağlı santral apne - Yüksek irtifa peryodik solunumuna bağlı santral uyku apne - İlaç veya maddeye bağlı santral uyku apne - Primer santral uyku apne - İnfanın primer santral uyku apnesi - Prematürenin primer santral uyku apnesi - Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne (kompleks uyku apne)
Uyku ile ilişkili hipoventilasyon bozuklukları - Obezite hipoventilasyon sendromu - Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu - Hipotalamik disfonksiyona bağlı geç başlangıçlı santral hipoventilasyon - İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon - İlaç veya maddeye bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon - Medikal bozukluğa bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon
Uyku ile ilişkili hipoksemi bozukluğu - Uyku ile ilişkili hipoksemi
İzole semptomlar ve normal varyantlar - Horlama Katatreni

OSAS TANI KRİTERLERİ

ASDA (American Sleep Disorders Association) OSAS'ı “uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstruksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom” olarak tanımlamıştır (34).

OSAS Tanı Kriterleri

Tablo 3. ICSD-3'e Göre OSAS Tanı Kriterleri

A+B kriterleri veya C bulunmalıdır.	
A.	Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması
1.	Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2.	Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3.	Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4.	Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
B.	Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA (respiratory effort related arousal- solunum eforu ile ilişkili arousal) saptanması
C.	Semptomlara bakılmaksızın PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA (respiratory effort related arousal- solunum eforu ile ilişkili arousal) saptanması tanı için yeterlidir.

OCST'de sıklıkla EEG olmadığından total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca apne-hipopne indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event indeks- REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM 'nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz.

Tablo 4. AHİ'ne göre OSAS sınıflaması (34)

AHİ <5	NORMAL
AHİ 5-15	HAFİF OSAS
AHİ 16-30	ORTA OSAS
AHİ > 30	AĞIR OSAS

OSAS EPİDEMİYOLOJİSİ

Obstrüktif uyku apne sendromu için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak AHİ $\geq$ 5 alındığında OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 bildirilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuarda

uyku solunum çalışması ile OSAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (35). Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OSAS prevalansı erkeklerde %3.1-%7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında değişmektedir (2).

Wisconsin kohortundaki 282 kişinin 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde AHİ ortalaması 2.6'dan 5.2'ye çıkmıştır (36). Artış cinsiyetle ilişkisiz, yaş, habitüel horlama ve obezite ile ilişkili bulunmuştur. Cleveland'daki benzer bir kohort çalışmasında başlangıçta AHİ 5'in altında olan 232 kişinin 5 yıllık izleminde ortalama AHİ 2.0'den 6.2'ye çıkmıştır. AHİ artışının; santral obezite, kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile ilişkisi gösterilmiştir (37). Aynı çalışmada AHİ ilk izlemde 5'in altındayken ikinci izlemde 15 veya üstüne çıkma insidansı %7.5/5 yıl olarak hesaplanmıştır (37). Uyku ve Kalp Sağlığı Araştırması (The Sleep Heart Health Study) içinde solunum bozukluğu 5 yılda ortalama $\pm$ SD olarak erkeklerde 3.4 ± 12.4 , kadınlarda 2.2 ± 9.0 artmıştır (38). İlk polisomnografide AHİ 5'in altında olanlar içinde ikinci polisomnografide AHİ 15'in üstüne çıkma insidansı erkeklerde %11.1/5 yıl, kadınlarda %4.9/5 yıl; ilk polisomnografide AHİ 15'in üstünde olanlar içinde ikinci polisomnografide AHİ 5'in altına inme insidansı erkeklerde %7/5 yıl, kadınlarda %8/5 yıl bulunmuştur (38). Her iki cinsiyette de kilo artışı ile solunum bozukluğu indeksi artışı, kilo azalmasıyla görülen solunum bozukluğu indeksi azalmasından fazla olmuştur (38).

Orta yaşlarda erkeklerde OSAS sıklığı kadınlardan fazladır. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yükselen erkek/kadın OSAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1- 3/1 oranına gerilemektedir (39).

OSAS FİZYOPATOLOJİSİ

OSAS tanımlandığı ilk yıllarda anatomik nedenlerle ortaya çıktığı düşünülse de günümüzde santral ve periferik olmak üzere karmaşık bir süreç sonrası olduğu düşünülmektedir. OSAS kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir (40,41). OSAS fizyopatolojisi **birleşik teori** ile açıklanmaktadır. Birleşik teorinin iki ana çıkış noktası vardır;

- Kollabe olmaya eğilimli farenks: Mekanik, anatomik veya nöromusküler

nedenlere bağılı olarak kollabe olmaya eğilimli farengeal lümen

- Solunum merkezi motor out-put'un azalması: MSS' deki üst solunum yolu dilatör kaslarını kontrol eden motor nöronların uyarılmasında azalma sonucu, uyku sırasında üst solunum yolu dilatatör kas aktivitesinin azalmasıdır.

Üst hava yolunu nazofarenks, retroplatal ve retroglosal olarak ele aldığımızda en üst bölümde yer alan nazofarenksin çevresi kafa tabanı kemikleri ve nazal septum ile desteklenmektedir ve üst hava yolu direncinin ağırlıklı kısmı burdadır. Erken yaşlarda adenoidlerin büyümesi bu alanın daraltır ve bu daralma sabit olup uyku ve uyanıklıkta değişmemektedir (41,42).

Retropalatal bölge sert damak ile yumuşak damağın alt sınırı arasındadır. Arka duvar dışında sert desteği yoktur. Sırt üstü yatışta, uyku sırasındaki hipotonide en çok daralan alandır.

Retroglosal alan yumuşak damağın alt sınırından epiglotun tabanına kadar uzanan alandır. Bu alanın ön duvarında dil yer alır, hyoid kemik ve mandibula sert doku olarak bu alanı indirek destekler. Hyoid kemiğin mandibula ile eklemi olmaması ve mandibula ile retroglosal alan arasındaki yumuşak doku yoğunluğu bu alanın uykuda daralabilirliğini arttırmaktadır (41).

Anatomik olarak retropalatal ve retroglosal alanlar daralmaya çok daha fazla eğilimlidirler. Ancak üst solunum yolunun hemen her düzeyinde daralma olabilmektedir.

Görüntüleme teknikleri ile uyku apnelilerin diğer olgulardan farkları gösterilmiştir. OSAS'lı olguların üst hava yolları normal olgulardan dardır. Üst hava yolunu çevreleyen dokularda yağ oranı OSAS'lılarda fazladır. Yağın fazlalığı bir yandan alanı daraltırken diğer yandan dilatör kasların etkisini zayıflatır. Beden kitle indeksleri aynı olan olguların OSAS tanılı olanlarında yağ oranının üst hava yolu çevresinde fazla olduğu radyolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu olgularda ense cilt altı yağ dokusu da kalındır. Geniş katılımlı çalışmalarda boyun çevresi ile OSAS arasında ilişki gösterilmiştir (43,44).

OSAS'lı olgularda dil ve yumuşak damak hacimlerinin daha büyük olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. OSAS olmayan ancak basit horlama tanısı almış olgularda da benzer değişiklikler gösterilmiştir. Üst hava yolunun çapının ötesinde uzunluğu da önemli bir etkidir. Retropalatal ve retroglosal bölgenin uzun olması

kapanabilirlik eğilimini arttırmaktadır. Üst havayolu kesitinin şeklinin de önemli olduğu gösterilmiştir. OSAS'lı olguda ön-arka mesafe değişmezken lateral mesafe daralmıştır.

Üst hava yolu mukozasında ödem artışı, hem alanı daraltmakta hem de kasılma yeteneği olmayan doku miktarını artırmaktadır. Yatışla beraber alt ekstremitedeki statik sıvı yukarı hareket eder. Sigara ve horlamanın da etkisiyle üst hava yolunda ödem meydana gelmektedir. Bu sebeple yatar pozisyon, sigara ve horlamanın yarattığı travma apneye zemin hazırlamaktadır.

Uykuda pozisyon ve hipotoniye bağlı olarak solunum hacimleri azalmakta, üst hava yolu direnci artmaktadır. Normal olguda bu ekspiryum sonu hacmi artırır hava yolu daralma eğilimi azalır. Uyku apnelide ise daralmayı artırıcı etki olur.

Artmış yüzey geriliminin alveolleri kapatabileceğinden dolayı yüzey gerilimini azaltan surfaktanın solunumdaki yeri çok önemlidir. Obstrüktif uyku apne olgularında üst hava yolu mukozasının yüzeyel geriliminin arttığı ve hava yolunun kapanma eğiliminde olduğu bilinmektedir. Buraya yüzey gerilimini azaltacak sıvılar verildiğinde kapanma eğilimi azalmaktadır (43,45).

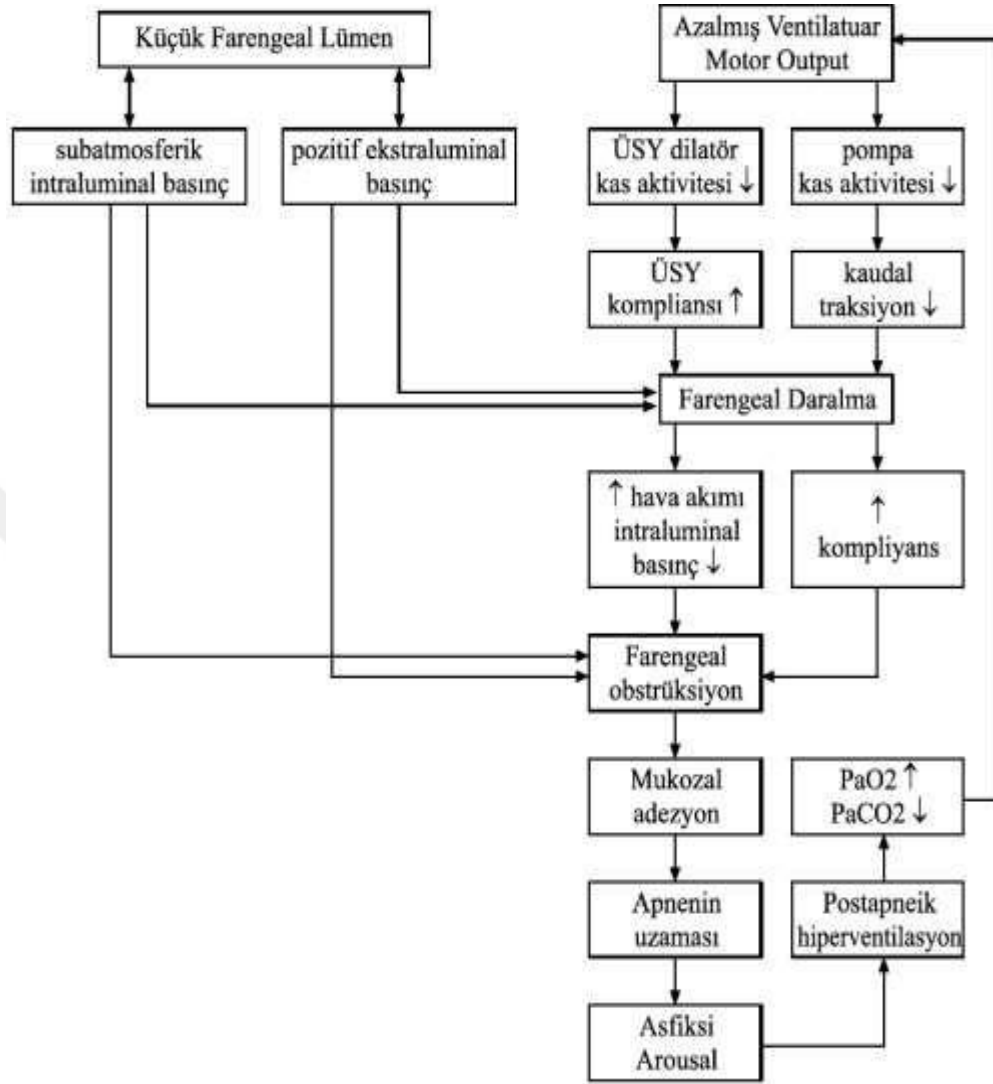
Santral ventilatuvar uyarıda azalma, üst solunum yolu dilatör kasları üzerine nöral uyarıda azalmaya ve sonuçta farinks kaslarında tonus kaybına neden olur. Faringeal obstrüksiyon faringeal kompliansta ve hava akımında artışa neden olur ve bu olay "**Venturi Prensibi**" olarak adlandırılmaktadır. Gelişen obstrüksiyon sonucunda hızlanan hava; havayolu duvarına çarparak daha fazla negatif basınç oluşturur. Bu negatif basınç, havayolunu açık tutmaya çalışan basıncın üzerine çıkınca havayolunda kollaps gelişir ve apne oluşur; bu teori "**Bernoulli İlkesi**" olarak adlandırılır.

İnspiryumla birlikte toraksın hava ile dolmaya başlaması, toraksın aşağıdan yukarıya etki yaparak servikal kasları kasıp üst hava yolunu açık tutmasını sağlar. Kaudal traksiyon denilen bu mekanizma solunumun devamını sağlarken bu süreçteki aksama üst hava yolunu kapayıcı etki yapar. Solunum kaslarına gelen uyarıdaki azalma kaudal traksiyonu azaltan en önde gelen etkidir.

Statik olarak var olan durumların soluk alırken, özellikle yatar durumda soluk alırken solunuma etkileri farklıdır. Soluk alırken üst hava yolu çapı çok değişmez. Dilatör kaslar ile inspirasyonun yarattığı negatif basınç arasında denge

vardır. Ekspiryumun ilk başlarında dilatör kaslar gevşer ancak bu gevşeme artan intraluminal basınç nedeni ile daralmaya neden olmaz. Ekspiryum sonunda dilatör kaslar gevşekken intraluminal basınç düşmeye başlar, hava yolu daralır. Ekspiryum sonu apne için en uygun zamandır. Aktarılan anatomik durum ve nöral uyarılar üst havayolunun açıklığını belirler. Üst hava yolunun kas tonüsü, hava yolundaki kemik kırık yapılar, hava yolunun duvar yapısı ve pozitif havayolu basıncı hava yolunu açık tutmaya çalışır. Yumuşak dokunun yer çekimine yenik düşmesi, yüzeysel adhezif güçler ve negatif basınç hava yolunu daraltmaya çalışan kuvvetlerdir. Üst solunum yolu kaslarındaki NREM uykuda azalan dilatör kas aktivitesi REM’de özellikle solunum olaylarının sık ve uzun olduğu fazda REM de daha da derinleşir.

Üst hava yolundaki bir çok kas arasında üzerinde en çok araştırılan kas genioglossustur. Genioglossus kasında solunum sırasında üç farklı nöromusküler aktivite gösterilmiştir. İlki hava yolunda negatif basınç olduğunda laringeal mekanoreseptörlerin uyarıldığı ve bunun genioglossus kasını aktive ettiği durumudur. Bu kas soluk alma başladığında üst hava yolunu açık tutmaya başlar. İkinci aktivite; medulladaki nöronlarca kontrol edilen, genioglossus aktive olduğunda diyafragmadaki nöromusküler uyarının artması ile sonlanan aktivitedir. Kasılan diyafragma toraks içi basıncı dolayısıyla intraluminal basıncı daha da negatifleştirir. Solunumla ilgili tüm kaslar ve solunum merkezi arasında bu iki yönlü çalışan döngülerde bir bozulmanın apneye yol açtığı düşünülmektedir. Genioglossusun yer aldığı 3. mekanizma serotoninerjik ve noradrenerjik arousal yanıtlarıdır. Artan negatif intraluminal basınç, medulla solunum merkezi uyarıları ve serotonin raphe hücreleri uyarıları ile genioglossus kasılması arousalla üst solunum yolu açılmasını sağlar (46, 47). Şekil 1.’de OSAS oluşumunun fizyopatolojik mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması (48)

OSAS ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

OSAS'ın etyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 5. ' de gösterilmiştir.

Tablo 5. OSAS Etiyolojisinde Rol Oynayan Faktörler (48)

Genel Faktörler	Cinsiyet Yaş Obezite Horlama İlaçlar Genetik
Anatomik Faktörler	Spesifik anatomik lezyonlar Boyun çapı Baş ve boyun pozisyonu Nazal obstrüksiyon
Mekanik Faktörler	Havayolu çapı ve şekli Supin pozisyonu Üst solunum yolu rezistansı Üst solunum yolu kompliyansı Intraluminal basınç Torasik kaudal traksiyon Mukozal adheziv etkiler Vasküler faktörler
Nöromusküler Faktörler	Üst solunum yolu dilatör kasları Dilatör kas/diyafagma ilişkisi Üst solunum yolu refleksleri
Santral Faktörler	Hipokapnik apneik eşik Periyodik solunum Arousal Sitokinler

1-Genel Faktörler

1-Cinsiyet: Erkek cinsiyet; OSAS için bir risk faktörüdür. Erkeklerin, kadınlara göre OSAS açısından 2-3 kat daha yüksek risk altında oldukları çalışmalarla gösterilmiştir (49). Üst solunum yolunda faringeal ve supraglottik hava yolu rezistansı erkeklerde daha yüksektir. Bu da erkeklerde OSAS riskini artırır. Erkeklerdeki bu rezistans artışı, androjenlerin etkisi ile yağ dağılımının santral tipte olmasına, androjenlerin stimüle edici etkisine ya da kadın cinsiyet hormonlarının koruyucu etkisine bağlı olabilir (50, 51). Progesteron düzeyinin yüksek olduğu luteal fazda; üst hava yolunda dilatör kas aktivitesinin yüksek olduğu bilinmektedir. Postmenapozal dönemde OSAS prevalansının kadınlarda progesteron hormonunun azalmasına bağlı olarak arttığı gösterilmiştir (52). Hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (49).

Cinsiyete bağlı farklılık ayrıca kadınların apne, horlama, boğulurcasına

uyanma gibi OSAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az başvurmaları ve doktorların OSAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az düşünmelerinden kaynaklanabilir.

Gebelik döneminde horlama artışı bildirilmiş ancak PSG çalışmalarında OSAS artışı saptanmamıştır. Horlayan gebelerde horlaması olmayan gebelere göre artmış üst hava yolu direnci tespit edilmiştir.

2-Yaş: OSAS sıklığı yaşla birlikte artmakta, 65 yaşından sonra bir plato çizmektedir. Yaşlılıkta (>65 yaş), orta yaşlı (35-64 yaş) kadın ve erkeklere göre 2-3 kat sık görülmektedir (53). Yaşla beraber olan bu artışın nedeni tam olarak bilinmemekle beraber; yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyonun kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı düşünülmektedir (54).

3-Obezite: OSAS için bilinen en sık risk faktörü obezitedir(55).VKİ arttıkça OSAS sıklığının arttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (56). Özellikle üst vücut obezitesi olanlar ve $VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan morbid obezlerde bu risk çok daha fazladır. Obez OSAS'lı hastalarda boyun çevresinde aşırı yağ dokusu birikimi, normalden uzun yumuşak damak ve geniş uvula nedeni ile havayolunda daralma mevcuttur (57). Boyun çevresi OSAS için önemli bir risk faktörü oluşturmaktadır. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm'den fazla olan boyun çevresi riski daha da arttırmaktadır (58). Boyun çevresi ölçümü üst solunum yolundaki yumuşak doku ve yağ dokusunu göstermektedir. Yağ dokusu daha çok lateral faringeal duvar ve lateral faringeal yağ yastıkçıklarında birikmektedir (59). Ferguson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OSAS'lı hastaların şişman olanlarında üst solunum yolu kesitsel çapının azaldığı, şişman olmayanlarda kraniyofasiyal anormalliğin olduğu, ara grupta ise hem kraniyofasiyal anormallik hem de üst solunum yolu kesitsel yüzeyin azaldığı bildirilmiştir (60).

4-Sigara: Sigara-OSAS ilişkisi net olarak bilinmemekle beraber nikotinin faringeal hava yollarında inflamasyon ve konjesyona yol açıp horlama ve OSAS eğilimini arttırdığı düşünülmektedir (61). Ayrıca sigara içen bireylerin OSAS'a yatkınlığının, sigara içmeyenlere göre üç kat yüksek olduğu yapılan epidemiyolojik bir çalışmada kanıtlanmıştır (62).

5-Alkol ve Sedatif/Hipnotik İlaç Kullanımı: Alkol ve sedatif/hipnotik ilaçlar; hipoglossal sinirde iletimi azaltarak üst solunum yolunun nöromusküler aktivitesini azaltır ve arousal eşiğini arttırırlar; böylece OSAS için zemin oluşturlar veya varolan OSAS'ın ağırlaşmasına neden olurlar (63). Kronik alkol kullanımının OSAS üzerindeki etkisi henüz aydınlatılamamıştır (64).

6-Genetik: OSAS'da rastlanılan konjenital hastalıklar nedeniyle genetik faktörlerin önemi üzerinde durulmaktadır (65). OSAS insidansının bazı ailelerde ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu dikkat çekmiştir (66). Ailevi olarak obeziteye yatkınlık, kısa mandibula ve maksillanın görüldüğü kraniofasial problemler, üst solunum yolu yumuşak doku hacim değişiklikleri ve uyku sırasında solunumsal kontrol/yanıt gibi pek çok OSAS ilişkili faktörün ortak bir genetik kökene bağlı olduğu düşünülmektedir (67). Ayrıca Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTRA2a) rs9526240 polimorfizminin OSAS ile ilişkili olduğu saptanmıştır (68).

Ülkemizde 2003'te İstanbul'da yapılan bir çalışmada OSAS'lı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin, sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur (69). Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta(Down sendromu, Fragile X, Prader-Willi sendromu)uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü bilinmektedir.

2-Anatomik Faktörler

1-Spesifik Anatomik Lezyonlar: Üst havayolu genişliğini azaltan tüm etkenler OSAS oluşumuna ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmaktadır. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler (koanal atrezi, mikrognatı) ,akromegali bu faktörler arasındadır.

2-Boyun Çapı: Artmış boyun çapı OSAS için çok önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir. Üst solunum yolu görüntüleme yöntemleri ile OSAS'da üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ hacminin normale göre arttığı saptanmıştır. Bu da OSAS patogenezinde boyunda yağ birikiminin önemini göstermektedir (70).

3-Baş ve Boyun Pozisyonu: Özellikle obezlerde boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırmaktadır. Sefalometrik çalışmalarla başın çeşitli

pozisyonlarının retroglossal alanı ve hyoid pozisyonu etkilediği gösterilmiştir. Başın fleksiyonu kollaps eğilimini artırmaktadır. Bu pozisyonların etkisi genel vücut pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır. Ağız açıklığı da farenksin ventral yüzündeki dilatör kasların dorsale doğru hareket etmesine neden olarak bu kasların kasılmasına ve etkinliklerinin artmasına yol açmaktadır.

4-Nazal Obstrüksiyon: OSAS'lı hastalarda nazal rezistans artmaktadır. Bu artış ağız solunumun tercih edilmesine neden olarak nazal pulmoner refleksi tetiklemekte, periferik pulmoner rezistans artmakta ve alveoler hipoventilasyon meydana gelmektedir (71,72).

3-Mekanik Faktörler

1-Havayolu Çapı ve Şekli: Farengeal havayolunun en dar yeri olan retropalatal bölge, OSAS'lı hastalarda görülen obstrüksiyonun esas yeri olarak bilinmektedir. Normal bireylerde bu bölgenin lateral çapı daha genişken OSAS'lı hastalarda antero-posterior çap daha geniştir ve bu durumun apnelerin oluşmasına neden olduğu düşünülmektedir.

2-Yatış Pozisyonu: Gerek normal bireylerde gerekse OSAS'lı hastalarda yatar pozisyonda üst solunum yolu kesitinde yer çekimini etkisiyle azalma olmaktadır.

3-Üst Solunum Yolu Rezistansı: Normal bireylerde de uykuya geçişte üst solunum yolu rezistansı 2-3 kat artmaktadır. Bu durum özellikle nazal konjesyonun artışına ve üst solunum yolu dilatör kas aktivitesindeki azalmaya bağlıdır.

4-Üst Solunum Yolu Kompliyansı: Nazal girişten epiglota kadar olan üst solunum yolu kemik destek dokudan mahrumdur. Bu nedenle farengeal kas tonusu, havayolu mukoza ödemi, vasküler konjesyon, mukozal adeziv etkiler gibi nedenlerle kapanabilmektedir (71,72).

4-Nöromüsküler Faktörler

1-Üst Solunum Yolu Dilatör Kasları: Üst solunum yolu; kemik yapıdan yoksun olması nedeniyle genioglossus kası başta olmak üzere birçok kasın dilatör aktivitesi sayesinde açık kalmaktadır. Bu kasların anatomik bozukluğu veya yeterince görev yapamaması durumunda üst solunum yolu kapanmaktadır (71,72).

2-Dilatör Kas/Diyafram İlişkisi: Normalde üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi diyaframdan önce başlamakta, böylece diyaframın üst solunum yolu kollabe edici etkisi önlenmektedir. Uykuda ise üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi azalırken

diyafram kas aktivitesinde değişiklik olmamaktadır.

3-Üst Solunum Yolu Refleksleri: Üst solunum yolu basınç ve akıma duyarlı refleksler nazal ve faringeal mukozadadır. Bu refleksler inspiratuvar kas aktivitesini artırmak için çalışmaktadır. OSAS'lı hastalarda bu refleksler bozulmuştur.

5-Santral Faktörler

1-Hipokapnik Apneik Eşik: Normalde uyku sırasında solunumun otonomik olarak verdiği cevaplarda azalma olmaktadır. Hipoksemi sonucu durumu düzeltmek için organizma hiperventilasyon ile cevap vermekte ve bu da hipokapniye neden olmaktadır. Uyanırken pCO_2 20 mmHg'ye kadar düşse bile apne görülmezken, uykuda bu eşik daha yukarılara çıkmakta ve 38 mmHg basınçta dahi apne gelişebilmektedir.

2-Periyodik Solunum: Uykuda meydana gelen hipoksemi ve hiperkapniye cevap olarak organizma hiperventilasyon yapmaktadır. Bu durum organizmanın korunma mekanizmasıdır.

3-Arousal: Arousal organizmanın bir korunma mekanizmasıdır, çünkü apnenin sonlandırılmasında arousal gelişimi önemli rol oynamaktadır.

OSAS TANISI

OSAS ve diğer uyku ilişkili solunum bozukluklarının doğru tanısı, bu hastalıkların etkili tedavisini sağlama ve prognozu iyileştirmede ilk şarttır. PSG, OSAS tanısında altın standart olmakla birlikte, diğer tanı yöntemleri de akılda tutulmalıdır.

OSAS tanısı için tanı yöntemlerini 5 ana başlık altında toplayabiliriz

- Klinik tanı
- Radyolojik tanı
- Endoskopik tanı
- Yardımcı tanı yöntemleri
- PSG

1-Klinik Tanı

1-Öykü

OSAS'ın en sık rastlanılan semptomları horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur. OSAS semptomları Tablo 6.'da gösterilmiştir.

Tablo 6. OSAS Semptomları

Major Semptomlar	Kardiyopulmoner Semptomlar
Horlama Tanıklı Apne Gündüz aşırı uykululuk hali	Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı Nokturnal aritmiler
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Diğer Semptomlar
Uyanınca baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, empotans İşitme kaybı Gastroözefageal reflü

Horlama: Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesi nedeniyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşimin yaptığı sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin ve 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir (73).

Tanıklı apne: Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli sebep; hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda nokturnal astım, KOAH ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir (74).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Gündüz aşırı uykulu olma hali (hipersomnolans), uyuma süresinden bağımsız olarak dinlenmemiş uyanma ve günlük işlevlerini bozan gün içi aşırı uyku halinin sık olması ile tanımlanmaktadır. Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousal'lar sonucu gelişen uyku

bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Oluşan aşırı uyku hali kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması görülür (75). GAUH toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş kazası ve trafik kazalarına neden olabilir (76). Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir. GAUH solunumsal uyku hastalıklarında sık görülmekle birlikte; insomni, narkolepsi, yetersiz uyku, idiopatik hipersomni, vardiya çalışması, hipnotik ve sedatif ilaç kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi başka durumlarda da görülebilir (77).GAUH subjektif bir test olan Epworth Uykululuk Ölçeği veya objektif testler olan MWT(Maintenance of Wakefulness Test-Uyanıklığın korunması testi) ve MSLT(multiple sleep latency test- Multipl uyku latansı testi)ile kolaylıkla tespit edilir. OSAS'lı olgularda GAUH sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptomdur (78).

Epworth Uykululuk Test'inde, toplam sekiz durum tarif edilir ve bu sekiz durumun her birinde hastadan uyuma olasılığını derecelendirmesi istenir (Tablo 7.). Her bir durum için alınabilecek en yüksek puan 3'tür. Hastaların buradaki 8 soruya 1' den 3' e kadar puan vermeleri istenir. 10 puanın üstü patolojik uykululuk varlığını gösterir (79).

Tablo 7. Epworth Uykululuk Ölçeği

DURUM	PUAN
Otururken ve okurken	
Tiyatro ve toplantı gibi yerlerde	
Sohbet esnasında	
Öğle yemeğinden sonra	
Televizyon izlerken	
Öğleden sonra istirahat halinde	
Bir saati aşmayan yolculukta	
Araba kullanırken kırmızı ışıktaki	
0: Hiç uyuklamam, 1: Bazen uyuklarım, 2: Genellikle uyuklarım, 3: Mutlaka uyuklarım	

İnsomni: Uykuda solunum bozukluklarındaki insomni şikayetinin primer insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve arousal nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder. Özellikle santral uyku apneli hastalar ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu şikawyet yaygındır.

Uykuda Gözlenen Anormal Motor Aktivite: Uyku sırasında gelişen anormal

hareket ve davranış bozuklukları eşi ya da oda arkadaşı tarafından hekime iletilir (80). Hasta gece aniden kalkıp çılgılık atar ve uyandırıldığında hatırlamaz. Bu durum uyku teröründe de gözlenir. Uykuda gelişen apnelerde ise benzer şekilde boğulma hissi ile ya da gürültülü ses çıkararak hasta panik halde uyanabilir. Bu durumun hekim tarafından uyku teröründeki anormal davranışlardan ayırt edilmesi gerekir (81). Hasta uyku sırasında rüya görürken rüya içeriği ile ilintili çeşitli hareketler yapar. Bu durum yatakta eşine saldırıya bile dönüşebilir. Normalde REM uykusunda kas atonisi olması gerekirken anormal hareketlerin var olduğu bu duruma REM uykusu davranış bozukluğu denir. Ayırıcı tanıda PSG yeterlidir (81).

2- Fizik Muayene

OSAS'lı olgularda fizik muayenenin amacı hem hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörlerin tespiti hem de tedavi önerilerini saptamaktır. Bu nedenle OSAS'lı olgular muayene edilirken ister uyku çalışmasından önce ister uyku çalışmasından sonra psikiyatri, KBB, göğüs hastalıkları, nöroloji, diş hekimliği gibi farklı uzmanlık dalları tarafından "uyku hekimi" olarak değerlendirilmelidir

Nazal Muayene: OSAS'lı olgularda burun muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal yolla PAP cihazı kullanmayı tercih edenlerde cihaz uyumunu engelleyecek olası sorunların tespiti amacıyla yapılır.

Hava akımını engelleyen lezyonların tespiti için burun nostrilden, koanaya kadar değerlendirilir. İnternal-external nazal valv sorunları, septum eğrilikleri, konka sorunları veya polip gibi kitlesel lezyonlar ve rinosinüzit gibi mukozal hastalıkların varlığı araştırılmalıdır. OSAS'lı olgularda burun muayenesinde, hem dış yapı hem de endoskoplarla kavite incelenmelidir.

Oral Kavite-Farenks Muayenesi: Oral kavite; dudakta vermilyon sınırından başlayıp arka sınırını sert damak ve yumuşak damak bileşkesinin oluşturduğu bölgedir. Bu bölge muayene edilirken; dilin ağız içindeki konumu, boyutu, maksilla ve mandibulanın genişliği, bireyin kullanmış olduğu protezler ve oklüzyon durumu dikkatle incelenmelidir.

Farenks; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak 3 bölümde değerlendirilen koanadan trakeaya kadar uzanan tübüler bir yapıdır. OSAS; farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı oluşur. Dolayısıyla farenks muayenesi hem lümen genişliği açısından hem de mukozal ve çevresel organlar açısından değerlendirilmelidir. OSAS'ın polisomnografik olarak

ağırlığı arttıkça farenkste çok seviyeli sorunların oluştuğu bilinmektedir (82,83).

OSAS'lı olgularda farenks muayenesi statik veya dinamik olarak yapılabilir. Statik değerlendirme rinoskopi posterior veya indirekt laringoskopi olarak adlandırılan ağız yoluyla nazofarenksi veya hipofarenksi ayna yardımıyla görmeyi sağlayan araçlarla yapılabilir. Bu muayeneler anatomik planda yapılmadığından sadece yer işgal eden lezyonların varlığının tespiti için yararlıdır.

Farenksin muayenesi esnasında dikkat edilmesi gereken bir nokta da mukozanın durumudur. Mukozada inflamasyon varsa nedeni özellikle larengofarengeal reflü, rinosinüzit, sigara-alkol kullanımı öyküsü ve inhale edilen kimyasallar sorgulanmalıdır.

2-Radyolojik Tanı

Üst solunum yolu görüntülenmesi; OSAS patofizyolojisini anlamayı kolaylaştırarak tedavi yöntemlerine karar verilmesine yardımcı olur (84). Ancak çocuk yaş grubunda endoskopik muayene yapılamayan olgulardaki "adenoid vejetasyon" varlığının araştırıldığı lateral sefalometrik grafiler hariç, radyoloji OSAS'lı olgularda rutinde gerekli değildir.

Sefalometri: İskelet yapı konusunda standart ölçümlere izin verdiği için günümüzde en çok tercih edilen radyolojik tanı aracıdır. Görüntüler kullanılarak yapılan sefalometrik analizde film üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları göz önüne alınarak çeşitli mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılması mümkün olur (84).

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): Bilgisayarlı tomografi ile üst solunum yolu açıklığının değerlendirilmesinde; nazofarenkse uyan yumuşak damak, orofarenkse uyan alt çene ve hipofarenkse uyan hyoid kemik hizalarında kesitsel hesaplamalar yapılır. BT ile yapılan bu volumetrik çalışmalarda obez OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu hacminde azalma ve dil hacminde artış olduğu tespit edilmiştir (85). OSAS'lılarda orofarenksin en dar yerinin kesitsel alanı ile oksijen saturasyonu ve uyku apnesinin sayısı ve süresi arasında ilişki olduğu görülmüştür (86). OSAS' da önemli rol oynayan retropalatal bölgedeki obstrüksiyonun lateral duvar kalınlaşmasıyla olduğu MRG sayesinde

ortaya konulabilir. MRG ile yumuşak dokular ödem ve yağ konsantrasyonları açısından da değerlendirilebilir.

Floroskopi: Floroskopi uyanıkken ve uykuda üst solunum yolunun dinamik incelenmesini sağlayan bir tetkiktir. Lateral floroskopi ve PSG'nin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi denir. İnceleme sırasında dil ve faringeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. Radyasyon maruziyetinin de olması rutin kullanımını sınırlamaktadır.

3-Endoskopik Tanı:

Farenksi anatomik planda fonksiyonel olarak değerlendirebilmek için koanadan larenkse kadar endoskopik muayene yapılmalıdır. Bu muayeneler uyanık veya stimüle edilmiş uyku esnasında yapılabilir (83). Endoskopik muayene esnasında nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks solunum yolu mukozası, lümen genişliği ve farenks fonksiyonları açısından değerlendirilir. Waldeyer halkası (palatin tonsil, lingual tonsil, adenoid vejetasyon...), yumuşak damak (uvula-ön pilika-arka pilika), dil, epiglot ve vokal kordlar izlenir. Bu organların boyutu ve faringeal lümenle ilişkisi tespit edilir.

Farengal lümende obstrüksiyona neden olan herhangi bir patoloji yoksa uykuda ortaya çıkan üst solunum yolu kollapsını tahmin edebilmek amacıyla Müller ya da Modifiye Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılır. Müller manevrası gibi manevraların uyku esnasında ortaya çıkan kollaps veya obstrüksiyonlarla her zaman uyumlu olmadığı bu nedenle kullanımının çok da yararlı olmadığı yönünde bazı görüşler vardır (87,88).

Farenksin endoskop yardımıyla değerlendirildiği diğer bir yöntem de uyku endoskopisi olarak adlandırılan propofol/midozalam ile uykuları stimüle edilen olguların sedasyon altında muayenesidir.

4- Yardımcı Tanı Yöntemleri

OSAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasa da, OSAS tanısını desteklemesi ve komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı tetkiğe ihtiyaç duyulabilir (Tablo 8) (89).

Tablo 8. OSAS'ta Yardımcı Tanı Yöntemleri

Kan tetkikleri (Rutin Biyokimya, vb)
İdrar tetkikleri
Akciğer grafisi
Solunum fonksiyon testleri
Arteriyel kan gazları
Arteriyel kan basıncı
EKG
EKO
Gündüz aşırı uyku halinin değerlendirilmesi
Multipl uyku latansı testi (MSLT)
Uyanıklığın korunması testi (MWT)

5-Polisomnografik Tanı

PSG (Polisomnografi); uykuda solunum bozukluklarının 'altın standart' tanı yöntemidir. PSG; uyku sırasında nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, fizyolojik ve fiziksel parametrelerin genellikle tüm gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir. Standart PSG sırasında rutin olarak kaydedilmesi gereken parametreler aşağıda görülmektedir

- Elektroensefalografi (EEG)
- Elektrokülografi (EOG)
- Elektromyografi (EMG – submentalis, tibialis)
- Oro-nasal hava akımı
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen satürasyonu
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Vücut pozisyonu

Hastanın Hazırlanması

PSG uygulaması yapılacak ortamın ses yalıtımı tam olmalı (25 – 50 desibel), düşük ışık koşullarında kayıt yapabilen kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Odanın boyutu 15 m²'den küçük olmamalı, ısı kontrolü ve havalandırma sistemi içeride yatan kişiyi rahatsız etmeyecek optimum düzeyde olmalıdır. Oda ışık düzeni tam karanlık sağlayabilecek durumda olmalıdır. Hastanın

yatırılarak izlendiği oda hastanın tüm ihtiyaçlarını karşılayacak konforda olmalıdır. Aşırı kilolu hastaları taşıyabilecek kapasitedeki yatağın yanısıra televizyon, lavabo ve tuvalet gibi ihtiyaç giderici kolaylıklar olmalıdır. Bu odaya yakın bir yerde kapalı devre kamera sisteminin monitörü ve cihazların teknisyen tarafından gece boyunca kumanda edildiği kontrol merkez odası bulunmalıdır.

Elektrodların Yerleştirilmesi

PSG için asgari gereksinimler AASM raporunda bildirilmiş ve ülkemizde yaygın olarak kabul edilmiştir. Kayıt protokolü olarak burada tanımlanan asgari parametreleri temel almak gerekir.

EEG için elektrotların yerleri 10-20 sistemine göre belirlenmektedir. Bu sisteme göre inion, nasion ve 2 preaurikular nokta belirlenir. M1 sol, M2 sağ mastoid çıkıntı üstündedir.

EEG için 3 derivasyon önerilir: F4- M1, C4-M1, O2-M1. Olası bir sorun için F3-M2, C3-M2, O1-M2 yedek olarak bağlanmalıdır.

EOG için 2 elektrot kullanılır: E1 ve E2. E1 sol dış kantusun 1 cm altında, E2 sağ dış kantusun 1 cm üstüne yerleştirilir. Her ikisinin de referansı M2 olur.

EMG için tek kanal kullanılır. Ancak 3 elektrot bağlanır. Elektrotlardan biri mandibula orta hattının alt kenarının 1 cm üstüne diğerleri buranın 2 cm altında orta hattan 2 cm uzağına takılır.

EKG'nin kayıt amacı ritm kayıdır. D II derivasyon kullanılır. Pozitif elektrot kalp tepesine, negatif elektrot sağ klavikula dış ucu altına yapıştırılır.

Periyodik bacak hareketlerinin kaydı için 2 kanal kullanılır. Her bacak için bir kanal kullanılır. Kayıt kendinden yapışkanlı yüzeyel elektrotlarla alınır. Her bir bacağın tibialis anterior kası üstüne 2-3 cm ara ile 2 elektrot konulur.

Solunumun izlemi için solunum çabası, hava akımı ölçerler ve pulse oksimetre kullanılır. Hava akımını ölçmek için oronazal termistör ve nazal kanül kullanılır. Harekete duyarlı sensör taşıyan kemer, toraks için sternum ortasından, abdomen için ise göbeğin hemen üstünden bağlanır. Horlama kaydı için trakea üstüne (sternumun juguler noktası üstü) mikrofon konur. Yatış pozisyonu için sensör toraks veya abdomen kemerine monte edilir. Bazı cihazlarda hasta üstüne takılan

bağlantı kutusu üzerine de yerleştirilebilir. Oksimetre için parmak ya da kulak memesi sensörü kullanılabilir. Elektrotlar hastaya bağlandıktan sonra kabloları hasta bağlantı kutusuna takılır. Ardından filtre ayarları kontrol edilir.

Uyku Evrelerinin Skorlanması

AASM uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik bir klavuz yayınlamıştır. Buna göre toplam uyku 4 evreye ayrılmaktadır: Uyanıklık (W), NREM evre 1 (N1), NREM evre 2 (N2), NREM evre 3 (N3), REM (R) evreleri (84).

Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG’de; en az üç EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve submental EMG kanalına ihtiyaç vardır (3,4,6,90,91).

AASM’ye göre uyku evreleri skorlanırken aşağıdaki kurallar geçerlidir (33)

1. Uykunun skorlanması, uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik epoklarla yapılmalıdır.
2. Her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
3. Bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epokun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanmalıdır.

Uyanıklık (W) Belirteçler:

- **Alfa ritmi:** Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir.
- **Beta aktivitesi:** Frekansı 13 Hz’den fazla olan, daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir.
- **Göz kırpması:** Uyanıklıkta, gözler açık ya da kapalı iken görülen 0.5-2 Hz’lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir.
- **Okuyan göz hareketleri:** Birbirinin tersi yönüne olan önce yavaş sonra hızlı fazlı göz hareketleridir.
- **Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements=REM):** Düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı genellikle 500 msn.den kısa süren, ani göz hareketleridir. REM

uykusunun belirticidir. Ancak, gözlerin açık olduğu uyanıklıkta da kişi çevresini incelerken de görülebilir.

Kurallar:

- I.** Oksipital bölgeden alınan kaydın %50'sinden fazlası alfa ritmi gösteriyorsa, W olarak skorlanır.
- II.** Alfa ritmi belirgin değilken aşağıdakilerden biri görülüyorsa, W olarak skorlanır.
 - 1.** 0.5-2 Hz'lik göz kırpma
 - 2.** Okuma göz hareketi
 - 3.** Normal ya da yüksek çene kas tonüsü ile birlikte düzensiz hızlı göz hareketleri

NREM Evre 1 (N1) Belirteçler:

- **Yavaş göz hareketleri (slow eye movements (SEM)):** En az 0.5 saniyenin üzerinde defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı, sinüzoidal hareketlerdir.
- **Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi):** En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.
- **Verteks keskin dalgaları (V dalgaları):** 0.5 sn'den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalardır ve bazal aktiviteden net olarak ayrılabilir.
- **Uyku başlangıcı (sleep onset):** Uyanıklık dışındaki herhangi bir evrenin başladığı ilk epoktur. Genellikle N1'dir.

Kurallar:

- I.** Alfa ritmi olan bir kişide, epğun %50'sinden fazlasında alfa ritminin yerini düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite alıyorsa bu epok N1 olarak skorlanır.
- II.** Alfa ritmi olmayan bir kişide, aşağıdakilerden birinin başlaması durumunda N1 olarak skorlanır.

1. W evresinden en az 1 Hz daha fazla olacak şekilde yavaşlaması (yaklaşık 4-7Hz)
2. Verteks keskin dalgaları
3. Yavaş göz hareketleri

NREM Evre 2 (N2) Belirteçler:

- **K kompleksi:** Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden bir pozitif komponentten oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzundur ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. Bir arousalın K kompleksine eşlik eden arousal kabul edilebilmesi için, arousalın K kompleksinden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gereklidir.
- **Uyku içciği (sleep spindle):** Genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz), 0.5 saniye veya daha uzun süren, en yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peşpeşe küçük dalgalarıdır.

Kurallar:

N2 skorlamaya başlayabilmek için ya mevcut epöğün ilk yarısında ya da bir önceki epöğün ikinci yarısında aşağıdakilerden en az birinin olması:

1. Arousal'ın eşlik etmediği K kompleksi
2. Uyku içciği

NREM Evre 3 (N3) Belirteçler:

- **Yavaş dalga aktivitesi:** Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 μ V amplitüdlü, 0.5-2 Hz frekansında dalgalarıdır.

Kurallar:

Yaş bakılmaksızın epöğün %20 veya daha fazlasında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa N3 olarak skorlanır.

Rem (R) Belirteçler:

- **Hızlı göz hareketleri (Rapid eye movements=REM):** 0.5 saniyeden kısa

süren defleksiyonla başlayan, karşılıklı, düzensiz, keskin çıkışlı göz hareketleridir.

- **Düşük çene EMG tonüsü:** EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.
- **Testere dişi dalgalar:** En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalardır. Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik ederler.
- **Geçici kas aktivitesi:** Bazaldeki düşük EMG tonüsüne süperpoze, genellikle 0.25 sn'den kısa süren, kısa, düzensiz EMG aktivitesi patlamalarıdır. Çene ve bacak EMG'sinde olduğu kadar EEG ve EOG'de de izlenebilir. EOG'de izlenmesi, kranial sinir tarafından innerve edilen kasın aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite en çok hızlı göz hareketleri ile beraber görülür.

Kurallar:

I. R evresi aşağıdaki parametrelere göre skorlanır:

- 1 Düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG
- 2 Düşük çene EMG tonüsü
- 3 Hızlı göz hareketleri

II. R evresinin devam etme kuralları: R evresini skorlamaya, hızlı göz hareketleri yokluğunda 1 maddesinde belirtilen özelliklere uyan bir ya da daha fazla epoklu R evresi sonrası devam ediyorsa, EEG'de K kompleksi ya da uyku içiği içermeyen karışık frekanslı düşük amplitüdlü aktivite devam ediyorsa ve düşük EMG tonüsü söz konusu ise devam edilir.

III. R evresini sonlandırma kuralları:

- 1 Aşağıdakilerden en az biri gerçekleştiğinde R evresi sonlandırılır:
 - a. W ya da N3'e geçilmesi
 - b. N1 kriterlerine uyacak şekilde EMG tonüsünün R evresine göre artması
 - c. Arousal oluşması ve bunu düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG ve yavaş göz hareketlerinin takip etmesi (N1 olarak skorlanır ama eğer yavaş göz hareketleri yoksa ve EMG tonüsü düşükse R evresi olarak devam edilir).
 - d. Büyük vücut hareketi ve bunu takiben yavaş göz hareketleri ve K kompleksi,

uyku iğciği içermeyen, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG izleniyorsa, vücut hareketi sonrası N1 olarak skorlanır. Eğer yavaş göz hareketi yoksa ve EMG düşük tonüste ise, R evresi olarak skorlamaya devam edilir.

e. Epoğun ilk yarısında bir ya da daha fazla K kompleksi veya uyku iğciği varsa, hızlı göz hareketleri yoksa EMG’de düşük tonüs olsa bile, N2 olarak skorlanır.

IV. Aşağıdaki durumlarda epok N2 ile R evresi geçişi olarak skorlanır:

1. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG’sinin R evresindeki kadar düşmesi ile hızlı göz hareketi olmasa da aşağıdaki kriterlere uyuyorsa R olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa

2. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG’sinin R evresindeki kadar düşmesine rağmen aşağıdaki kriterlere uyuyorsa N2 olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi ya da uyku iğciği varsa

b. Hızlı göz hareketi yoksa

3. Minimal çene EMG tonüsü olan N2 olduğu kesin olan epokla çene EMG tonüsünde daha fazla düşüş olmasa da R evresi olduğu kesin olan epok aşağıdaki kriterlere uyuyorsa hızlı göz hareketleri olmasa da R evresi olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa

Major Vücut Hareketleri Belirteçler:

Major vücut hareketi: Epoğun yarısından fazlasında EEG’yi karmaşıktıran ve uyku evresinin anlaşılmasını engelleyen hareket ya da kas artefaktıdır.

Kurallar:

Aşağıdakilerin varlığı durumunda epok, majör vücut hareketi olarak skorlanır:

- 1- Epoğun bir kısmında alfa ritmi varsa, bu süre 15 sn'den az da olsa epok W olarak skorlanır.
- 2- Alfa ritmi belirgin olmasa bile major vücut hareketi öncesi ya da sonrasındaki epok uyanıklık kriterlerine uyuyorsa W olarak skorlanır.
- 3- Diğer durumlarda, epok takip eden epokla aynı evre olarak skorlanır.

Arousal:

Uyku sırasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. N1, N2, N3 ya da R'de arousal skorlamak için, EEG frekansında değişiklik, yani alfa, teta veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişler olması ve öncesinde en az 10 sn'lik stabil uyku olması gereklidir. R evresinde arousal skorlamak için çene EMG'sinde en az 1 sn süren yükselme gereklidir.

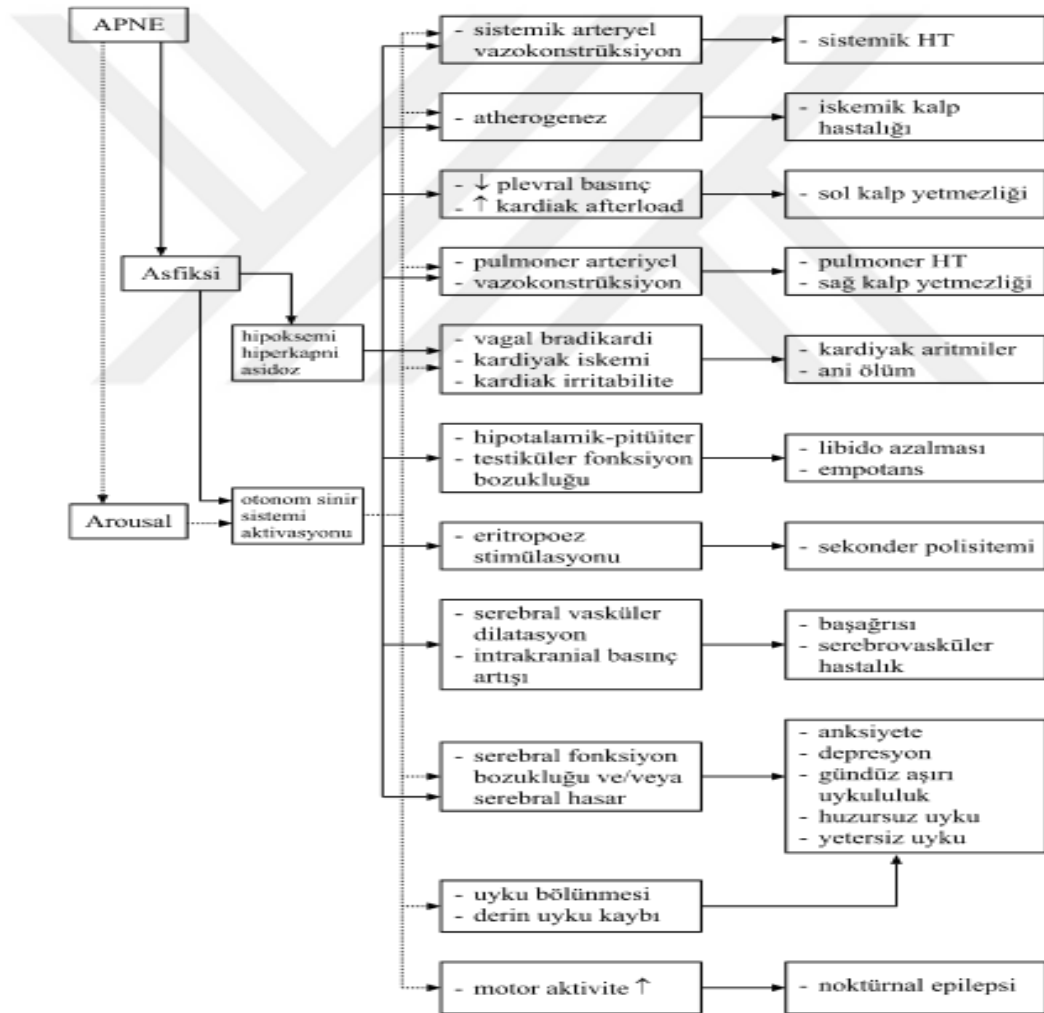
Notlar:

1. Arousal hem oksipital hem de santral derivasyonlardan skorlanmalıdır.
2. Arousal skorlama için solunumsal olaylar ya da ilave EEG'den yardım alınabilir.
3. İkinci bir arousal skorlayabilmek için ilkinden sonra en az 10 saniye geçmiş olmalıdır.
4. NREM'de arousal skorlamak için eşlik eden EMG aktivitesinde artış görülmesi şart değildir.
5. Tek başına EMG aktivitesindeki değişiklikler göz önüne alınarak arousal skorlanamaz.
6. En az bir derivasyonda EEG frekansında şift olmaksızın artefakt, K kompleksi veya delta dalgası arousal olarak skorlanamaz.

OSAS'IN SONUÇLARI

OSAS'ın uykuda ölüme kadar varan komplikasyonlarının temelini başlıca iki mekanizma oluşturur. Bunların birincisi asfiksi ve kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır. Bu olay intratorasik negatif basınç artışına ve sonuçta hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur. İkincisi ise sık tekrarlayan apne ve arousallara bağlı olarak otonom sinir sisteminin aktivasyonudur. Bu iki olay birbirinden bağımsız olmadığı gibi OSAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol oynamakta ve morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır (3,4).

Şekil2.OSAS Sonuçlarının Patogenezi(4)



Tablo 9. OSAS'ın Sonuçları (3)

Kardiyovasküler	Sistemik hipertansiyon İskemik kalp hastalığı Sol kalp yetmezliği Pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği Kardiyak aritmiler
Pulmoner	Overlap sendromu Bronş hiperreaktivitesi
Nörolojik	Serebrovasküler hastalık Gündüz aşırı uykululuk hali Sabah baş ağrısı Nocturnal epilepsi Huzursuz ve yetersiz uyku
Psikiyatrik	Bilişsel bozukluk Depresyon Anksiyete
Endokrin	Libido azalması Empotans
Nefrolojik	Noctüri Proteinüri Nocturnal entürezis
Gastrointestinal	Gastroözefageal reflü
Hematolojik	Sekonder polisitemi
Sosyoekonomik	Trafik ve iş kazaları Ekonomik kayıplar İş kaybı Evlilik sorunları Yaşam kalitesinde azalma
Diğer	İşitme kaybı Glokom
Mortalite	

1-OSAS'ın Kardiyovasküler Sonuçları

OSAS ve Sistemik Hipertansiyon: OSAS'nın sistemik hipertansiyon için kesin bir risk faktörü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır. Günümüzde ilk kez OSAS Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi'nin raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir nedenleri arasında kabul edilmiştir (92). Yapılan çalışmalarda hipertansif hastalarda da OSAS insidansının yüksek olduğu tespit edilmiştir (93). Sistemik hipertansiyonu olan hastalarda OSAS prevalansının %30-50, OSAS'lı hastalarda hipertansiyon prevalansının ise %40-60 olduğu bildirilmiştir (94). OSAS'lılardaki hipertansiyonun CPAP tedavisi ile gerilemesi OSAS ile sistemik

hipertansiyon arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamaktadır (93).

OSAS ve İskemik Kalp Hastalığı: Uyku sırasında sistemik hipertansiyon, hipoksemi ve sempatik aktivite artışının ortak etkilerinin ateroskleroz gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (95). Yapılan çalışmalarda jeneralize aterosklerozun belirtisi olan karotid aterosklerozu ile OSAS arasında bir ilişki olduğu doğrulanmıştır (96).

OSAS ve Kardiyak Aritmiler: OSAS'lıların yaklaşık %50'sinde nokturnal aritmiler görülmektedir. OSAS'lıların çoğunda görülen aritmiler apnenin başlangıcında orta dereceli bradikardi (30-50/dk) ve apnenin sonlanması ile taşikardi (90-120/dk) şeklinde görülür. En sık görülen aritmiler sinüs arresti, sinoatriyal blok ve atrioventriküler bloktur. Daha az sıklıkla supraventriküler ve ventriküler aritmiler görülür (97).

2-OSAS'ın Pulmoner Sonuçları

OSAS'ın; KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalıkları ile beraber görülmesine Overlap Sendromu adı verilir. OSAS + KOAH birlikteliğinde prognoz daha kötü seyreder. Ayrıca OSAS noktürnal astım patogenezinde de rol oynar (98).

3-OSAS'ın Nöropsikiyatrik Sonuçları

OSAS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite; baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. OSAS 'lı hastalar genellikle uyandıklarında frontal bölgede ya da diffüz baş ağrısından yakınırırlar (76). Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir (99,100)

OSAS hastalarının uyku devamlılığı bozuk olduğu için depresyon riski altında olan bir gruptur. Uyku yapısındaki değişikliklerin neden olduğu devamlı uyuma isteği, çabuk yorulma, dikkat eksikliği, cinsel işlev bozuklukları gibi klinik sonuçlarının depresyon başta olmak üzere bir psikiyatrik hastalık gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir (101).

4-OSAS'ın Nefrolojik Sonuçları

OSAS'ın nefrolojik sonuçlarından sağ atriyumdan salgılanan ANP (atriyal natriüretik peptit) sorumludur. Hipoksi ve intraplevral negatif basınç nedeni ile salınır renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerinden diürezi sağlayarak noktüriye neden olur. Proteinüri ve nokturnal enürezis de görülebilen komplikasyonlardandır (102).

5-OSAS'ın Hematolojik Sonuçları

Normalde uykuda azalması beklenen eritropoetin, OSAS'lı hastalarda bu azalmayı göstermez ve sekonder polistemi saptanır (103)

6-OSAS'ın Gastroenterolojik Sonuçları

OSAS'ta artmış intraabdominal basınç ve solunum eforu nedeni ile gastroözefageal reflü görülebilir. Geceleri olan göğüste yanma semptomu OSAS'lı hastalarda belirgindir (104).

OSAS 'A EŞLİK EDEN HASTALIKLAR

1-Obezite

OSAS'lı hastalarda obezitenin en önemli risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (105). Vücut ağırlığındaki %10 artış OSAS riskini 6 kat artırmaktadır. Vücut ağırlığı artışının solunumu etkilediği bilinmektedir. Bu etkiler; üst solunum yolunda yapısal (geometrik değişiklikler gibi) veya fonksiyonel (artmış kapanma eğilimi) değişiklikler, solunum dürtüsü ve yükü arasındaki kompensasyonun bozulması, obeziteye bağlı olarak fonksiyonel rezidüel kapasitenin azalması ve tüm vücut oksijen ihtiyacının artması olarak sayılabilir (13).

OSAS'lı hastalarda obezitenin artma nedeni OSAS'ta derin uyku kaybı nedeni ile bu dönemde salınan büyüme faktörünün azalması ve böylece lipoliz kaskadının bozulmasıdır. Bu nedenle OSAS'lı çocuklarda büyüme-gelişme geriliği görülebilir. Metabolik etkilerin desatürasyon ile ilişkisi olduğu bilinmektedir, desatürasyon ve AHİ'nin insülin direnci ile de ilişkisi vardır (98).

Varsayılan mekanizmalardan biri de bazı anatomik bölgelerde aşırı yağ depolanmasıdır. Obezitede üst hava yolunda adipoz doku ve boyun çevresi artar. Farenks lümeninde mekanik değişiklikler olur. OSAS'da radyolojik özelliklerin incelendiği çalışmada OSAS şiddetini belirlemede boyun çevresinin daha iyi bir gösterge olduğu belirlenmiştir (11). Obezitede boyun üzerindeki yükün artmasından dolayı hava yolunda daralma olabileceği düşünülür (12). Boyun çevresindeki adipozite ve santral yağlanma akciğer ve diyafragmanın mekanik fonksiyonunu sınırlar ve solunum kapasitesini azaltabilir. Bu etki özellikle OSAS'lı birey sırtüstü yattığında artar (106). Bel / kalça oranı, bel çevresi, boyun çevresi; VKİ'ne göre OSAS şiddetini daha iyi belirler. Obezite egzersiz kapasitesini azalttığı için OSAS'ın ağır olmasına neden olur (107).

2-İnsülin Rezistansı

Uyku hem pankreatik hücre cevabını hem de insülin duyarlılığını etkiler. Gece boyunca kan şekeri stabil kalır ya da minimal azalır. Uyku ve sirkadian ritim; gece boyunca insülin üretimi, insülin duyarlılığı, glukoz kullanımı ve glukoz toleransında önemli rol oynar. Sağlıklı bireylerde glukoz toleransı gün boyunca değişir. Akşamları sabahdan daha yüksektir ve gece minimumdur. Gece glukoz toleransında azalma olur ve buna insülin salımında azalma eşlik eder, yavaş uyku dalgası nedeniyle periferik glukoz kullanımı da azalır (107). Gece ilerleyen saatlerde glukoz toleransı artar, glukoz düzeyi düşer.

Yapılan bir çalışmada uyku yoksunluğunun glukoz toleransını azalttığı, besin alımını arttırdığı görülmüştür (108). 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada; 11 genç zayıf erkekte uyku yoksunluğunun glukoz homeostazındaki etkisi incelenmiştir. Altı gün boyunca uyku süresi 4 saat olarak kısıtlanmıştır. Takip eden 7 gün boyunca uyku 12 saate uzatılmıştır. Uyku kısıtlaması yapılan 6 gün sonunda glukoz toleransının baskılandığı, leptin düzeyinin azaldığı, sempatik sinir sistemi aktivitesinin arttığı görülmüştür (108). Aynı zamanda aynı araştırmacılar 12 sağlıklı erkekte uyku süresini 2 gün kısıtlamışlar ve kısa süren uyku yoksunluğunda da glukoz toleransının baskılandığını görmüşlerdir. İki gün uyku süresinde kısalma; glukozun yükselmesine, insülin düzeyinin düşmesine ve karbonhidrat içeriği yüksek olan yiyecekleri daha fazla tüketmeye neden olmuştur. Anoreksinejenik hormon olan

leptin %18 azalırken, oroksijenik faktör olan ghrelin %28 artmıştır (108).

Visseral obezitede karın bölgesinde yoğun olarak bulunan yağ dokusu insüline dirençli yağ hücreleri içermektedir ve OSAS'da artmış olan adrenerjik uyarı nedeniyle lipoliz artmakta ve buna bağlı olarak da sistemik dolaşımda serbest yağ asitleri artmaktadır (109). Regazetti ve arkadaşları hipoksinin adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığını göstermişlerdir (110). Stoohs ve arkadaşları VKİ'ne bağlı olarak ortaya çıkan insülin direncinin OSAS'ı olanlarda OSAS'ı olmayanlara göre daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (111). Bu hipotezi doğrulayan başka çalışmalar da yapılmıştır (112-114). Santral obezite, lipolizin artmasına ve insülin direncine neden olmaktadır (115,116). İnsülin direnciyle bel çevresinin artışı arasında ilişki olduğunu ortaya koyan Roshmond ve arkadaşları (117), hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın, stres yanıtına bağlı olarak aktive olduğunu ve kortizol salınımının artışının insülin direncine ve visseral obeziteye yol açtığını göstermişlerdir. Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta ve sonuç olarak kandaki glukoz düzeyini arttırmaktadır (118).

3-Dislipidemi

Obezite ile plazma lipidleri ve lipoproteinleri arasında önemli bir korelasyon vardır. American Sleep Health Study çalışmasına göre obeziteden bağımsız olarak genç erkek ve kadınlarda AHI ile HDL kolesterolü arasında zıt bir ilişki varken yaşlı erkeklerde bu ilişki görülmemiştir (119). Uyku kliniğine başvuran OSAS'lı bireylerde VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra OSAS'lı olmayanlara göre dislipidemi prevalansı daha yüksek olduğu görülmüştür (120). CPAP tedavisi ile LDL kolesterolde düşme, HDL kolesterolde yükselme görülmüştür (121).

4-Sistemik İnflamasyon

OSAS'a bağlı olarak gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle oluşan hipoksi, asfiksi, asidoz ve hiperkapni lokal ve sistemik inflamasyona neden olur. Yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinin artışı ile

insülin direnci, visseral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon gibi hastalıklarda artış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum OSAS’da uyku bozukluklarının yanı sıra artmış olan sistemik inflamasyonun da metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler komorbiditelere neden olduğu gösterilmiştir (14).

OSAS’lı hastalarda yapılan çalışmalarda CRP, leptin, TNF- α , IL-6, VEGF, NF- κ B, reaktif oksijen radikalleri, ICAM-1, VCAM-1 gibi biyobelirteçlerinin artmış olması OSAS’da sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda CPAP tedavisiyle sistemik inflamasyon belirteçlerinin düştüğü, bazı çalışmalarda da değişmediği görülmüştür (14).

5- Endotel Disfonksiyonu ve Ateroskleroz Gelişimi

OSAS’da ateroskleroz gelişiminde rol oynayan pek çok proinflamatuvar ve protrombotik faktörlerin salınımında artış olur. Apne ve hipoksi endotel hasarı gerçekleştirebilir (122, 123).

OSAS’da tekrarlayan hipoksi atakları, adezyon moleküllerinin salınımını ve TNF- α , IL-6, CRP gibi inflamatuvar belirteçleri artırmakta ve lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna neden olarak NO (nitrik oksit) sentezini azaltmaktadır. Nazal CPAP tedavisi ile NO seviyesinin düzeldiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (124).

6- Metabolik Sendrom

Genel popülasyona göre OSAS’lı bireylerde metabolik sendrom prevalansı daha yüksektir (125). Metabolik sendromun OSAS ile birlikte olması önceki yıllarda ‘‘ Sendrom Z’’ olarak bilinirdi. OSAS şiddeti arttıkça metabolik sendrom tanı kriterlerinin görülme sıklığının arttığı dikkati çekmiştir. AHI ve oksijen desatürasyonu visseral yağlanma ile koreledir. Obezite, visseral yağlanma, erkek cinsiyet, postmenapozal durum, hipertansiyon, diyabet gibi sistemik etkiler metabolik sendrom ve OSAS oluşumundaki ortak özelliklerdir (125).

OSAS TEDAVİ ALGORİTMASI

Uykuda solunum bozukluklarının altın standart tanı yöntemi PSG'dir. PSG ile tanısı konulan ve ağırlığı belirlenen uykuda solunum bozuklukları tablosu basit horlamadan ağır OSAS'a kadar geniş bir spektrum içermektedir.

OSAS'ın şiddeti ne olursa olsun, tedavide ilk adım; kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi gibi genel önlemlerin alınmasıdır.

Tedavide ikinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olan patolojilerin varlığının ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. ERS (European Respiratory Society) OSAS 'da cerrahi tedavi hakkında bugüne kadar uygulanan girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin "düzeltici cerrahi" ile sınırlı kaldığını bildirilmiştir.

OSAS'ın altın standart tedavi yöntemi PAP (Positive Airway Pressure) tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OSAS da önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir.

OSAS' da tedavi yöntemi ne olursa olsun hastanın takibe alınması tedavinin son algoritmasıdır. Bu şekilde tedavi yanıtı izlenebilmekte ve OSAS sonuçları ortaya çıkmadan hastanın hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır (126,127).

1-Hazırlayıcı Faktörlere Yönelik Tedavi

Kilo verme; Obezite, OSAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerindendir. Morbid obezlerde % 33 oranında OSAS kliniğine rastlanmıştır. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo vererek OSAS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir (128).

Alkol, hipnotik ilaçlar ve sigaranın bırakılması; OSAS'lılarda alkol kullanımı ile apne şiddeti ve süresinde artış bildirilmiştir. Alkol farenksin dilatatör kaslarını uyaran hipoglossal sinir iletisini azaltırken, diyafragmayı innerve eden frenik sinir üzerinde etki göstermez. Bu iki kas grubu arasındaki güç dengesi bozulup, inspiryum sırasında obstrüksiyon şiddeti artar. Alkol kullanımının kesilmesiyle bu olumsuz etki ortadan kalkar (128). OSAS'lı kişilerin narkotik,

barbitürat ve benzodiazepin gibi sedatif ajanları kullanması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle semptomların artmasına neden olur.

Sigaranın kesilmesi; Sigara içimi ile OSAS gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Farengeal mukozada irritasyona yol açarak inflamasyon ve konjesyona neden olur.

Supin pozisyon; Bazı hastaların anamnez ve polisomnografik olarak sırtüstü (supin) yatar pozisyonda şikayetlerinin arttığı gözlemlenir. Özellikle obez OSAS'lılarda karın iç organlarının supin pozisyonda diyafragma hareketlerini olumsuz yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir. Bu kişilerin pijama sırtlarına dikilerek tespit edilen sert bir cisim (ör: tenis topu) veya yatak başlarını yükseltmeleri ile şikayetlerin azaldığı gözlemlenmiştir (73). Özellikle hafif dereceli OSAS'lılar da bu yöntemle % 64-66 oranında gün boyu uyku halinin düzeldiği bildirilmiştir.

Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi; OSAS ile birlikte görülen ve semptomların şiddetini arttıran bu hastalıkların tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Örneğin, hipotiroidizmi olan OSAS'lı hastalarda hormon tedavisi ile hastalığın şiddetinin azaldığı bildirilmiştir.

Uyku hijyenine uyulması; OSAS'lı hastaya uyku hijyeni hakkında bilgi verilmelidir. Geç saatlerde özellikle ağır yemeklerden, aşırı kahve ve çay tüketiminden kaçınılmalıdır. Uyku öncesinde aşırı yorgunluğa neden olacak fazla zihinsel ve fiziksel aktivitelerden uzak durulmalıdır. Yatak odasının ısısı ne fazla sıcak ne de soğuk olmamalı, özellikle uyku öncesi yatak odası iyice havalandırılmalı, yastık ve çarşaf yumuşak olmalıdır.

2-Farmakolojik Tedavi

Teorik olarak, solunum dürtüsünün güçlendirilmesinin uykuda solunum bozukluğunu düzeltmesi beklenir. Bu amaçla verilen medroksiprogesteron asetat ve asetozolamid ile tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak düşük doz asetozolamidin santral apne sıklığını azalttığı ve oksijenizasyonu düzelttiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (129). Trisiklik antidepressanlar, apne süresinin uzadığı ve oksijen desatürasyonunun arttığı uykudaki REM periyodunu kısaltırlar (130). Serotonin üst solunum yolu nöromotor aktivitesini arttırıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin geri

alımını inhibe eden ilaçlar OSAS tedavisinde kullanılmış; ancak klinik çalışmalarda etkili olmadıkları görülmüştür (131). Günümüzde kabul edilen görüş; OSAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (128).

3-PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi

OSAS'da ana tedavi yöntemi, uyku sırasında üst solunum yolunun dışarıdan pozitif basınç uygulanarak açık tutulması esasına dayanan PAP tedavisidir. OSAS'ta ortaya çıkan hemen hemen tüm semptomları ve komplikasyonları azaltır. PAP tedavileri sadece kullanıldığı zaman "iyileştici cihaz" görevi görmektedir(132,133).

PAP tedavisi; orta ve ağır dereceli OSAS'da ve hafif dereceli OSAS'ı olup beraberinde belirgin semptomlar veya kardiyovasküler/serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında endikedir (134).

Günümüzde pozitif hava yolu basıncı veren cihazlar altı çeşittir;

- Devamlı pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (CPAP)
- Solunumun iki aşamasında pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (BPAP)
- Otomatik pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (APAP)
- Adaptif servo ventilasyon (ASV)
- Solunumun iki aşamasında otomatik pozitif havayolu basıncı veren cihazlar (ABPAP)
- Ortalama Volüm Garantili Basınç Desteği veren cihazlar (AVAPS)

Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı (CPAP)

CPAP tedavisi; OSAS için etkin, güvenilir ve standardize bir tedavi şeklidir (135, 136). CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta, hastaya düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç verebilen, bu sayede hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı başaran bir cihazdır (137). Basınç aralığı genelde 4-20 cmH₂O arasında ayarlanır. Son zamanlarda CPAP cihazlarına hasta kompliance'ini arttırmak için hastanın doğal solunum siklusuna uyum sağlamayı amaçlayan birtakım özellikler eklenmiştir. Böylece inspiryum-ekspiryum arası daha yumuşak bir geçiş olur ve ekspiryum yüklenmesi azalır (137,138). CPAP tedavisi planlanan tüm hastalara altta yatabilecek

olası anatomik bozukluk açısından KBB muayenesi önerilmelidir.

Bir gecelik CPAP uygulaması ile gerekli CPAP basıncının belirlenmesi işlemine PAP titrasyonu denir. Bu işlemin amacı semptomları ortadan kaldıran en düşük basıncı bulmaktır. Yapılan çalışmalar OSAS'lıların %72-91'inin CPAP tedavisine başlamayı kabul ettikleri belirlenmiştir (139). Bazı araştırmacılar PAP tedavisinin etkili olabilmesi için gecede en az 6 saat ve haftada en az 6 gün kullanılması gerektiğini savunurken, bir gece kullanılmaması durumunda bile semptomların tekrar başladığını ileri sürenler de mevcuttur.

CPAP Komplikasyonları

1-Maskeyle İlgili Sorunlar: Cildin tahrişi, kontakt dermatit, konjonktivit, cilt abrazyonu ve maske kaçağı görülmüştür (140).

2-Cihaza Bağlı Sorunlar: Rinit, rinore, sinüzit, kulak çınlaması, otit, kulak ağrısı, epistaksis, hava yutma, geçirme, üst solunum yolunda kuruluk, basınç intoleransı, boğulma hissi, cihaza karşı nefes verememe, aerofaji, pnömosefaluss, santral uyku apnesi, uzamış oksihemoglobin desaturasyonu, ses ve kokunun rahatsız etmesi, eşlerin cihazdan rahatsız olması gibi sorunlar olabilir.

3-Basınç İntoleransı: Bazen hastanın basınçla ilgili sorunları da olabilir. Etkin olmayan CPAP basıncı, uyku bölünmesine ve uykuda solunum bozukluğunun devam etmesine yol açar. Pnömotoraks ve pnömosefali nadirdir. CPAP kullanırken baş ağrısı, baş dönmesi, nöbet veya kranyal sinir felci geliştiğinde klinik olarak kuşku kullanılmalıdır.

4-Diğer Sorunlar: Klostrofobi veya boğulma hissi varsa sadece burun deliklerine kadar giren uçlardan ibaret maske denenebilir. En sık tedavi uyumsuzluk nedenidir. İntraoküler basınç artımı, timpanik membran rüptürü, bakteriyel menenjit, atrial aritmi, gürültü, fasial travma sonrası subkutan amfizem diğer nadir görülen yan etkilerdendir (141).

4-Oral Apareyler

Oral apareyler; hafif ve orta dereceli OSAS'da kullanılabilir (142). Bu apareyler üç ana grupta sınıflandırılır

1-Mandibula ilerletme aracı (mandibular advancement device-MAD)

2-Dil tutucu araç (tongue retaining device-TRD)

3-Yumuşak damak kaldırıcıdır (soft plate lift-SPL).

MAD, Uyku sırasında mandibulayı önde tutarak, dil kökünün öne çekilmesi ve retroglossal hava yolunun genişlemesini sağlar.

TRD, dilin uç kısmını vakumlayarak öne çekerler ve bu sayede hava yolunu genişletirler.

SPL, en az kullanılan oral apereylerdir. Üst dişlere takılan ve arkaya doğru olan uzantısı yardımıyla yumuşak damağı kaldıran bu cihazların kullanımı kısıtlı ve OSAS tedavisindeki yeri tartışmalıdır (142).

5-Cerrahi Tedavi

Burun tıkanıklığı olan OSAS'lı hastalara yapılan nazal cerrahi sonucu, burundan nefes almanın düzelmesiyle uyku düzeninde ve gündüz uykululuk şikayetlerinde düzelme saptanmış fakat AHİ'nde düzelme görülmemiştir (143-144). Bu durum hastalarda burun solunumunun düzelmesi sonucu uyanmalarda ve uyku bölünmesinde azalma olması ve buna bağlı olarak apnelerin daha fazla ortaya çıktığı derin uyku seviyelerinin artmasıyla açıklanmıştır. AHİ'de düzelme ölçütü %50 azalma ve AHİ'nin 20'nin altına düşme olarak alındığında, nazal cerrahinin başarı oranı %18 olmaktadır (143).

Günümüzde yumuşak damağa yönelik girişimler horlama ve OSAS'ta en sık yapılan cerrahi yöntemlerdir. Yumuşak damak cerrahileri sonrası hastada yutma problemleri olabilir. Hastalarda geçici velofarengeal yetmezlik gelişebilir, özellikle içtikleri bazen de yedikleri geçici bir süre, genellikle birkaç hafta burnundan gelebilir. Bu durum ağrı nedeniyle yumuşak damak kaslarının kapama hareketini tam yapamamasından kaynaklanır ve bunun kalıcı olma olasılığı çok düşüktür.

Hastaların çok az bir kısmında horlama ve OSAS'ın nedeni, uzun ve/veya kalın bir uvuladır. Bu yüzden son derece sınırlı bir hasta grubunda uvulektomi uygulanmaktadır.

6-Trakeotomi

OSAS'da en etkili tedavi olmasına rağmen, morbiditesi ve sosyal yönleri

nedeniyle hastalarca kabul edilebilirliđi dūřúktür. Gūnūmūzde trakeotomi, perioperatif dōnemde belirgin hava yolu riski olan řiddetli OSAS'ta, morbid obez veya belirgin kraniyofasiyal anomalisi olan hastalarda geđici olarak hava yolunun kontrolūnū sađlamada kullanılmaktadır. Bunun yanında kalıcı trakeostomi, obezite hipoventilasyonlu morbid obez hastalarda, veya belirgin kraniyofasiyal anomalisi olan ve tūm diđer cerrahi veya cerrahi dıřı tedavilerden fayda gōrmeyen hastalarda, OSAS'ta uzun dōnem tedavi seđeneđidir (145).



NESFATİN'İN TARİHÇESİ

Nesfatin-1(*NEFA/Nucleobindin2-encoded satiety-and fat influencing protein*) molekülü ilk olarak 2006 yılında, Japon bilim adamları Oh-I ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir.

Oh-I ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada nesfatinin, hipotalamusun iştah kontrolünden sorumlu çekirdeklerinden salgılandığını ve leptin geninin mutant olduğu obez farelerde de nesfatin-1'in yiyecek alımını baskıladığını göstermişlerdir (9). Bu çalışmanın sonucunda nesfatin-1 molekülünün iştah kontrolündeki etkinliğini leptinden bağımsız olarak gerçekleştirdiği saptanmıştır. Hipotalamusun paraventriküler nukleusuna merkezi MSH(melanosit uyarıcı hormon)enjeksiyonu NUCB 2(Nukleobindin2) gen ifadesini artırırken, melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörünün bir antagonisti uygulanması da NUCB 2 gen ifadesini azaltır. Bu çalışmayla; Nesfatin-1'in, hipotalamusta melanokortin sinyali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9).

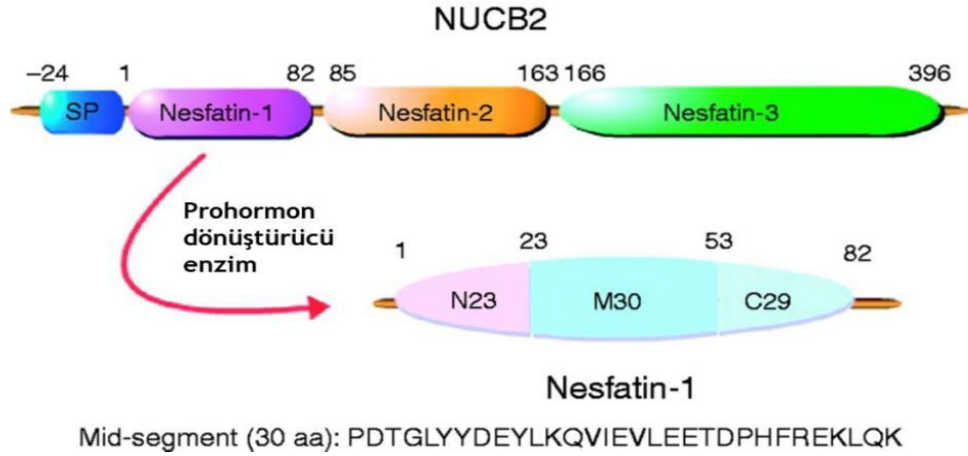
NESFATİN MOLEKÜLÜNÜN YAPISI

NUCB 2; 11q151 geninde lokalize, toplam 396 aminoasitten oluşan, iştahın kontrolünde görevli bir proteindir (9,10). Önünde 24 amino asitlik sinyal peptidi yer alır (9,10). Beslenme regülasyonunda görevli nükleuslar tarafından hipotalamusta sekrete edilir ve iştahın kontrolünde görev alır (9,10).

NUCB 2 prohormon konvertaz enzimiyle parçalanır ve nesfatin-1 (1-82), nesfatin-2 (85-163), nesfatin-3 (166-396) adında üç farklı ürün ortaya çıkar (Şekil 3).

NUC B2'nin C terminal fragmenti besin düzenlenmesinde rol oynamamaktadır (146). Buna karşılık N terminali ise besin alımında önemli rol oynamaktadır ve nesfatin-1'de NUCB 2'nin N terminal bölgesinden kaynaklanan bir fragmenttir (9, 146).

Nesfatin-1; NUCB2'nin N-terminal parçasından oluşan, 9.8 kDa moleküler ağırlığında, 81 aminoasitlik bir moleküldür (9). NUCB2'nin parçalanma ürünleri olan nesfatin-1, nesfatin-2 ve nesfatin-3 moleküllerinden sadece Nesfatin-1'in yeme davranışını ve vücut ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (9). Nesfatin-1; N23 (1-23), M30 (24-53), C29 (54-82) olmak üzere 3 alt birim içermektedir (146,147). Nesfatin-1 'in M30 birimi; besin alımı üzerinde etkili olan kısmıdır (146).



Şekil 3. Nesfatin-1 alt segmentleri (10,148)

SP: Sinyal peptidi, N23: Azot fragmanı (23 aminoasit), M30: Orta segment (30 aminoasit), C29: Karbon fragmanı (29 aminoasit), aa: aminoasit

Nesfatin-1'in yiyecek alımını baskılaması; leptinden bağımsız ancak melanokortin $\frac{3}{4}$ reseptörlerine bağımlı bir mekanizma yardımıyla olur (9). Yapılan bir çalışmada sıçan beyin-omurilik sıvısının nesfatin-1 içerdiği ve nesfatin-1 miktarının açlık koşulları altında hipotalamik çekirdekte azalmakta olduğu gösterilmiştir (9). NUCB 2'nin nesfatin-1'e dönüşümü yiyecek alımının baskılanmasında etkilidir (9,149).

NESFATİN-1 'İN VÜCUTTA BULUNDUĞU YERLER

Nesfatin-1 ve öncülü, merkezi sinir sisteminde birçok yerde bulunmaktadır. Bulunduğu yerler; hipofiz bezi, hipotalamik ve beyin sapı nükleusları olan ARC(arcuate nucleus) ve paraventriküler nükleuslar (PVH), SON (Supraoptik nucleus), lateral hipotalamik alan, NTS (Nükleus traktus solitarius), dorsomedyal hipotalamik nükleuslar, tüberal hipotalamik alan, periventriküler nükleus, npEW (Edinger-Westphal nükleusu), medüller raphe nükleusları, vagusun dorsal motor nükleuslarıdır. Ayrıca nesfatin-1'in önbeyin, orta beyin nükleuslarında, merkezi amigdaloid nükleuslarda, ventrolateral medulla ve serebellumda, ayrıca ratların torasik, lumbal sempatik, sakral parasempatik, spinal kord preganglionik nöronlarında bulunduğu gösterilmiştir (150).

Yapılan çalışmalar ile nesfatin-1'in merkezi sinir sistemi dışında adipoz doku, gastrik mukoza, endokrin pankreatik beta hücreleri ve testis gibi periferik dokulardan da salgılandığı tespit edilmiş ve salgılandıktan sonra kan beyin bariyerini her iki doğrultuda geçebildiği gösterilmiştir. Mide oksintik mukozadaki ekspresyon düzeyi beyindekinden 20 kat fazla bulunmuştur (148-150,153).

NESFATİN-1'İN BİYOLOJİK ETKİLERİ

1-Nesfatin-1 ve Besin Alımı Üzerine Etkisi

Nesfatin/NUCB2 hipotalamusun iştahın kontrolü ile ilgili PVN, supraoptik nükleusunda (SON), lateral hipotalamik alanda (LHA) ve zona incerta'daki nöronlarda ekspresse edilmektedir (9).

Sıçanlarda açlık durumunda PVN'de nesfatin/NUCB 2 mRNA'sının ekspresyonunun azaldığı ve beslenme ile eski seviyesine ulaştığı gözlenmiştir. Diğer hipotalamik nükleuslarda ise açlık durumunda herhangi bir anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Nesfatin-1'in ICV infüzyonu doz bağımlı olarak 6 saat süresince gıda alımını azaltmış, fakat nesfatin-2, nesfatin-3 gibi diğer fragmentlerin ICV infüzyonunda bu tür bir etki gözlenmemiştir (154)

Sıçan serebrospinal sıvısında nesfatin-1'in varlığı bilinmektedir. Nesfatin-1'in 3. ventriküle, uzun süreli olarak, kronik infüzyonu neticesinde vücut ağırlığının ve beyaz yağ doku ağırlığının azaldığı gözlemlenmiştir. Diğer yandan nesfatin/NUCB2'yi kodlayan geni duyarsızlaştıran antisense-morpholino oligonukleotit ICV uygulandığında ise sıçanların vücut ağırlıklarındaki meydana gelen azalmayı telafi ettikleri saptanmıştır. Bu veriler, nesfatin-1'in sıçanlarda beslenme davranışının fizyolojik düzenlenmesinde rolü olduğunu ortaya koymaktadır (154).

İki farklı çalışma ile nesfatin-1'in kan-beyin bariyerini serbest bir şekilde geçtiği tespit edilmiştir (151,152). Bu çalışmalar, hem endojen nesfatin-1'in hem de eksojen olarak uygulanan nesfatin-1'in beyine geçiş yapabileceğini ve beslenme davranışını inhibe edebileceğini göstermektedir.

Erkek farelerde nesfatin-1'in intraperitoneal enjeksiyonu karanlık faz boyunca

3 saat süresince doz bağımlı olarak gıda alımını baskılamıştır (154). Ayrıca, nesfatin-1'in subkutan uygulanması da gıda alımını enjeksiyon sonrası 14 saat süresince inhibe etmiştir. Anoreksijenik etkinlik bakımından subkutan uygulama ile elde edilen etkinin intraperitoneal uygulamadan daha uzun süreli olduğu tespit edilmiştir (9,154).

Leptin reseptörü mutasyonu oluşturulmuş Zucker sıçanlarda nesfatin-1 ile uyarılmış anoreksi oluşturulmuştur. Anti-nesfatin-1 antikoru uygulanmış hayvanlarda ise leptin ile indüklenen anoreksi baskılanamamıştır (9). Nesfatin-1'in intraperitoneal enjeksiyonu, leptin direnci şartlarına sahip sıçanlarda, gıda alımını azaltmıştır (9). Bu veriler, nesfatin-1'in oluşturduğu anoreksi ile hipotalamik leptin sinyali yolu aracılığıyla oluşan etkinin aynı şekilde olmadığını ortaya koymaktadır. Alfa-melanosit uyarıcı hormon'un (α -MSH) ICV enjeksiyonu PVN'de nesfatin-1 gen ekspresyonunu artırmıştır. Ayrıca nesfatin-1 ile oluşan anoreksinin melanokortin 3/4 reseptör antagonisti olan SHU9119 uygulamasıyla ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, nesfatin-1'in ICV enjeksiyonu ARC'de POMC gen ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu gözlemler, hipotalamusta nesfatin-1 sinyalizasyon yolu ile melanokortin sinyalizasyon yolunun ilişkili olabileceğini göstermektedir (154).

Nesfatin-1 tarafından beslenme davranışının baskılanmasında hipotalamusun bazı bölgeleri öne çıkmaktadır. PVN'de ve SON'de nesfatin/NUCB2 ekspresyonu açlık ve tekrar beslenme ile modüle olmaktadır (9,155). Nesfatin-1, PVN'deki nöronların farklı alt popülasyonlarının büyük bölümünde uyarım oluşturmaktadır (156). PVN ve SON'daki nesfatin-1 nöronları oksitosin ve vazopressin ile birlikte ekspresse edilmektedir (155). İmmünohistokimyasal çalışmalarda, PVN'deki parvoselüler nöroendokrin nöronlarda, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), kortikotropin salgılatıcı hormon/faktör (CRH=CRF), somatostatin, nörotensin ve büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) ile magnoselüler nöroendokrin nöronlarda, oksitosinin ve vazopressinin nesfatin-1 ile birlikte yerleşimleri ortaya konulmuştur. Magnoselüler oksitosin nöronları, beslenme ile aktive olmakta ve oksitosin antagonisti olan **ornitin vazototin** 'in ICV uygulanması gıda alımında artış meydana getirmektedir (157,158). Bu veri, beslenme davranışının düzenlenmesinde, oksitosinin olası rolüne işaret etmektedir. Bütün bu sonuçlar göz önünde

bulundurulduğunda, hipotalamusta nesfatin-1 ile indüklenen anoreksinin oksitosin ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir (158).

Başka bir çalışmada gebe sıçanlarda artan hiperfajik durumu açıklamak adına oksitosinin etkisi araştırılmış ve santral oksitosin antagonisti uygulamasının gıda alımının artırdığı gözlemlenmiştir (157).

Nesfatin/NUCB2 immünopozitif nöronları, aynı zamanda, ARC'de mevcuttur. Bu nöronlar, CART (Kokain ve amfetamin ile regüle edilen transkript) nöronları ile irtibatlı yerleşim göstermelerine karşın NPY/ Agouti ilişkili peptid (AgRP) nöronları ile kolokalizasyona sahip olmadığı ileri sürülmektedir (9,159). Bununla birlikte, ARC'de NPY nöronları nesfatin-1 ile hiperpolarize olmakta ve ATP-duyarlı potasyum iletim antagonisti olan glibenclamide, nesfatin- 1'in oluşturduğu hiperpolarizasyonu önleyebilmektedir. Nesfatin-1'in başlattığı anorekside NPY nöronlarında hiperpolarizasyon oluşması önemli bir bulgudur (156). Nesfatin-1'in POMC/CART nöronlarından salınarak, NPY/AgRP nöronal aktivasyonuna etki etmesi olasıdır. Ayrıca, Inhoff ve arkadaşları (160), serbest olarak beslenen sıçanlarda periferel ghrelin uygulamasıyla oluşan oreksijenik etkinin desaçil ghrelin ile inhibisyonunda nesfatin-1'in rolü olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu görüşü, eşzamanlı bir şekilde ghrelin ve desaçil ghrelin enjeksiyonları ile ARC'de nesfatin-1 immünoaktif nöronlarının aktive olmasından dolayı benimsemişlerdir. Ayrıca ARC'de ghrelin ile NPY/AgRP nöronlarında oluşan aktivasyonun periferel desaçil ghrelin uygulamasıyla baskılanabilmesinin nesfatin-1 pozitif nöronları aracılığıyla meydana geldiğini ve bunun yeni bir yol olabileceği de düşünülmüştür.

M30'un intraperitoneal enjeksiyonundan sonra beyin sapındaki NTS'de c-Fos anlamlı şekilde aktive edilmektedir. Bu duruma 3 saat süresince gıda alımının anlamlı şekilde baskılanması eşlik etmektedir. Ancak böyle bir etki ARC için geçerli değildir. Nesfatin-1'in orta segmentinin enjeksiyonu NTS'deki POMC ve CART genlerinin ekspresyonunu anlamlı şekilde artırmakta fakat bu durum ARC'de oluşmamaktadır. Nesfatin/NUCB2 ve CART ekspresse eden nöronlar beyin sapı nükleuslarını içeren bölgelerde birlikte yerleşim göstermektedir (161). Bu bulgular, M30'un intraperitoneal enjeksiyonu ile oluşan anoreksinin NTS'deki POMC ve CART nöronlarını aktive etmesinin leptinden bağımsız bir şekilde olabileceğine işaret etmektedir.

Nesfatin-1'in erkek sıçanlarda burun içi olarak uygulanmasının da etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Çünkü burun içi yol leptin direnci gibi durumlarda ortaya çıkan kan-beyin bariyerinde oluşan değişikliklerden bağımsızdır ve böylece nesfatin-1 beyine kolayca giriş yapabilir (162). Bu amaçla, Nesfatin-1 sıçanların her iki burun içi bölgesine uygulanmıştır. Nesfatin-1'in burun içi uygulaması neticesinde 6 saat süresince gıda alımının azaldığı belirlenmiştir. Uygulamadan 6 saat sonra anoreksijenik etki ortadan kalkmıştır. Bu durum, insanlarda obezitenin tedavisine yönelik olarak ileride nesfatin-1'in burun içi olarak uygulanabilirliğini ortaya koymaktadır (154).

2-Nesfatin-1 ve Obezite

Obezite çağımızda medikal ve ekonomik bir sorun olarak dünya çapında çok büyük tehlike oluşturmaktadır. Obez insanlarda glukoz intoleransı, insülin direnci ve tip 2 DM'nin sık olduğu bilinmektedir (163-165). Nesfatin1'in obeziteyle ilişkisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, iştah üzerine etkili mekanizmalarla olumlu etkileşim içerisinde olması obezite ile ilişkisinin araştırılması için merak uyandırmıştır.

Nesfatin-1'in serebral ventriküllerden sürekli verilmesiyle besin alımında, vücut ağırlığında, vücut yağ kitlesinde önemli derecede azalma sağladığı, vücut kas kitlesine ise etki etmediği gözlenmiştir. Bu durum sağlıklı kilo kaybının yani daha az kas kitlesi kaybı ve daha fazla yağ kitlesi kaybı açısından önemlidir.

Yapılan bir çalışmada; NUCB 2 genindeki nadir genetik varyasyonun obez bireylerde % 0,2 sıklığında olduğu ve bunun enerji homeostazında ve gıda alımının düzenlenmesinde görevli olabileceği düşünülmüştür (165). Enerji homeostazında anahtar regülatuar rolün birkaç hipotalamik nükleus ve onların ürettiği leptin-melanokortin sinyal kaskadının olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (166,167).

Nesfatin-1'in obezite tedavisinde gelecekte kullanım kolaylığı açısından nazal olarak uygulanabileceği, ancak daha etkili kullanım için subkutan uygulama gerekli olduğu bildirilmiştir (10).

Yapılan bir çalışmada nesfatin-1'in periferik konsantrasyonlarının VKİ, vücut yağ yüzdesi, vücut yağ ağırlığı ve kan şekeri ile anlamlı negatif korelasyon

gösterdiği bulunmuştur (167,168).

Tsuchiya ve arkadaşları; açlık nesfatin-1 konsantrasyonlarını 43 obez olmayan erişkin bireyde VKİ ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada açlık nesfatin-1 konsantrasyonlarının yüksek VKİ olan 60 hastada anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişlerdir (167).

Başka bir çalışmada anoreksiya nervozalı hastalarda açlık plazma nesfatin-1 konsantrasyonlarının kontrol grubundan anlamlı oranda düşük olduğu saptanmıştır. Bu durum anoreksiya nervozalı hastaların iştahlarının azalmaması; tam tersi azalan nesfatin-1 seviyesi ile negatif korele olarak iştahlarının aslında artmış olması ile açıklanmıştır. Bu çalışmada aynı zamanda iştah arttıran hormon olarak da bilinen ghrelin düzeyleri de yüksek bulunmuştur (167-169).

3-Nesfatin-1 ve Glukoz Metabolizması

Yapılan çalışmalarda Nesfatin-1'in antihiperglisemik etkisi olduğu ve periferik nesfatin-1'in glukoz homeostazında etkin rolü olduğu belirlenmiştir (170). Nesfatin-1 besin alımı üzerine santral etkili iken antihiperglisemik etkisinin periferik mekanizmalarla oluştuğu gösterilmiştir. Nesfatin-1'in insüline yardımcı yeni bir sınıf antidiabetik ajan olabileceği ifade edilmiştir (170).

Nesfatin-1 artışı; pankreatik beta hücrelerinden glukozun stimüle ettiği insülini, doz bağımlı bir şekilde salgılatmaktadır (171). Ratlarda ve diabetik insanlarda plazma nesfatin-1 düzeyinin glukoz düzeyi ile ters korelasyona sahip olduğu bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada ise; nesfatin-1'in pankreas adacık beta hücrelerinde L-tipi Ca^{+2} kanallarını aktive ederek insülin salgılanmasını arttırdığı gösterilmiştir. Yemeklerden sonra plazma glukoz seviyesindeki artış ile beraber nesfatin-1 pankreas adacık beta hücrelerinde glukoz ile uyarılmış hücre içi Ca^{+2} seviyesini daha da arttırmakta ve buna bağlı olarak insülin salınımı da artış göstermektedir (172).

Nesfatin-1 glukoz metabolizmasını doğrudan periferik mekanizmayla insülin sekresyonunda artış yaparak ve aynı zamanda protein kinaz B fosforilasyonu ve GLUT4 membran translokasyonu ile insülin sensitivitesini iskelet kası, yağ dokusu

ve karaciğerde değiştirerek etkiler. Periferik nesfatin-1'in glukoz metabolizmasını karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kası üzerinden etkilediği belirtilmiştir (173). Buna göre; sürekli nesfatin-1 infüzyonunun glukoz toleransı ve insülin sensitivitesi yaptığı, nesfatin-1'in 3. ventriküle injeksiyonunun gece gündüz glukoz toleransını etkilemediği, nesfatin-1'in invivo olarak insülin sekresyonunu arttırdığı, nesfatin-1'in iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerdeki insülinle protein kinaz B fosforilasyonunu arttırdığı, bu dokularda hem bazal şartlarda hem de insülinin stimülasyonu altında GLUT4 salgılanışı ve adipoz dokuya geçişini arttırdığı sonucuna varılmıştır (173).

Benzer çalışmalarda da nesfatin-1'in ratlarda insülin sekresyonunu ve glukoz eliminasyonunu artırdığı ve glukagon salınımı üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (174,175).

Li ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; açlık plazma nesfatin-1 seviyelerini tip1 DM, tip2 DM ve kontrol grupları arasında karşılaştırmışlardır. Nesfatin-1 seviyelerini; tip 1 DM'de kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 DM'de, tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulmuşlardır. Bunun nedenini de tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez ve insülin rezistansına sahip olmasına ve diyabetik hiperfajiye bağlamışlardır (176). Buna karşın tip 1 ve tip 2 DM hastalarında VKİ ile plazma nesfatin-1 düzeyleri arasında bir ilişki olmadığı da bildirilmiştir (204). Saptanan yüksek ghrelin düzeylerinin de tip 2 DM'deki hiperfajiye katkı sağlayabileceği belirtilmiştir (176).

Yapılan bir çalışmada periferik nesfatin konsantrasyonları ile VKİ, vücut yağ oranı ve kan glukozu arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir. VKİ yüksek olanlar ile nonobez hastalar kıyaslandığında; açlık nesfatin düzeyleri VKİ yüksek olanlarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (177).

Bir başka çalışmada da gestasyonel DM'lu emziren kadınların serum, süt ve kolostrumundaki nesfatin-1 'in normal bayanlara göre daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Anne sütündeki nesfatin-1 kaynaklarının muhtemelen göğüs dokusu olduğu düşünülmektedir. Anne sütünde bulunan bu biyoaktif peptid, yenidoğanlarda gastrointestinal sistemin büyümesi, enerji düzenlenmesi ve olgunlaşması için önemli olabilir (178).

4-Nesfatin-1 ve Nöroprotektif Etkisi

Subaraknoid kanamadan sonra akut beyin hasarının gelişiminde oksidatif stresin önemli bir rol oynadığını gösteren önemli kanıtlar vardır. Yapılmış olan bir çalışmada, subaraknoid hemoraji oluşturulan sıçanlarda nesfatin-1'in antiapoptatik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri olduğu gösterilmiştir. Subaraknoid hemoraji oluşturulmuş sıçanların beyininde TNF- α , IL-1 β , IL-6 seviyeleri, lipid peroksidasyonu, protein karboksilasyonu ve miyeloperoksidaz aktivitesinde artış olurken; antioksidan enzim seviyelerinde düşüş olduğu saptanmıştır (15). Nesfatin-1 uygulanan grupta serum fizyolojik uygulanan gruba göre nörolojik bozukluklar ve oksidatif beyin hasarında iyileşme görülmüştür. Ayrıca baziller arterin morfolojik değişimlerinde nesfatin-1 uygulanan grupta iyileşme gözlenmiştir. Subaraknoid hemoraji ile gerçekleşen plazma proinflamatuvar sitokin artışı yine nesfatin-1 uygulanan grupta baskılanmıştır. Bu sonuçlar oksidatif mekanizmalar ile oluşan beyin hasarını önlemede nesfatin-1'in olumlu etkileri olabileceğini göstermektedir (15).

Nesfatin-1'in kan beyin bariyerini geçmesi nedeniyle subaraknoid hemoraji kaynaklı oksidatif beyin hasarında yeni bir tedavi ajanı olabileceği ileri sürülmektedir.

5-Nesfatin-1 ve Antiinflamatuvar Etkisi

İnflamatuvar yanıt; immun, endokrin ve sinir sisteminin kapalı bir ilişkide olduğu akut faz yanıtıdır. Akut faz yanıtı ile birlikte iştah kaybı, letarji, anoreksi gibi hastalık semptomları ortaya çıkar (179,180). Moleküler seviyede bu değişiklikler IL-1 ve TNF- α , gibi proinflamatuvar sitokinlerin merkezi sinir sistemi etkilerinden kaynaklanmaktadır (180,181).

Santral sinir sisteminde nesfatin-1 sentezleyen nöronların yoğunlukla bulunduğu bölgeler inflamasyondan sorumlu bölgeler ile benzerdir. Bu da nesfatin-1'in inflamasyondaki etkisinin merak edilmesine neden olmuştur.

Nesfatin'in antiinflamatuvar etkisinin araştırılması amacı ile yapılan bir çalışmada; periferik lipopolisakkarit (LPS) enjeksiyonu kullanılmıştır. LPS'ler;

sepsis oluşturmada etkili olan sitokin ve inflamasyon cevabını oluşturan mikroorganizma membran yapıtaşlarıdır (180,181). LPS enjeksiyonu ile inflamasyon başlatılan sıçanlarda; PVN, ARC, SON'daki nöronların c-fos ekspresyon artışı ile aktivite oldukları tespit edilmiştir. Bu beyin bölgelerinin nesfatin-1 eksprese eden bölgeler olduğu bilinmektedir. Nesfatin-1'in periferik inflamasyon varlığında oluşturduğu santral iştahsızlık etkisinin, sitokinler tarafından oluşabileceği düşünülmektedir (182).

Nesfatin-1'in antiinflamatuvar etkisinin anlaşılabilmesi için yapılan bir diğer çalışmada travmatik beyin hasarı yaratılan sıçanlar üzerinden gerçekleştirilmiştir. İnflamasyon tetik noktası olan NF- κ B (nükleer faktör kappa-B); TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve kaspaz 3 aktivitesini artırır. NF- κ B'yi inhibe eden ajanların inflamasyonda inhibisyon sağlaması NF- κ B'yi hedef alan tedavileri gündeme getirmiştir. Özsavcı ve arkadaşları travmatik beyin hasarı yapılan sıçanlara nesfatin-1'i santral enjekte ederek antiinflamatuvar yanıtı değerlendirmiştir. Nesfatin-1 uygulanan sıçanlarda TNF- α , IL-1 β , IL-6, lipid peroksidasyon, protein karboksilasyon, miyeloperoksidaz aktivitesinin bozulduğu nörolojik ve oksidatif beyin hasarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha az olduğu saptanmıştır (15).

Nesfatin-1 kan beyin bariyerini saturasyondan bağımsız olarak iki yönde de geçtiği için Özsavcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada santral ve tek doz enjeksiyon tercih edilirken bir başka çalışmada travmatik beyin hasarı yapılan sıçanlarda periferik çoklu doz nesfatin-1 enjeksiyonunun antiinflamatuvar etkisi araştırılmıştır. Tedavi alan üç grupta da NF- κ B, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ve kaspaz-3 aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Histopatolojik değerlendirmelerde de apoptotik nöron sayısının tedavi gruplarında salin grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (183).

6-Nesfatin-1 ve Stres

Vücut; homeostazını sağlamak ve sürdürmek amacıyla zararlı uyarılara karşı otonom, endokrin, metabolik ve immünolojik yanıtlar oluşturmaktadır ve bu yanıtlar stres olarak adlandırılmaktadır. Organizmanın strese verdiği endokrin ve metabolik yanıt, hayatın esasını oluşturan koruyucu bir işlevdir.

A1/C1 katekolamin hücre gruplarının periferik stres ile ilişkisi bilinmektedir. Bu hücrelerin lokalize olduğu kaudal ve rostral ventrolateral medullada, nesfatin-1/NUCB2 ilişkili hücrelerin belirlenmesiyle nesfatinin stress ile ilişkisi merak uyandırmıştır.

A1 ve A2 hücre grupları periferik stres sinyallerini alıp, bu sinyalleri PVN'ye iletmekle görevlidir. Buradan CRH/vazopressin içerikli parvosellüler nöronlar hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenini harekete geçirerek anterior hipofizden ACTH salınımını ve adrenalden kortikosteron salınmasını sağlar. Medulladan PVN'ye temel nörotransmitter noradrenalindir. A1 ve A2 nöronlarından CRH/vazopressin nöronlarını aktive etmek üzere yüksek düzeyde prolaktin salgılatan peptid (PrPP)'de salgılanır. A2 katekolamin hücre gruplarında, ventrolateral medullada ve CRH pozitif parvosellüler nöronlarda nesfatin-1/NUCB2 bulunması, nesfatin-1'in stres yanıtında rolü olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur (184). ICV nesfatin-1 enjeksiyonu, hipotalamo-hipofizer-adrenal ekseninin temel bileşenleri olan ACTH ve kortikosteron düzeylerinde yükselmeye neden olmuştur (184). Bilateral adrenalectomi PVN' de NUCB2 mRNA ekspresyonunda artışla sonuçlanmıştır (184). Bu bulgular, santral NUCB2/nesfatin'in stres ekseninin kontrolüne katıldığını ve ekspresyonunun adrenal bezin temel salgı ürünlerinin negatif feedback düzenlemesiyle gerçekleştiğini düşündürmektedir .

7-Nesfatin-1 ve Psikolojik Etkileri

Nesfatin-1'in anksiyete üzerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Yapılan bir çalışmada ICV nesfatin-1 enjekte edilen hayvanlarda yüksek labirent testinde açık uçlarda kalma süresinde kısalma, ürkme yanıtında artma ve emosyonel yanıt testinde donuklaşma ile anksiyete ve korkuda artış tespit edilmiştir (185).

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış erkeklerde yapılan başka bir çalışmada plazma nesfatin-1 düzeyleri düşük bulunmuştur (186).

Obsesif kompulsif bozukluk tanısı almış hastalarda yapılan bir çalışmada serum nesfatin-1 düzeyleri kontrol grubuna oranla yüksek bulunmuş ve bu durum hastalığın aksiyete bileşeniyle ilişkilendirilmiştir (187).

Bipolar afektif bozukluk hastalarında manik epizod sırasında serum nesfatin-

1 düzeyleri düşük bulunmakla birlikte çeşitli tedavi stratejilerine özgül olmasa da tedavi sonrası serum nesfatin-1 düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir (188).

Depresyon hastası olup intihar girişiminde bulunan erkek ve kadınları kontrol grubuyla karşılaştıran bir çalışmada beyin NUCB2 mRNA ekspresyonları karşılaştırılmış, kontrol grubuna göre erkeklerde yüksek, kadınlarda düşük seviyeler tespit edilmiştir (189).

Depresyon-nesfatin olası ilişkisinden yola çıkarak sadece stres yanıtı ya da yeme davranışının değil uyku değişimlerinin de nesfatin-1 ile ilişkili olabileceğini öngören bir çalışmada, ratlarda REM uykusunun ortadan kaldırılması dorsolateral hipotalamusta nesfatin mRNA ve protein sentezinde azalmayla sonuçlanmıştır. Nesfatin ekspresyonu vijilans, yeme ve depresyonla ilişkilendirilmiştir (190).

8-Nesfatin-1 ve Kardiyovasküler Sistem

Yapılan çalışmalarda kalpte NUCB2 ekspresyonu gözlenmesi üzerine nesfatinin kardiyak etkileri olabileceği konusu merak uyandırmıştır (146).

Literatürde ICV nesfatin-1 uygulanan sıçanlarda, ortalama arteriyel basıncın arttığı gösterilmiştir. Melanokortin 3/4 reseptör antagonisti olan SHU9119'un ICV olarak uygulanmasıyla veya α -adrenerjik antagonist olan fentolaminin intraarteriyel uygulanmasıyla, nesfatin-1 ile indüklenen ortalama arteriyel basınçtaki artış kaybolmuştur. Buradan da; nesfatin-1'in merkezi melanokortin sistemi ile etkileşime girerek sempatik sinir sistemi aktivasyonunu arttırdığı ve bu yolla ortalama arteriyel basınçta artışa neden olduğu düşünülmektedir (200-203). Ayrıca yapılan diğer çalışmalarda nesfatin-1'in enfarktüs boyutunu, LDH salınımını ve post iskemik kontraktürü azaltarak kalbi iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruduğu, koroner motiliteyi etkilemeksizin kalbin kasılma ve gevşemesini bozduğu ve NO bağımlı düz kas relaksasyonunu inhibe ederek vazokonstriksiyon oluşturduğu da gösterilmiştir (204,205).

9-Nesfatin-1 ve Gastrointestinal Sistem

Kemiricilerin duodenal Brunner's keselerinde, gastrik endokrin hücrelerinde ve pankreatik keselerinde nesfatin-1/NUCB2 immün reaktif hücrelerin varlığı tespit edilmiştir (161).

Merkezi olarak nesfatin-1 uygulanan sıçanlarda; midenin antral ve duodenum hareketliliği manometrik yöntemler ile değerlendirildiğinde nesfatin- 1'in gastroduodenal motiliteyi inhibe ettiği gözlenmiştir (206).

Yapılan başka bir çalışmada; nesfatin/NUCB2 immunreaktif hücrelerin gastrik mukozada ghrelin sentezleyen hücreler ile aynı hücreler olduğu keşfedilmiştir. Açlık ve tokluk durumunda ghrelin etkisini nervus vagusla gerçekleştirir. Yüksek olasılıkla nesfatin-1'in de açlık üzerine periferik etkisi yine ghrelin gibi vagus siniri boyunca taşınan sinyallerle kontrol edilmekte olduğu düşünülmektedir (207).

MATERYAL-METOD

HASTA SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı'na gündüz aşırı uyku hali, horlama, gece uykuda solunum durması şikayetleri ile Temmuz 2016 ve Ekim 2017 tarihleri arasında başvuran 80 kişi çalışmaya dahil edildi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu'nun 5457 numaralı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun; yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; boy, kilo, VKİ, bel-kalça-boyun çevresi, bel/kalça oranı gibi antropometrik özellikleri, PSG sonuçları, serum nesfatin-1 düzeyleri ve hastaların dosyalarında bulunan lipid profili, insülin rezistansı (HOMA-IR), açlık glukoz, HgA1c değerleri kaydedildi. Diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, serebrovasküler olay gibi ek hastalıkları sorgulandı.

Hasta Grupları

Çalışmaya; 18-75 yaş aralığında kadın ve erkek cinsiyette dışlama kriterlerini içermeyen polisomnografi testi yapılmış olan 80 olgu dahil edildi. Çalışmaya katılanlar 4 gruba ayrıldı.

-GRUP 1: Çalışmaya katılan olgulardan; yapılan PSG sonucunda AHI<5 bulunan 20 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi.

-GRUP 2: Çalışmaya katılan olgulardan; yapılan PSG sonucunda AHI: 5-15 arasında bulunan 20 kişi hafif OSAS grubu olarak kabul edildi.

-GRUP 3: Çalışmaya katılan olgulardan; yapılan PSG sonucunda AHI: 16-30 arasında bulunan 20 kişi orta OSAS grubu olarak kabul edildi.

-GRUP 4: Çalışmaya katılan olgulardan; yapılan PSG sonucunda AHI 30 'dan fazla olan 20 kişi ağır OSAS grubu olarak kabul edildi.

Kontrol Grubu Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 18 ile 75 yaş arasında olmak
- Yapılan PSG sonucunda AHI<5 olması
- Herhangi bir uyku bozukluğunun bulunmaması
- Dışlama kriterlerinin olmaması

Hasta Grubu Çalışmaya Alınma Kriteri

- OSAS kliniği olan hastalar
- 18-75 yaş arasında olmak
- Yapılan PSG sonucunda AHI>5 olması

Hasta-Kontrol Grubu Çalışma Dışında Bırakılma Kriterleri

- 18 yaşından küçük, 75 yaşından büyük olanlar
- Solunum fonksiyon bozukluğuna sebep olabilecek santral hastalığı olanlar
- Gebe olanlar
- Üst solunum yolu anatomisini bozacak düzeyde üst solunum yoluna ait hastalığı ya da travma öyküsü varlığı
- PAP cihazı kullananlar
- PSG’de uyku etkinliği %60’ın altında olanlar ve total uyku süresi <180 dakika olanlar

POLİSOMNOGRAFİK İNCELEME (PSG)

Polisomnografi randevusuna gelirken hastaların banyo yapmış olması ve erkek ise sakal traşı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5-10 gün önceden bırakması, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi. Philips Alice 6 marka PSG cihazı ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi AASM kriterlerine uygun olarak 3 kanal EEG (C3-A2, C4-A1, O1-

A2 ve F4-A1) kaydı, 2 kanal EOG kaydı, submental EMG kaydı, EKG ve bilateral anterior tibialis EMG kaydı yapıldı. Nazal havayolu ve termistör kaydı, göğüs ve abdomen hareketlerini kayıt etmek için respiratuvar indüktif pletismografi kemerleri kullanıldı. Puls ve oksijen desaturasyonu parmak probu oksimetresi ile yapıldı. Vücut pozisyonu göğüs kemerine takılan sensör ile yapıldı. Kayıtlar tecrübeli teknisyenler tarafından elde edildi.

Yatakta toplam süre, uyku periyot süresi, toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku öncesi uyanıklık, uyku evreleri (evre1, evre 2, evre 3, REM), toplamda %90 saturasyon altında geçen süre, oksijen desaturasyon indeksi, minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu, AHI, PLM kriterlerine göre PLM indeksi gibi PSG bulguları kaydedildi. Bütün veriler bilgisayarlı polisomnografi sisteminde toplandı. Uyku skorlaması (30 saniyelik periyotlar halinde) ve uykuda solunum olayları AASM kriterlerine göre yapıldı. Bütün uyku kayıtları tecrübeli bir uyku hekimi tarafından manuel olarak değerlendirildi.

ANTROPOMETRİK ÖLÇÜMLER

Boy Uzunluğu

Bireylerin boy uzunluğu (cm); çıplak ayak, ayaklar yere düz basmış, topuklar bitişik, dizler gergin ve vücut dik pozisyonunda iken ölçülmüştür.

Vücut Ağırlığı

Vücut ağırlığı (kg); ince kıyafetlerle, aç karnına ölçülmüştür.

VKİ (Vücut Kitle İndeksi)

VKİ: Kilo (kg) / (Boy)² (m²) formülüyle hesaplanmıştır.

Bel Çevresi

Bel çevresi; santimetre (cm) cinsinden 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçülmüştür.

Kalça Çevresi

Kalça çevresi; ayakta trokanter majorisler üzerindeki en geniş çap olarak alınmıştır.

Boyun Çevresi

Boyun çevresi: hasta uyanık ve ayakta iken krikotiroid membranının superior kenarı hizasından ölçülerek saptandı.

KAN ÖRNEKLERİ

Hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerden 8-12 saat açlığı takiben gece boyunca yapılan bir uyku çalışmasından sonra sabah saatlerinde ön kol veninden alınan kan örnekleri, serum örnekleri için herhangi bir koruyucu ve antikoagülan madde içermeyen jelli biyokimya tüplerine hemolizden kaçınılarak aktarıldı. Serum örnekleri 4000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek elde edildi. Serumlar -80 °C ’de dondurucuda nesfatin-1 değerlerinin çalışıldığı güne kadar saklandı. Açlık serum glikozu, trigliserid (TG), total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) seviyeleri, Hga1c değerleri hasta dosyalarından bulundu. İnsülin direnci, HOMA –IR yöntemi ile aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

HOMA-IR =Açlık insülini (mU/l) X Açlık plazma glukozu (mg/dl)) / 405 kullanıldı. HOMA-IR değeri 2,5 ve üzeri olanlarda insülin rezistansı var olarak kabul edildi.

SERUM NESFATİN-1 DÜZEYİNİN ÖLÇÜMÜ

Nesfatin-1 parametresinin kantitatif ölçümü, nesfatin–1 üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Labaratuvarı’nda enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile BOSTER-Human Nesfatin Elisa Kit 96 Test (Lot No:68411120815926) ticari marka kit kullanılarak 450 nm dalga boyunda BİOTEK marka mikro eliza okuyucusunda gerçekleştirildi.

Nesfatin-1 için standartların optik dansite- konsantrasyon grafiği çizilmiş ve tüm numunelerin değerleri bu grafiğe göre ‘pg/ml’ olarak hesaplanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi IBM SPSS Statistic for Windows versiyon 22 (IBM Corp. NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi referans alınarak değerlendirildi. Parametrik dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma;

parametrik olmayan dağılım gösteren veriler ise ortanca (çeyrekler arası açıklık) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı belirlendikten sonra; İki'den daha fazla grup içeren karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren grupların karşılaştırmasında önce ANOVA testi yapıldı ve anlamlı olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için post-hoc Bonferoni testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen ikiden daha çok gruplu karşılaştırmada ise önce Kruskal Wallis H testi yapıldı ve anlamlı olan karşılaştırmalarda anlamlılığın hangi gruplardan kaynaklandığını belirlemek için Dunn-Bonferoni ikili karşılaştırma testi yapıldı. Kategorik değişkenler sayı (% yüzde) şeklinde gösterildi ve Pearson'un Ki-Kare testi veya Fisher's Exact testlerinden uygun olan test ile değerlendirildi. Parametrelerin birbirleri ile olan ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson ya da Spearman korelasyon testlerinden uygun olan test ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Laboratuvarı' na Haziran 2016 – Ekim 2017 tarihleri arasında horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali semptomları ile başvurup OSAS ön tanısı ile PSG yapılan ve PSG sonucuna göre; 20 hafif OSAS, 20 orta OSAS, 20 ağır OSAS saptanan hasta ve PSG testinde OSAS saptanmayan 20 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir.

1-DEMOGRAFIK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya katılan hastaların yaşları 18-74 yaş arasında değişmekte idi. Kontrol grubunun yaş aralığı 23-65 ($45,15 \pm 11,79$) iken OSAS'lı hasta grubunun yaş aralığı 18-74 ($48,45 \pm 12,17$) idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p:0,293$).

Kontrol grubunun 12'si (%60) kadın, 8'i (%40) erkek; hasta grubunun 24'ü (%40) kadın, 36'sı (%60) erkek idi. Grupların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p:0,119$).

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri

Parametre	Kontrol (N=20)	Hasta (N=60)	p değeri		
Yaş, yıl	$45,15 \pm 11,79$	$48,45 \pm 12,17$	0,293 ^(s)		
Cinsiyet			0,119 ^(p)		
Kadın; N(%)	12 (%60)	24 (%40)			
Erkek; N(%)	8 (%40)	36 (%60)			
	Kontrol (N:20)	Hafif OSAS (N:20)	Orta OSAS (N:20)	Ağır OSAS (N:20)	p değeri
Cinsiyet					
Kadın; N(%)	12 (%60)	7 (%35)	9 (%45)	8 (%40)	0,419 ^(p)
Erkek; N(%)	8 (%40)	13 (%65)	11 (%55)	12 (%60)	
Yaş, yıl	$45,15 \pm 11,79$	$45,4 \pm 13,56$	$47,25 \pm 12,69$	$52,7 \pm 9,21$	0,167 ^(an)

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir.

(s): Student's t testi, (an): ANOVA testi, (p): Pearson ki kare testi

$p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (p= istatistiksel anlamlılık, N= olgu sayısı)

Hasta ve kontrol grubunun; hiperlipidemi, serebrovasküler olay, diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, epilepsi ve tiroid hastalıkları varlığı

incelendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,308$, $p: 0,283$, $p: 0,891$, $p: 0,799$, $p: 0,25$, $p: 0,503$)

2-ANTROPOMETRİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Gruplarının Antropometrik Özellikleri

<i>Parametre</i>	<i>Kontrol (N:20)</i>	<i>Hafif OSAS (N:20)</i>	<i>Orta OSAS (N:20)</i>	<i>Ağır OSAS (N:20)</i>	<i>p değeri</i>
Boy(cm)	167,6 ± 6,85	168,3±9,51	166,85±9,73	165,4±8,43	0,749 ^(an)
Kilo(kg)	76,2 ± 10,6	82,8±15,57	82,65±12,65	92,1±19,19 ^a	0,012 ^(an)
VKİ(kg/m²)	27,8 (7)	29,35(6,95)	29,75 (6,38)	29,75(11,97) ^a	0,047 ^(k-w)
BoyunÇevresi (cm)	37,5(4)	39(3,75)	39,5(1)	41 (3) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)
KalçaÇevresi (cm)	109,5(17,25)	112 (16)	108,5(10,25)	110 (19,25)	0,383 ^(kw)
BelÇevresi(cm)	94,05 ± 10,9	102,8±14,52	100,8 ± 9,33	108 ± 11,5 ^a	0,004 ^(an)
Bel/KalçaOranı	0,86 ± 0,08	0,92 ± 0,07	0,93 ± 0,08 ^a	0,93 ± 0,06 ^a	0,013 ^(an)

Veriler parametrik olup olmamasına göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası açıklık) şeklinde verilmiştir.

p = istatistiksel anlamlılık, N= olgu sayısı,

^a:kontrol grubundan farklı, ^b:hafif osas grubundan farklı, ^c:orta osas grubundan farklı)

(^{An}):ANOVA testi,(^{K-w}):Kruskal-wallis testi

OSAS ve kontrol gruplarının kiloları, VKİ, bel çevresi incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup ($p: 0,012$, $p:0,047$, $p: 0,033$) çoklu karşılaştırmalar sonucunda kilo ölçümünün, VKİ'nin, bel çevresinin; ağır OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p: 0,007$, $p: 0,033$, $p:0.002$).

OSAS ve kontrol gruplarının boyun çevresi ölçümü incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup ($p <0,001$) çoklu karşılaştırmalar sonucunda boyun çevresinin; ağır OSAS grubunda kontrol ve hafif OSAS grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p: <0,001$, $p: 0,045$).

OSAS ve kontrol gruplarının bel/kalça oranı incelendiğinde; gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş ($p: 0,013$) olup çoklu karşılaştırmalar sonucunda bel/kalça oranının ağır ve orta OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur ($p: 0,025$, $p: 0,042$).

Grupların boy ölçümleri ve kalça çevresi ölçümleri değerlendirildiğinde; kontrol ve OSAS grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p: 0,749$, $p: 0,383$).

3-POLISOMNOGRAFIK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 12. Hasta ve Kontrol Gruplarının Polisomnografik Verileri

PARAMETRE	KONTROL (N:20)	HAFİF OSAS (N:20)	ORTA OSAS (N:20)	AĞIR OSAS (N:20)	P DEĞERİ
TOPLAM UYKU SÜRESİ (DK.)	360,95(75,93)	360,7(61,5)	361 (79,05)	343,6 (104,3)	0,614 ^(k-w)
UYKU ETKİNLİĞİ (YÜZDE)	81,5 (16,88)	85,1 (14,08)	82 (16,38)	76,6 (18,6)	0,205 ^(k-w)
NREM EVRE 1 YÜZDESİ	14,7 (6,2)	17,05 (9,8)	17,9 (9,88)	25,5(18,45) ^{a,b}	0,001 ^(kw)
NREM EVRE 2 YÜZDESİ	53,38± 11,55	57,21±11,66	52,36±10,29	45,3±14,64 ^b	0,023 ^(an)
REM AHİ	5,5 ± 4,02	15,98±12,03	28,71±20,44 ^a	46,63±33,61 ^{a,b,c}	<0,001 ^(an)
NREM AHİ	2,6 (2,03)	10,35 (6,35)	18,7 (6,8) ^{a,b}	35,1 (22,87) ^{a,b,c}	<0,001 ^(kw)
TOTAL UYKU AHİ	3 (1,9)	12,1 (5,25)	20,55(4,57) ^{a,b}	37,4 (22,63) ^{a,b,c}	<0,001 ^(kw)
NREM EVRE 1 SÜRESİ(DK.)	51,8 (16,75)	49,25(38,75)	61,6 (37)	86 (46,2) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)
NREM EVRE 2 SÜRESİ(DK.)	194,27±55,22	196,5±53,69	187,09±47,3	149,87±54,7 ^b	0,022 ^(an)
NREM EVRE 3 SÜRESİ(DK.)	53,75(37)	49 (55,63)	38,25(37,63)	39,5 (39,63)	0,683 ^(k-w)
REM SÜRESİ(DK.)	54,25 (32,5)	55,25(36,25)	47,25(17,75)	37,5 (44,93)	0,104 ^(k-w)
TOPLAMDA %90 SATÜRASYON ALTINDA GEÇEN SÜRE(DK.)	0,05 (0,28)	0,6 (2,6)	1,65 (9,13) ^a	38,4 (119,5) ^{a,b,c}	<0,001 ^(kw)
DESATURASYON İNDEKSİ	2,1 (2,45)	7,8 (10,45)	17,8 (7,33) ^a	41,8 (27,5) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)
ORTALAMA OKSİJEN SATÜRASYONU	95 (2)	94,5(1)	94 (2)	93 (2) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)
MİNİMUM SATÜRASYON	91 (6)	86,5 (5,75)	84 (8) ^a	77 (9,5) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)
PLM KRİTERLERİNE GÖRE BACAĞI HAREKET İNDEKSİ	3,25 (6,33)	9,6 (27,68)	16,45(25,5) ^a	16,5 (25) ^a	0,010 ^(k-w)

Veriler parametrik olup olmamasına göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası açıklık) şeklinde verilmiştir.

(an): ANOVA testi, ^(k-w): Kruskal-Wallis testi

(p= istatistiksel anlamlılık, N= olgu sayısı,

(^a:kontrol grubundan farklı, ^b:hafif osas grubundan farklı, ^c:orta osas grubundan farklı)

Total uyku süresi, uyku etkinliği ve NREM evre 3 ve REM uyku süresi açısından kontrol ve OSAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 12).

Rem AHİ, NREM AHİ, Total uyku AHİ, ortalama oksijen saturasyonu, minimum oksijen saturasyonu değerlendirildiğinde; gruplar arasında istatistiksel

açından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p: <0,001$, $p: <0,001$, $p: <0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) (Tablo 12).

NREM evre 1 uyku süresi ve uyku yüzdesi; OSAS ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olup ($p < 0,001$, $p < 0,001$), çoklu karşılaştırmalar sonucunda; ağır OSAS grubunda hafif OSAS ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p: 0,004$, $p: 0,002/p: 0,007, p: 0,002$).

NREM evre 2 uyku süresi ve uyku yüzdesi; OSAS ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olup ($p: 0,022/ p: 0,023$), çoklu karşılaştırmalar sonucunda hafif OSAS grubunda ağır OSAS grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p: 0,040$, $p: 0,016$).

Toplamda %90 satürasyon altında geçen süre; OSAS ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olup ($p < 0,001$), çoklu karşılaştırmalar sonucunda; ağır OSAS grubunda – kontrol, hafif ve orta OSAS grubundan ve orta OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p: <0,001$, $p: <0,001$, $p: 0,034$, $p: :0,002$).

Desaturasyon indeksi; OSAS ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olup ($p < 0,001$), çoklu karşılaştırmalar sonucunda; ağır OSAS grubunda kontrol ve hafif OSAS grubundan ve orta OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p: <0,001$, $p: <0,001$, $p: <0,001$).

PLM kriterlerine göre bacak hareket indeksi OSAS ve kontrol grubunda istatistiksel olarak farklı olup ($p: 0,010$), çoklu karşılaştırmalar sonucunda kontrol grubunda orta ve ağır OSAS grubundan anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır ($p: 0,038$, $p: 0,015$).

4-BİYOKİMYA VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 13. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimya Verileri

<i>PARAMETRE</i>	<i>KONTROL (N:20)</i>	<i>HAFİF OSAS (N:20)</i>	<i>ORTA OSAS (N:20)</i>	<i>AĞIR OSAS (N:20)</i>	<i>p DEĞERİ</i>
<i>İNSÜLİN(MIU/ML)</i>	8,77±4,27	8,88±3,68	8,94±2,74	9,7±5,76	0,903 ^(an)
<i>HOMA_IR(MG/DL)</i>	1,8 (1,42)	2 (1,31)	1,85(1,61)	1,87(3,12)	0,933 ^(k-w)
<i>LDL (MG/DL)</i>	109 (32)	94(65,75)	117 (33,5)	127 (40)	0,103 ^(k-w)
<i>TRİGLİSERİT (MG/DL)</i>	151,5(122)	133(161,7)	132(88)	206(142,5)	0,278 ^(k-w)
<i>TOTALKOLESTEROL(MG/DL)</i>	186,5(32,75)	169(68,75)	190(47)	215 (63)	0,364 ^(k-w)
<i>HDL (MG/DL)</i>	47,94± 9,15	48,06±9,99	45,33±9,59	46,63±11,48	0,836 ^(an)
<i>AÇLIKGLUKOZ (MG/DL)</i>	93 (15)	92 (31)	87 (43,5)	96,5 (24)	0,794 ^(k-w)
<i>HBA1C (%)</i>	5,55(0,77)	6,1 (1,45)	5,7 (1,3)	6 (1)	0,172 ^(k-w)

Veriler parametrik olup olmamasına göre ortalama ± standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası açıklık) şeklinde verilmiştir.

(an):ANOVA testi ,^(k-w): Kruskal-Wallis testi (*p*= istatistiksel anlamlılık, N= olgu sayısı)

(^a:kontrol grubundan farklı, ^b:hafif osas grubundan farklı, ^c:orta osas grubundan farklı)

Açlık insülin, HOMA IR, LDL, Triglicerit, Total kolesterol, HDL, açlık glukoz ve HbA1c düzeyleri; kontrol ve OSAS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir (*p*:0,903, *p*:0,933, *p*:0,103, *p*:0,278, *p*:0,364, *p*:0,836, *p*:0,794, *p*: 0,172) (Tablo 18).

5-NESFATİN-1 VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 14. Hasta ve Kontrol Gruplarının Nesfatin-1(pg/ml) değerleri

	<i>KONTROL (N:20)</i>	<i>HAFİF OSAS (N:20)</i>	<i>ORTA OSAS N:20)</i>	<i>AĞIR OSAS (N:20)</i>	<i>P DEĞERİ</i>
<i>NESFATİN-1 (PG/ML)</i>	629,0 (2523,2)	173,9 (38,2)	130,05 (29,01) ^{a,b}	133,5(58,78) ^{a,b}	<0,001 ^(kw)

Veriler ortanca (çeyrekler arası açıklık) şeklinde verilmiştir.

(^{k-w}):Kruskal-Wallis testi

(*p*= istatistiksel anlamlılık, N= olgu sayısı)

(^a:kontrol grubundan farklı, ^b:hafif osas grubundan farklı, ^c:orta osas grubundan farklı)

Grupların nesfatin-1 değerleri incelendiğinde medyan nesfatin-1 değeri; kontrol grubunda 629,0 (2523,2) pg/ml, hafif OSAS grubunda 173,9 (38,2) pg/ml,

orta OSAS grubunda 130,05 (29,01) pg/ml, ağır OSAS grubunda 133,5 (58,78) pg/ml saptanmış olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p: <0,001$). Çoklu karşılaştırmalar sonucunda nesfatin-1 değerinin kontrol grubunda orta ve ağır OSAS grubundan ve hafif OSAS grubunda orta ve ağır OSAS grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ($p: <0,001$, $p: <0,001$, $p: <0,001$, $p: <0,001$).

Tablo 15. Nesfatin-1 ile Diğer Parametrelerin Korelasyonları

	Nesfatin -1	
	rho	p değeri
VKi	-0,429	<0,001
Boy	0,235	0,037
Kilo	-0,326	0,003
Boyun Çevresi	-0,357	0,003
Bel Çevresi	-0,327	0,003
Bel/kalça Oranı	-0,208	0,066
NREM Evre 2 Uyku Yüzdesi	0,239	0,034
LDL	-0,278	0,020
Ortalama Oksijen Saturasyonu	0,426	<0,001
Desaturasyon İndeksi	-0,667	<0,001
Minimum Saturasyon	0,479	<0,001
Toplamda %90'ın Altında Geçen Süre(dk.)	-0,571	<0,001
Rem AHİ	-0,477	<0,001
NREM AHİ	-0,644	<0,001
HOMA_IR	-0,181	0,124
Hba1c	-0,241	0,055
REM uyku süresi	0,091	0,425
NREM evre3 uyku süresi	0,001	0,995
Total Kolesterol	-0,209	0,075
HDL	0,086	0,476
Trigliserit	-0,157	0,181

İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$, rho: Spearman korelasyon katsayısı

Nesfatin-1 ile VKİ, REM AHİ, toplamda %90 saturasyon altında geçen süre arasında; orta düzeyde negatif bir ilişki saptandı ($\rho:-0,429, p<0.001/ \rho:-0,477, p<0.001/ \rho:-0,571, p>0.001$)

Nesfatin-1 ile NREM AHİ ve desaturasyon indeksi arasında; yüksek negatif bir ilişki saptandı ($\rho:-0,644, p<0,001/ \rho:-0,667, p < 0,001$).

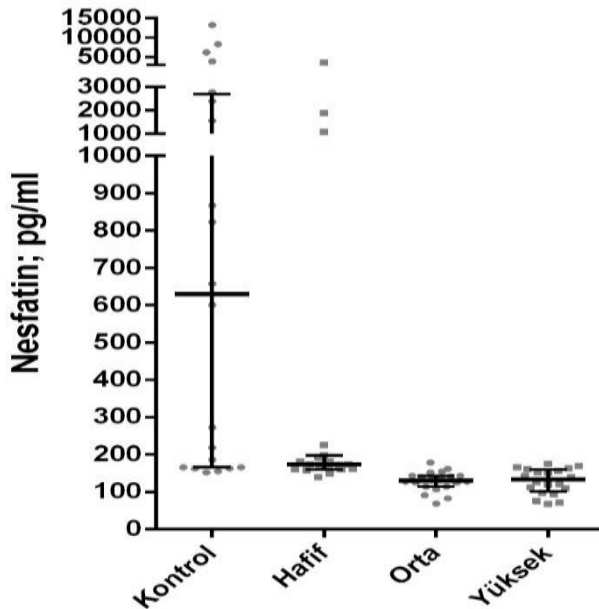
Nesfatin-1 ile bel çevresi, boyun çevresi, kilo arasında; zayıf negatif bir ilişki saptandı. ($\rho:-0,327, p: 0,003/ \rho:-0,357, p: 0,003/ \rho:-0,326, p: 0,003$)

Nesfatin-1 ile ortalama oksijen saturasyonu ve minimum saturasyon arasında; orta düzeyde pozitif bir ilişki saptandı ($\rho:0,426, p<0,001/ \rho:0,479, p<0.001$).

Nesfatin-1 ile boy ölçümü, NREM evre 2 uyku yüzdesi arasında; düşük düzeyde pozitif bir ilişki saptandı ($\rho:0,235, p:0,037/ \rho: 0,239, p: 0,034$).

Nesfatin-1 ile LDL arasında; zayıf negatif bir ilişki saptandı ($\rho:-0,278, p:0,020$)

Nesfatin -1 düzeyi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p:0,450$). Ayrıca hiperlipidemi, serebrovasküler olay, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı ile nesfatin -1 düzeyi arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p: 0,547, p:0,114, p: 0,383, p:0,098, p:0,381$).



Figür 1. Kontrol ve OSAS Gruplarının Nesfatin-1 değerlerinin nokta dağılım grafiği ile gösterimi (Her nokta bir örneğin nesfatin-1 değerini; yatay çizgiler aşağıdan yukarıya sırasıyla birinci çeyrek, ortanca ve üçüncü çeyrek değerlerini; dikey çizgi çeyrekler arası açıklığı göstermektedir)

TARTIŞMA

OSAS; uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonundaki azalma ile karakterize bir sendrom'dur (1). OSAS prevalansı erkeklerde %3.1-%7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında değişmektedir (2). OSAS'ın etyopatogenezinde en önemli risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, obezite, horlama, genetik faktörler, artmış boyun çapı, üst hava yolunu daraltan anatomik lezyonlar, solunum merkezi motor out-put'un azalmasıdır (48) .

Nesfatin-1 2006 yılında Oh-I ve arkadaşları tarafından keşfedilen, hipotalamusun iştah kontrolünden sorumlu çekirdeklerinden salgılanan bir tokluk molekülüdür (9). Yapılan çalışmalarda sıçanlara intraserebroventriküler olarak nesfatin-1 uygulanmış ve nesfatin-1'in doz bağımlı olarak iştahı azalttığı izlenmiştir. Yine aynı çalışmada; nesfatin-1'in intraserebroventriküler uygulama sonrasında ise kilo kaybına neden olduğu saptanmıştır. Nesfatin-1 anoreksijenik etkisini leptinden bağımsız ancak melanokortin 3/4 reseptörüne bağlı olarak gösterir (9). Nesfatin-1'in anoreksijenik etkisi yanında aynı zamanda; antiinflamatuvar, anti-apoptotik, nöroprotektif, antihiperglisemik, anksiyojenik, hipertansif etkileri de bulunmaktadır. Bunlara ek olarak mide boşalmasını geciktirdiği ve paradoksal uykuda düzenleyici olarak rol aldığı da bilinmektedir (208).

Nesfatin-1'in anoreksijenik etki mekanizmasını aydınlatmak için yapılan bir çalışmada leptin dirençli sıçanlara, nesfatin-1 intraserebroventriküler olarak uygulanmış ve doz bağımlı olarak 6 saat boyunca gıda alımını inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca sıçanlara nesfatin-1'in etkisini inhibe eden antikor da verilerek sıçanlarda iştah artışı sağlanmıştır (9,10).

Yang ve arkadaşlarının sıçanlarla yaptığı başka bir çalışmada, sıçanlara verilen nesfatin-1'in, gastrik boşalmayı yavaşlatıp gastrik asidin salınmasını baskı altına aldığı görülmüş ve bu sayede besinlerin midede kalarak tokluğa neden olabileceği düşünülmüştür (219).

Abacı ve arkadaşlarının çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada; obez ve hipertansiyonu olanlarda nesfatin-1 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır. Nesfatin-1'in VKİ ile negatif kolerasyon gösterdiğini ve obezlerde besin alımının regülasyonu üzerinde anoreksojenik etki gösterdiğini vurgulamışlardır (210).

Nesfatin-1'in osmotik pompa ile serebral ventriküllere düzenli olarak sürekli infüzyonu besin alımında, vücut ağırlığında, mezenterik, subkutan ve epididimal yağ kitlesinde dolayısıyla VKİ' de önemli oranlarda azalmaya neden olurken iskelet kaslarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (212). Bu sonucun ileri çalışmalarla desteklenmesiyle; obezlerde nesfatin-1 infüzyonu ile kilo kaybı elde edilecek ve bu sırada istenilmeyen bir durum olan iskelet kası kaybının azalıp sadece yağ dokusu kaybına dönmesini sağlanabilecektir. Böylece obezite tedavisinin etkinliği artırılmış olacaktır ve kilo geri alımına neden olan kas kaybının da önüne geçilmiş olunacaktır. Bu çalışmalar obezitenin patogenezinde nesfatin-1'in önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

OSAS'ın etyopatogenezinde en önemli faktörün obezite olduğu bilinmektedir (55). Obez hastaların %50-77 'sinde OSAS mevcuttur. Özellikle üst vücut obezitesi olanlar ve VKİ ≥ 40 kg/m² olan morbid obezlerde bu risk çok daha fazladır (56,57). OSAS'lı hastalarda obezitenin artma nedeni OSAS'ta derin uyku kaybı nedeni ile bu dönemde salınan büyüme faktörünün azalması ve böylece lipoliz kaskadının bozulmasıdır (98). Biz de çalışmamızda ağır OSAS grubunun VKİ'ni kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p: 0,047$). Nesfatin-1 düzeyleri ile VKİ arasında da orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon saptadık ($\rho: -0,429$, $p: <0,001$). Bizim çalışmamızdaki hareket noktamız da bu durum oldu yani obezite ile OSAS arasındaki kanıtlanmış olan ilişkide tokluk molekülü olduğu gösterilen ve başta hipotalamus olmak üzere pek çok dokudan salgılanan nesfatin-1'in OSAS' daki rolünü ve nesfatin-1 düzeyleri ile OSAS şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Visseral abdominal yağ birikiminin, subkutanöz ve total yağ birikiminden daha fazla oranda OSAS ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (43,44). Çalışmamızda

abdominal obezite için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olan bel çevresi ölçümünün ağır OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık ($p: 0,004$). Ayrıca bel çevresi ile nesfatin-1 değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki mevcuttu ($\rho:-0,327, p:0,003$). Ayrıca bel/kalça oranı 'nı da ağır ve orta OSAS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptamış olup ($p:0,013$) bel/kalça oranı ile nesfatin-1 arasında anlamlı olmayan negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi ($\rho:-0,208, p:0,066$).

Boyun çevresi artışının OSAS için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (58,59,70). Obez OSAS'lı hastalarda boyun çevresinde aşırı yağ dokusu birikimi, normalden uzun yumuşak damak ve geniş uvula nedeni ile havayolunda daralma mevcuttur (57). Boyun çevresi ölçümü üst solunum yolundaki yumuşak doku ve yağ dokusunu göstermektedir. Yağ dokusu daha çok lateral faringeal duvar ve lateral faringeal yağ yastıkçıklarında birikmektedir (59). Üst hava yolunu çevreleyen dokularda yağ oranı OSAS'lılarda fazladır. Yağın fazlalığı bir yandan üst hava yolunu daraltırken diğer yandan dilatör kasların etkisini zayıflatır (43,44). Çalışmamızda ağır OSAS grubunda medyan boyun çevresini 41 (3) cm, kontrol grubunda 37,5 (4) cm olarak saptadık. Boyun çevresi ile OSAS şiddeti arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu gösterdik ($p: <0,001$). Ayrıca boyun çevresi ölçümü ile nesfatin-1 düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon mevcuttu ($\rho:-0,357, p:0,003$).

İnsülin direnci; insülinin kendisine duyarlı dokulardaki karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasını düzenleme yeteneğinin bozulmasıdır ve diyabetin öncü halidir. OSAS'da hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın, stres yanıtına bağlı olarak aktive olduğunu ve kortizol salınımının artışının insülin direncine ve visseral obeziteye yol açtığını bilinmektedir (117). Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta ve sonuç olarak kandaki glukoz düzeyini arttırmaktadır (118). Regazetti ve arkadaşları hipoksinin; adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığını göstermişlerdir (110). OSAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci artmaktadır. Stoohs ve arkadaşları VKİ'ne bağlı olarak ortaya çıkan insülin

direncinin OSAS'ı olanlarda OSAS'ı olmayanlara göre daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir (111). Biz çalışmamızda OSAS ve kontrol grubu arasında insülin direnci yönünden fark saptamadık ($p:0,933$). Literatürde serum nesfatin-1 ve HOMA-IR düzeyleri arasındaki korelasyon, çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Deniz ve arkadaşlarının 60 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada serum nesfatin-1 düzeyleri ile HOMA-IR arasında negatif bir ilişki bulunmuşken (209), Abacı ve arkadaşları (210) HOMA-IR ile serum nesfatin-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamamıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yeni tanı almış tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda plazma nesfatin-1 seviyesini yüksek bulmuşlardır (211). Cheng ve arkadaşlarının yaptığı yenidoğanlarda nesfatin-1 ile büyüme ve gelişme arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada ise nesfatin-1 ile insülin rezistansı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (214). Biz de çalışmamızda nesfatin-1 değerleri ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($\rho: -0,181$, $p: 0,124$). Ayrıca çalışmamızda OSAS grupları ve kontrol grubu arasında da HOMA-IR'nin anlamlı farkı yoktu.

Bonnet ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inflamasyon cevabı oluşturan lipopolisakkaritler sıçanlara enjekte edilmiş ve inflamasyon cevabı başlatılmıştır. İnflamasyon cevabıyla beraber nesfatin-1 üreten nöronların c-fos ekspresyon artışı ile aktivite oldukları tespit edilmiştir (182). Bir başka çalışmada da sıçanlarda travmatik beyin hasarı yaratılmış ve nesfatin-1'i santral olarak enjekte ederek antiinflamatuvar yanıt değerlendirilmiştir. Nesfatin-1 alan travmatik beyin hasarı yaratılmış sıçanlarda miyeloperoksidaz aktivitesinde doz bağımlı olarak anlamlı azalma izlenmiştir (15). Bu çalışmalar bize nesfatin-1'in antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. OSAS'a bağlı olarak gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle oluşan hipoksi, asfiksi, asidoz ve hiperkapninin lokal ve sistemik inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (14). Çalışmamızda OSAS şiddeti ile azalan nesfatin -1 düzeyleri akıllara inflamatuvar yolağı da getirmektedir.

OSAS'lı hastalarda; hava yolu tıkanıklığı solunum yükünü artırmakta, arousallar ve aralıklı hipoksi sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna sebep olmaktadır. Bu nedenlerle OSAS 'da enerji ihtiyacı artmaktadır (213). OSAS'lı

bireylerde uyku bozukluğuyla; VKİ ve karbonhidratlı yiyecek tüketiminin artışı ilişkilidir. Enerji tüketiminin ölçüldüğü çalışmalarda uyku süresi kısa olan bireylerde enerji tüketiminin % 4-5 arttığı ve bu artışın 90-100 kkal /gün'e denk geldiği ileri sürülmektedir (213). Rontoyanni ve arkadaşları (214) tarafından yapılan çalışmada uyku bozukluğu olan erkeklerin yağlı yiyecekleri daha fazla tercih ettiği belirlenmiştir. Çalışmaya katılan erkeklerin 2 gün 4 saatlik uyku sonrasında iştahlarının arttığı özellikle enerji yoğunluğu fazla yiyecekleri daha fazla tükettikleri görülmüştür. Bu bireylerde iştahı azaltan leptinin azaldığı, iştahı artıran ghrelinin ise arttığı görülmektedir. Aynı mekanizma ile OSAS'lı hastalarda iştahı azaltan nesfatin-1 'in OSAS şiddeti ile azalması olasıdır.

Yapılan çalışmalarda mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen OSAS hastalarında nesfatin-1 düzeylerinin VKİ'den bağımsız bir şekilde OSAS şiddetiyle orantılı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (16-18). Biz de çalışmamızda OSAS şiddeti ile nesfatin-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hafif, orta, ağır OSAS hastaları ve kontrol grubunun nesfatin-1 düzeylerini ELİSA yöntemi ile ölçtük. Nesfatin-1 düzeyini kontrol grubunda 629,0 (2523,2) pg/ml, hafif OSAS grubunda 173,9 (38,2) pg/ml, orta OSAS grubunda 130,05 (29,01) pg/ml, ağır OSAS grubunda 133,5 (58,78) pg/ml saptadık. Nesfatin-1 düzeyi ile OSAS'ın şiddeti arasında anlamlı negatif bir korelasyon olduğunu gösterdik ($p: <0,001$). Obezite ve onun yol açtığı OSAS gibi bozukluklar ile mücadelede en önemli faktör; obezitenin nedenlerini anlamak ve buna yönelik mücadele yöntemlerini geliştirmektir. Kan beyin bariyerini iki yönlü ve doymaksızın geçtiği gösterilen nesfatin-1 ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki hayvan deneyleri, sistemik veya lokal nesfatin-1'in ilaç olarak uygulanmasının kilo kaybına neden olabileceği görüşünü doğrulamaktadır (151-152). Peppard ve arkadaşları %10 kilo alımının uyku apnesi gelişmesini 6 kat artırdığını, %10 kilo verilmesinin ise AHİ'nde %26 azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir (215). Ayrıca VKİ 'den bağımsız olarak OSAS şiddeti ile nesfatin -1 düzeylerinin düştüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (16-18). Sistemik veya lokal nesfatin-1 uygulaması ile OSAS şiddetinde iyileşme olabileceğine dair yeni umutlar oluşmuştur.

Shen ve arkadaşları OSAS'lı hastalarda serum nesfatin-1 düzeyini araştırmıştır (18). Bu çalışmada OSAS'lı hastalarda serum nesfatin-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulmuşlar ve nesfatin-1 düzeyi ile OSAS şiddeti arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır (18). Yapılan çalışmalar nesfatin-1'in anoreksijenik etkisinin yanında antiinflamatuvar etkisinin olduğunu da göstermektedir (15). OSAS'ın da lokal ve sistemik inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (14). Bu nedenle Shen ve arkadaşları nesfatin-1'in inflamasyon yoluyla da OSAS mekanizmasına dahil olabileceğini düşünmüşlerdir (18). Ayrıca obezite de OSAS için majör risk faktörüdür ve OSAS'lıların %70'i obezdir. Nesfatin-1'in gıda alımı ile ilişkili bir molekül olduğu ve gıda alımını azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (9). Nesfatin-1 ve OSAS arasındaki ilişkinin obezite ile de ilgili olabileceği düşünülmüştür (18). Yine aynı çalışmada; VKİ, HOMA-IR, LDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri, oksijen desatürasyon indeksi, epworth uykululuk skalası puanı ile nesfatin-1 arasında negatif korelasyon; minimum O₂ düzeyleri ile nesfatin-1 arasında da pozitif korelasyon bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda nesfatin-1 düzeyleri ile VKİ, LDL, oksijen desatürasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptarken nesfatin-1 ile HOMA-IR, total kolesterol, trigliserit arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon saptadık. Ayrıca minimum O₂ düzeyleri ve ortalama oksijen satürasyonları ile nesfatin-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık. Shen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ayrıca obez OSAS'lılar ile nonobez OSAS'lıların nesfatin-1 düzeyleri de karşılaştırılmış ve obez OSAS'lılarda nesfatin-1 düzeyinin daha düşük olduğu verisine ulaşmışlardır (18). Biz de çalışmamızda OSAS grubunun kontrol grubundan anlamlı olarak daha kilolu olduğunu ve OSAS şiddeti arttıkça vücut ağırlığının da arttığını saptadık ($p: 0,012$). Nesfatin-1 düzeyleri ile kilo arasındaki ilişkiye baktığımızda ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptadık ($p: 0,003$). Bu çalışma sonucunda düşük nesfatin-1 düzeylerinin OSAS varlığı ve şiddeti ile ilgili bağımsız prediktör bir markır olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (18).

Ömer Araz ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer çalışmada da (16) OSAS ve iştahı baskılayan bir hormon olan nesfatin-1 'in VKİ, yaş ve cinsiyetten bağımsız

olarak ilişkisi araştırılmıştır. OSAS ve obezite; artmış sempatik aktivite, oksidatif stres ve inflamatuvar aktivite gibi aynı mekanizmaları paylaşmaktadırlar ve santral obezite de OSAS için çok önemli bir risk faktörüdür. Bu nedenle OSAS ve anoreksijenik etkili nesfatin-1'in ilişkisi merak uyandırmıştır. Yapılan çalışmada OSAS grubunda kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulmuşlardır. Ayrıca nesfatin-1 ile AHİ arasında da anlamlı negatif korelasyon saptamışlardır. Biz de yaptığımız çalışmada AHİ ile nesfatin-1 düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptadık ($p < 0,001$). Araz ve arkadaşları ayrıca nesfatin-1 düzeyi ile boyun çevresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki saptamışlardır. Düşük nesfatin-1 düzeylerinin iştahı artırdığını ve böylece kilo alımını ve boyun çevresini artırdığı ve OSAS'a neden olduğu düşünülmüştür. Biz de çalışmamızda nesfatin-1 düzeyleri ile boyun çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptadık ($p: 0,003$). Araz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sonuç olarak düşük nesfatin-1 düzeyleri olan obez OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 replasmanı ile fayda sağlanabileceği düşünülmüştür.

Aksu ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada; metabolik sendromu olan OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 düzeyi ile metabolik sendromu olmayan OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 düzeyi karşılaştırılmıştır (17). OSAS'lılarda hipotalamik-hipofizer-adrenal aksın, stres yanıtına bağlı olarak aktive olduğunu ve kortizol salınımının artışının insülin direncine ve visseral obeziteye yol açtığı gösterilmiştir. Uyku bölünmeleri, sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığını azaltmakta ve insülin direncine neden olmaktadır (118). Yapılan bu çalışmada nesfatin-1 düzeylerinin metabolik sendromu olan OSAS'lı hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca insülin direnci ve nesfatin-1 arasında aynı bizim çalışmamızda olduğu gibi istatistiksel olarak anlamlı olmayan negatif bir ilişki saptamışlardır (17).

Paradoksal Uyku (REM), yetişkin insanlarda sikluslar halindedir ve normal bir gece uykusunun % 20-25'ini oluşturur. Jago ve arkadaşlarının ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada endojen nesfatin-1 düzeyleri ile REM uykusu arasında pozitif korelasyon olduğu görülmüş, anti-nesfatin-1 serumu verilen ratlarda ise REM epizodlarının azaldığı görülmüştür (216). NREM evre 3 ve REM uykusunun azaldığı

bilinen OSAS 'da (217) ise serum nesfatin- 1 değerlerinin daha düşük olması beklenir. Biz de çalışmamızda OSAS'lı hasta grubunda; REM ve NREM evre 3 uyku süresini kontrol grubuna göre azalmış olduğunu gözlemledik ve REM ve NREM evre3 uyku süresi ile nesfatin-1 düzeyi arasında istatistik olarak anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptadık.

OSAS'lı hastalarda tekrarlayan apne/hipopne periyotları sonucunda ortalama oksijen satürasyonu azalmakta, toplamda %90 saturasyon altında geçen süre ve desatürasyon indeksi artmaktadır. Bizim sonuçlarımızda da beklendiği gibi OSAS şiddeti arttıkça ortalama oksijen satürasyonu azalmakta, toplamda %90 saturasyon altında geçen süre ve desatürasyon indeksi artmaktadır. Ayrıca toplam uyku süresinin OSAS şiddeti arttıkça azaldığı da çalışmamızda görülmüştür. Ortalama oksijen satürasyonu ve minimum oksijen satürasyonu ile nesfatin-1 arasında anlamlı pozitif korelasyon; desatürasyon indeksi ve toplamda %90 satürasyon altında geçen süre ile nesfatin-1 arasında da anlamlı negatif korelasyon saptadık.

American Sleep Health Study çalışmasına göre obeziteden bağımsız olarak genç erkek ve kadınlarda AHİ ile HDL kolesterolü arasında zıt bir ilişki görülmüştür (119). Uyku kliniğine başvuran OSAS'lı bireylerde VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra OSAS'lı olmayanlara göre dislipidemi prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (120). Bizim çalışmamızda da AHİ ile HDL arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon saptanmıştır ($p:0,212$, $\rho:-0,149$). Çalışmamızda kontrol ve OSAS grubu arasında HDL, LDL, total kolesterol düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Yin Y ve arkadaşlarının farelerde yaptıkları çalışmada; Nesfatin-1'in sürekli periferik infüzyonunun, plazma trigliserit ve kolesterol düzeylerini azalttığı görülmüştür (218). Biz de çalışmamızda nesfatin-1 düzeyleri ile total kolesterol ve trigliserit arasında anlamlı olmayan negatif korelasyon, HDL kolesterol ile anlamlı olmayan pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca nesfatin-1 ile LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptadık.

Su ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ve periferik etkiyle oluştuğu gösterilmiştir (170). Yine nesfatin-1 düzeylerinin Tip 2 diyabette sağlıklı kontrol grubuna göre düşük olduğu gösterilmiştir (176). Yani glukoz seviyelerinin yüksek olduğu olgularda nesfatin-1 düzeyleri baskılanmaktadır. Bizim çalışmamızda diyabetli olan ve olmayan hastalar arasında nesfatin-1 seviyesinin anlamlı farkı gözlenmedi ($p: 0,383$). Bu durum 80 çalışma hastamızın sadece 16'sının diyabetli olmasıyla ilişkili olarak yanıltıcı olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda OSAS ve kontrol grubu arasında HgA1c değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı. HgA1c değeri ile nesfatin-1 arasında da anlamlı olmayan negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,241$, $p:0,055$). HgA1c-nesfatin-1 ilişkisi nesfatin-1'in antihiperglisemik etkisine bağlandı.

Sonuç olarak; bu çalışmada yeni keşfedilen bir molekül olan nesfatin-1'in OSAS şiddeti ile ilişkisi araştırılmıştır. Gruplar yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, kolesterol düzeyleri, insülin rezistansı açısından benzer özellik göstermekteyken OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu ve OSAS şiddeti arttıkça da nesfatin-1 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu da OSAS ile nesfatin-1 arasında bir ilişkinin olduğunu göstermektedir.

Yapılan çalışmalarda OSAS hastalarında nesfatin-1 düzeylerinin düşük olmasının mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen 4 mekanizma ile OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 seviyesi OSAS şiddeti ile ilişkili olarak düşük seyrediyor olabilir.

1-OSAS'ın inflamatuvar bir hastalık olması ve nesfatin-1'in de antiinflamatuvar özellikte bir molekül olmasıyla ilişkili olarak; ağır OSAS'lı hastalarda nesfatin-1 seviyesinin düşük olması nedeniyle OSAS şiddeti artmış olabilir (16-18).

2-OSAS'lı hastaların genellikle obez olması ve VKİ yüksek hastalarda da besin alımını azaltan nesfatin-1 seviyesinin düşük olmasıyla ilişkili olabilir (16-18).

3-OSAS hastalarında sık uyku bölünmesi, sempatik aktivasyonun artması gibi nedenlerle enerji ihtiyacında artma olmasıyla anoreksijenik bir molekül olan nesfatin-1 seviyelerinde azalma olabilir (108).

4-OSAS'da sık uyku bölünmelerinin sempatik aktiviteyi artırarak insülin duyarlılığını azaltması ve glukoz düzeyini arttırmasıyla ilgili olarak; antihiperglisemik özellikteki nesfatin-1'in azalması ilişkili olabilir (118).

Çalışmamızın kısıtlılıkları;

Hasta sayısının azlığı, hastalarımızdan sadece bir kez kan örneğinin alınması, hastaların uzun dönemde takip edilmemeleri, OSAS grubunda düşük seyreden nesfatin-1 düzeylerinin tedavi sonrasında değişip değişmediğinin bilinmemesidir. Bu konuda daha geniş hasta katılımlı ve daha uzun takip süreleri ile yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır

SONUÇ

Çalışmamızda OSAS hastaları ile kontrol grubu arasında serum nesfatin-1 düzeylerini ve OSAS şiddeti ile ilişkisini araştırdık. OSAS hastalarının serumlarında antiinflamatuvar ve anoreksijenik özelliğe sahip olan nesfatin-1 molekülünün kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğunu, OSAS'ın şiddeti arttıkça serum nesfatin-1 düzeylerinin düştüğünü ve OSAS'ın risk faktörlerinden obezitenin göstergesi olan VKİ, boyun çevresi, bel çevresi ile nesfatin-1 arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu gözlemledik.

Sonuçlarımız, serum nesfatin-1 düzeyi ile OSAS'ın şiddeti arasında ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Guillemineault C. Obstructive Sleep Apnea: The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin N America* 1985;69: 1187-203
- 2-Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
- 3-Güven SF. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara
- 4-Güven SF. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları 2002, Ankara
- 5-Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):711-6.
- 6-American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical spesifications 2015 version 2.2.
- 7- Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* (London, England). 2002;360(9328):237-45
- 8-Fırat H. Uyku apne sendomu tanısı in Toraks Derneği 2. kış Okulu 2003, Konya
- 9-Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*. 2006;12;443(7112):709- 12
- 10-Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, Nakata M, Yamamoto S, Yoshida N, Eguchi H, et al. Peripheral administration of nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin- independent mechanism. *Endocrinology*. 2009, 150(2):662-71.
- 11- Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(2 Pt 1):279-89.
- 12- Demir AU. Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) ve obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:177-93.
- 13- Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(2 Pt 1):279-89.

- 14-Kayhan S, Bülbül Y. Obstrüktif uyku apne sendromunda inflamasyon ve metabolik komplikasyonlar. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.2(2):1700- 177,2014
- 15-Ozsavci D, Erşahin M, 2011. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats. *Neurosurgery*, 68, 1699-1708.
- 16-Araz O, Ucar E Y, Dorman E, Bayraktutan Z,Yayla M , Yilmaz N, Acemoglu H, Halici Z, Akgun M: Is There a Relationship between Obstructive Sleep Apneae Syndrome Severity and Nesfatin-1. *Respiration* 2015;90:105–110
- 17-Aksu O, Aydın B, Doguç K.D., İlhan O., Ozturk O., Altuntas A. Et all.The Evaluation Of Nesfatin-1 Levels İn Patients With OSAS Associated With Mebolic Syndrom .*J.Endocrinol Invest*(2015)38:463-469
- 18-Shen P, Han Y, Cai B, Wang Y. Decreased levels of serum nesfatin-1 in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2015;19(2):515
- 19-Borbely AA. From slow waves to sleep hemeostasis: new pespectives. *Arch Itail Biol* 2001; 139: 53-61.
- 20-Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an invivo microdialysis study. *Nueroscince* 2000; 99(3): 507-17.
- 21-Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 591-605.
- 22-Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2002; 3: 451-459.
- 23-Mc Cormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebrall cortex and their role in neuromodilation 1992 Oct;39(4):337-88
- 24-Rechtschaffen A,Siegel J:Chapter 47.sleep and Dreaming.In Kandel,ER,Schwartz JH,Jessel TM eds.:Principles of Neural SCIENCE ,4.BASKI .New york:McGraw Hill;2000:936-947.
- 25-Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000; 9: 207-231.
- 26-Bushbaum MS, Hazlett EA, Wu J. Positron emission tomography with deoxyglucose –F 18 imaging of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 50-56.

- 27-Çiftçi UT. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması ve tanımlar. Toraks Derneği Merkezi Kursları, Ankara, 2004, s. 49-57.
- 28- Haldane JS, Priestley JG. The regulation of the lung-ventilation. 1905 May 9;32(3-4):225-66
- 29- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, Zwillich CW. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. 1982 Mar;125(3):286-9
- 30-Anderson CA, Dick TE, Orem J. Respiratory responses to tracheobronchial stimulation during sleep and wakefulness in the adult cat. Anderson CA, Dick TE, Orem J
- 31-Franklin K, Sahlin C, Nilsson J, Näslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. The Lancet. 1995;345(8957):1085-7.
- 32-Edlund MJ, McNamara ME, Millman RP. Sleep apnea and panic attacks. Comprehensive psychiatry. 1991;32(2):130-2
- 33-International Classification of Sleep Disorders, Version 3: Diagnostic Coding Manual American Academy of Sleep Medicine, 2014
- 34-Tansu Ulukavak Ciftci. Uykuya bağlı solunum bozukluklarında sınıflama ve tanımlar. Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar, Ankara, 2005.
- 35-Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230-35
- 36-Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002;165: 1217-39.
- 37-Redline S, Larkin E, Schluchter M, et al. Incidence of sleep disordered breathing (SDB) in a population based sample. Sleep 2001;24:511.
- 38-Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2005;165(20):2408- 13.
- 39-Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. European Respiratory Monograph 1998;10:9-27.
- 40-Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. Eur Respir Mon 2010;50:31-50.
- 39- Kuna S, Remmers JE. Anatomy and Physiology of upper airway obstruction.

In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and practice of Sleep Medicine. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008:840-58.

41-Statistics NCfH, Research NCfHS. Health, United States: US Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Health Resources Administration, National Center for Health Statistics; 2011

42-Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, et al. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol* 2003;95: 1761-66.

43-Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 522-30

44-Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. 2010;47-112.

45-Köktürk O, Köktürk N. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 4: 288-300

46-Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, et al. Pathophysiology of Sleep Apnea. 2010;47-112

47-Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169: 623-633.

48-Young T., Skatrud J., Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-6

49-Malhotra A , Huang Y , Fogel R.B. , Pillar G. , Edwards J.K ., Kikinis R. , Loring S.H. and White D.P. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 166(10): 1388-95.

50-Schwab J, Sex differences and sleep apnea. *Thorax*, 1999; 54(4):284-5.

51-Popovic R., White D. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol*, 2008. 84(3):1055-1062.

52-Young T., Shahar E. , Nieto F.J. , Redline S., Newman A.B., Gottlieb D.J., Walsleben J.A., Finn L., Enright P. and Samet J.M. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 2002; 162(8):893-900.

- 53-Stradling J.R., Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax*, 1995; 50:683-89.
- 54-Banno K., Kryger M.H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep medicine*, 2007; 8.4:400-426.
- 55-World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO Technical Report Series, 894) .
- 56-Crampette, L. "Snoring." *Sleep*. Springer US, 2003. 555-565.
- 57-Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of Obstructive Sleep Apnea /Hypopnea in Adults, 2003.
- 58-Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar*, Türk Toraks Derneği 2007; 71-82.
- 59-Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1995;108: 375- 81.
- 60-Sharma S.K. , Reddy T.S. , Mohan A., Handa K.K., Mukhopadhyay S. and Pande J.N., Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2002; 44(2):99-105.
- 61-Wetter D.W., Young T.B., Bidwell T.R., Badr M.S. and Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 1994; 154(19):2219-24.
- 62-Ballard R.D., Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract*, 2008; 57(8 Suppl): 24-30.
- 63-Scanlan M.F. , Roebuck T. , Little P.J. , Redman J.R. and Naughton M.T. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J*, 2000; 16(5):909-13.
- 64-Redline S. et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997; 155(1):186-92.
- 65-Hudgel D.W. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 61:1403-9.
- 66-Mokhlesi B., Gozal D. Update in sleep medicine 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1472-6.
- 67-Gaudette E., Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50:31-50.

- 68-Alfazer S., Cuhadaroglu C., Tulek B., Aydemir N., Erelel M., Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2):54- 58.
- 69 -Cizza G1, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, Rother KI, Sumner AE, Csako G; Metab Syndr Relat Disord. 2014 May;12(4):231-41. doi: 10.1089/met.2013.0093. Epub 2014 Feb 26. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short- sleeping obese men and women.; NIDDK Sleep Extension Study.
- 70-Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. et al. Sleep apnea syndromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. A. Mc Graw Hill Book: Newyork. p. Fishman Editor.1998;1617-1637.
- 71-Douglas NJ., Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;344:653-655.
- 72-Martikainen K, Partinene M, Urponen H, et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994;90: 437-42.
- 73-Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59: 347-52.
- 74-Anch MA, et al. Sleepiness and disorders of excessive somnolence In: Anch MA ed. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 196-218.
- 75-Wiegand L, Zvillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994;40: 199-252.
- 76-Robinson RW, Zvillich CW. Drugs and sleep respiration. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 1994;603-20.
- 77-Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;15:144-53.
- 78-Karasulu AL. Obstrüktif Uyku Apne Hipopne(OUAH) Sendromu Tanısı. *Uykuda Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar* 2005, Ankara.
- 79-Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23:102-8.

- 80-Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;594-601.
- 81-Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1999;109:1901-7
- 82-Stuck B, Maurer JT. Airway evaluation in OSA. In; Friedman M. Sleep apnea and snoring. Saunders, Elsevier 2009.
- 83-Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am 1998;31:931-68.
- 84-Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1995;107(6):589-95.
- 85-Avrahami E, Englender M. Relation between CT axial cross-sectional area of the oropharynx and obstructive sleep apnea syndrome in adults. American journal of neuroradiology. 1995;16(1):135-40.
- 86-Tunçel U, Inançlı HM, Kürkçüoğlu SS, Enöz M. Can the Müller maneuver detect multilevel obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome? Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2010;20:84-8.
- 87-Acar B, Babademez MA, Karabulut H, et al. Otorhinolaryngologic examination in obstructive sleep apnea syndrome: the correlation between the severity of sleep disorder and physical examination. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2009;19:246-52.
- 88-Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol Allied Sci 1991;16:504-9.
- 89-Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. 3rd ed. Los Angeles: Brain Research Institute, 1973:1-13.
- 90-Köktürk O. Uykunun izlenmesi. Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks 1999;47:372-80.
- 91-Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları tedavisi. Türk Uyku Araştırmaları Derneği 6. Ulusal Uyku ve Bozuklukları Kursu 2006, Ankara.

- 92-Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Huterer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *American journal of hypertension*. 2005;18(5):594-600.
- 93-Baguet J, Narkiewicz K, Mallion J. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *Journal of hypertension*. 2006;24(1):205-8.
- 94-Hoffstein V, Mateika S, Rubinstein I, Slutsky A. Determinants of blood pressure in snorers. *The Lancet*. 1988;332(8618):992-4.
- 95-Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(5):613-8.
- 96-Sanner B, Sturm A, Konermann M. [Coronary heart disease in patients with obstructive sleep apnea]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946). 1996;121(30):931-5.
- 97-Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Türk Toraks Derneği, 2012.
- 98-Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: Experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000;23:127-31.
- 99-Parish JM, Shepard JW Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* 1990;97:1220-6.
- 100-Saunam T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. 116:277-88, 2007.
- 101-Patwardhan A.A., Larson M.G., Levy D., et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep* 2006;29:1301-6.
- 102-Talwar V., de Caestecker J.S. What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnea? *Dig Liver Dis* 2006;38:82-4.
- 103-Ong CW. O'Driscoll DM. Truby H. Naughton MT. Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Rew* 17:123-131,2013.
- 104-Adatia F.A., Damji K.F. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1229-37.

- 105-Wren AM, Bloom SR. Gut hormones appetite control. *Gastroenterology*. 132:2116-2130, 2007.
- 106-Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 157(1):280–283, 1998.
- 107-Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Role of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev* 18:716-38, 1997
- 108-Spiegel K, Tasali E, Penev P. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 141(11):846-50, 2004.
- 109-Kanbay A, Ciftci TU, Köktürk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2009;39(2):161-6.
- 110-Regazzetti C, Peraldi P, Grémeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*. 2009;58(1):95-103.
- 111-Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep- disordered breathing in healthy humans. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(1):170-4.
- 112-Kapsimalis F, Varouchakis G, Manousaki A, Daskas S, Nikita D, Kryger M, et al. Association of sleep apnea severity and obesity with insulin resistance, C-reactive protein, and leptin levels in male patients with obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008;186(4):209-17.
- 113-Onat A, Hergenç G, Uyarel H, Tuncer M, Doğan Y, Can G, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome rather than insulin resistance. *Sleep and Breathing*. 2007;11(1):23-30.
- 114-Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali N, Idris I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovascular diabetology*. 2006;5(1):1.
- 115-Hertz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4 α . *Nature*. 1998;392(6675):512-6.

- 116-Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *Journal of Clinical Investigation*. 1996;98(3):741.
- 117-Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(6):1853-9.
- 118-Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *CHEST Journal*. 2010;137(1):95-101
- 119-Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur. Respir. J.* 27:121-127, 2006.
- 120-Robinson GV, Pepperrell JC, Segal HC. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep data from randomized controlled trials. *Thorax*. 59(9):777-782, 2004.
- 121-Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathological significance. *J. Biol. Chem.* 272:20963-20966, 1997.
- 122-Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 16: 15-22, 1993.
- 123-Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26: 74-84, 1999.
- 124-Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment. *J Mol Neurosci.* 21: 57-64, 2003.
- 125-Kostoglou-Athanassiou I, Anthanassiou P. Metabolic syndrome and sleep apnea. *Hippokratia* 12:81, 2008.
- 126-Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-28.
- 127-Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263-76.

- 128-Köktürk O, TU Ç. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002;50(1):119-24.
- 129-DeBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W, DeCock W, Van deHeyning P. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(1):87-91.
- 130-Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in obstructive sleep apnea: a double-blind trial. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(17):1037-42.
- 131-Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest*. 1991;100(2):416-21.
- 132-Strohl K., Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation and obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:555-8.
- 133-Kuna S.T., Bedi D.G., Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:969-75.
- 134-Karasulu A.L. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif havayolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J. Pulm med-special topics* 2008; 1(1): 90-101
- 135-Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1233-6.
- 136-Fırat H. Uyku apne sendromu tanısı in *Toraks Derneği 2. kış Okulu* 2003, Konya
- 137-Fırat H., OSAS'ta PAP Tedavisi ve Cihaz Seçimi, *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (2): 184-191.
- 138-Sanders M.H, Montserrat J.M, Farre R., Givelber R.J. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 161-172
- 139-Meurice J-C, Dore P, Paquereau J, Neau J-P, Ingrand P, Chavagnat J-J, et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest*. 1994;105(2):429-33
- 140-Lojander J, Brander BE, Ammala K. Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(4):497-502.

- 141-Hoff tein V, Viner S, Mateika S, et al. Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 841-5.
- 142-ÖA Ö. Obstüktif uyku apne sendromunda tedavi: Oral apereyler. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. 2007;3:81-5.
- 143-Verse T, Maurer JT, Pirsig W. Effect of Nasal Surgery on Sleep-Related Breathing Disorders. *The Laryngoscope*. 2002;112(1):64-8.
- 144-Series F, St Pierre S, Carrier G. Effects of surgical correction of nasal obstruction in the treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146(5 Pt 1):1261-5.
- 145-Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Archives of Otolaryngology– Head & Neck Surgery*. 1998;124(9):996-1000.
- 146-Stengel A, Goebel-Stengel M, Wang L, et al. Nesfatin-1 (30-59) but not the N- and C- terminal fragments, nesfatin-1 (1-29) and nesfatin-1 (60-82) injected intracerebroventricularly decreases dark phase food intake by increasing inter-meal intervals in mice.
- 147GonzalezR, KerbelB, ChunA, UnniappanSMolecular, cellular and physiological evidences forthe anorexigenic actions of nesfatin1 in goldfish.2010Dec3;5(12):e15201. doi:10.1371/journal.pone.0015201
- 148-García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2010, 45(5): 281–90.
- 149-Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Mönnikes H, Lambrecht NW Taché Y. Central nesfatin-1 reduces dark-phase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*. 2009;150(11):4911-9
- 150-Stengel A, Tache Y, 2010. Nesfatin-1 role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pepl*, 163, 18-23.
- 151-Pan W, Hsuchou H, Kastin AJ, 2007. Nesfatin-1 crosses the bloodbrain barrier without saturation. *Peptides*, 28, 2223-2228.

- 152-Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA, 2007. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*, 28, 2372-2381
- 153-Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S, 2009. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun*, 381, 643-648.
- 154-Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J* 2009; 56: 537-543.
- 155-Kohno D, Nakata M, Maejima Y et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008;149(3):1295-301
- 156-Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230: 99-106.
- 157-Douglas AJ, Johnstone LE, Leng G. Neuroendocrine mechanisms of change in food intake during pregnancy: a potential role for brain oxytocin. *Physiol Behav* 2007; 91 (4): 352-65.
- 158-Yosten GL, Samson WK. (2010). The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 298(6):R1642-7.
- 159-GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK., Dun NJ, 2007. Nesfatin-1: Distribution and Interaction with a G Protein- coupled Receptor in the Rat Brain. *Endocrinology*, 148, 5088- 5094.
- 160-Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats. *Peptides* 2008; 29 (12): 2159-68.
- 161-Foo K, Brismar H, Broberger C. (2008). Distribution and neuropeptide coexistence of nucleobindin-2 mRNA/nesfatin-like immunoreactivity in the rat CNS. *Neuroscience*, 156(3): 563–79.
- 162-Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Uehara Y, Okada S, Mori M. (2005). Molecular mechanisms associated with leptin resistance: n-3 polyunsaturated fatty acids induce alterations in the tight junction of the brain. *Cell Metab*. 1: 331–341.

- 163-Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1121–1125.
- 164-Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993;42: 405–410.
- 165-Zegers D, Beckers S, de Freitas F, Jennes K, Van Camp JK, Mertens IL, et al. Identification of mutations in the NUCB2/nesfatin gene in children with severe obesity. *Mol Genet Metab* 2012; 107: 729-734.
- 166-Abbott CR, Kennedy AR, Wren AM, Rossi M, Murphy KG, Seal LJ, et al. Identification of hypothalamic nuclei involved in the orexigenic effect of melanin-concentrating hormone. *Endocrinology* 2003; 144: 3943–3949.
- 167-Tsuchiya T, Shimizu H, Yamada M, Osaki A, Oh-I S, Ariyama Y et al. Fasting concentrations of nesfatin-1 are negatively correlated with body mass index in non-obese males. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 484-490.
- 168-Algül S, Özçelik O. Obezite Tedavisi İçin Umut Verici Yeni Bir Peptid: Nesfatin-1. *F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.* 2012, 26(3): 143-148
- 169-Ogiso K, Asakawa A, Amitani H, Nakahara T, Ushikai M, Haruta I, et al. Plasma nesfatin-1 concentrations in restricting-type anorexia nervosa *Peptides* 2011; 32: 150-153.
- 170-Su Y, Zhang J, 2010. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 391, 1039-1042.
- 171-Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Unniappan S. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent Insulinotropic action on mouse islet beta and MIN6 cells. *J Endocrinol* 2011; 208: 9-16.
- 172-Nakata M, Manaka K, 2011. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting $Ca^{(2+)}$ influx through L-type channels in mouse islet P-cells. *Endocr J*, 58, 305-313
- 173-Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, et al. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. *PLoS One* 2013; 8: 71513
- 174-Riva M, Nitert MD, Voss U et al. N. Nesfatin-1 stimulates glucagon and insulin secretion and beta cell NUCB2 is reduced in human type 2 diabetic subjects. *Cell Tissue Res.* 2011;346(3):393-405

- 175-Gonzalez R, Perry RL, Gao X, Gaidhu MP, Tsushima RG, Ceddia RB, Unniappan S. Nutrient responsive nesfatin-1 regulates energy balance and induces glucose-stimulated insulin secretion in rats. *Endocrinology*. 2011;152(10):3628-37.
- 176-Li, Q. C., et al. (2010). Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 159(1-3): 72-77.
- 177-Könczöl K, Pintér O, Ferenczi S, Varga J, Kovács K, Palkovits M, et al. Nesfatin-1 exerts long-term effect on food intake and body temperature. *Int J Obes (Lond)* 2012 Dec;36(12):1514-21 doi:10.1038/ijo.2012.2.Epub 2012 Jan 31
- 178-Aydın S. The presence of the peptides apelin, ghrelin and nesfatin-1 in the human breast milk, and the lowering of their levels in patients with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2010; 31: 2236-2240
- 179-Hart, B. L. (1988). Biological basis of the behavior of sick animals *Neurosci Biobehav Rev* 12(2): 123-137.
- 180-Dantzer, R. (2001). Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann N Y Acad Sci* 933: 222-234.
- 181-Sagar, S. M., et al. (1995). Anatomic patterns of Fos immunostaining in rat brain following systemic endotoxin administration. *Brain Res Bull* 36(4): 381-392.
- 182-Bonnet MS, Pecchi E, 2009. Central nesfatin-1-expressing neurons are sensitive to peripheral inflammatory stimulus. *J Neuroinflammation*, 6, 27
- 183-Tang, C. H., et al. (2012). "The anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of nesfatin-1 in the traumatic rat brain." *Peptides*, 2012 Jul;36(1):39-45.doi:10.1016/j.peptides.2012.04.014.Epub 2012 Apr 24
- 184-Konczol K, Bodnar I, Zelena D, Pinter O, Papp RS, Palkovitz M, Nagy GM. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis in rats. *Neurochemistry International* 2010; 57(3):189-97
- 185-Merali Z, Cayer C, 2008. Nesfatin- 1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat.*Psychopharmacology (Berl)*, 201, 115-123.
- 186-Gunay H, Tutuncu R, Aydın S, Dag E, Abasli D. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37, 1949-53.

- 187-Bez Y, Ari M, Ozturk OH, OktarS, Can Y. Increased Plasma Nesfatin-1 Levels in Patients with Obsessive Compulsive Disorder. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2012; 22, 1.
- 188-Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, Incir S, Seven A. The nesfatin1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin-1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *Journal of Affective Disorders* 2013;151,3:849-53
- 189-Bloem, B, Xu L, Morava E, Faludi G, Palkovits M, Roubos EW, Kozicz T. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine and amphetamine regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls. *Neuropharmacology* 2012;62, 297-303.
- 190- Vas S, Adori C, Konczol K, Katai Z, Pap D, Papp RS, Bagdy G, Palkovits M, Toth ZE. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats. *PLoS One* 2013; 8(4): e59809.
- 200-Tanida M, Mori M, 2011. Nesfatin-1 stimulates renal sympathetic nerve activity in rats. *Neuroreport*, 22, 309-312.
- 201-Yosten GL, Samson WK, 2009. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297, 330-336.
- 202-Buijs, R. M., et al. (2003). The suprachiasmatic nucleus balances sympathetic and parasympathetic output to peripheral organs through separate preautonomic neurons. *J Comp Neurol* 464(1): 36-48.
- 203- Nakamura, A. and E. J. Johns (1995). Renal nerves, renin, and angiotensinogen gene expression in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 25(4 Pt 1): 581-586.
- 204- Springer, J., et al. (2012). The natriuretic peptides BNP and CNP increase heart rate and electrical conduction by stimulating ionic currents in the sinoatrial node and atrial myocardium following activation of guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors. *J Mol Cell Cardiol* 52(5): 1122-1134.
- 205- Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G, Quintieri AM, Cemi MC, 2013. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide:

identification, functional characterization. and protection against ischemia/reperfusion injury. *Celi Mal Life Sci*, 70, 495- 509.

206- Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tsai M, Koyama K, Sato Y, Kato I, Fujimiya M, Inui A. (2010). Centrally administered nesfatin-1 inhibits feeding behaviour and gastroduodenal motility in mice. *Neuroreport*, 21(15):1008-11.

207-Stengel, A., et al. (2009). Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology* 150(1): 232-238.

208-Beckers S, Zegers D, Van Gaal LF, Van Hul W. The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 19 (4): 267-287, 2009

209-Deniz R, Gurates B, Aydin S et al. S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2012 Dec;42(3):694-9.

210-Abaci A, Catli G, Anik A, Kume T, Bober E (2013) The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Pediatr Diabetes* 14:189–195

211-Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G (2012) Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120:91–95

212-WF. Colmers ‘less fat with nesfatin-1’. *Trends Endocrin Metab* 2007; 18: 131-132

213-Mantzoros CS. The role leptin in human obesity and disease: a review current evidence. *Ann Intern Med*. 130-671-680, 1999.

214-Cheng YY, Zhao XM, Cai BP, Ma LN, Yin JY, Song GY (2012) Nesfatin-1 in newborns: relationship with endocrine and metabolic and anthropometric measures. *J Pediatr Endocrinol Metab* 25:727– 732

215-Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21

216-Jego S, Salvert D, Renouard L et al. Tuberal hypothalamic neurons secreting the satiety molecule Nesfatin-1 are critically involved in paradoxical (REM) sleep homeostasis. *PLoS One*. 2012;7(12):52525

217-Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47: 499-511

218-Yin Y, Li Z, Gao L, Li Y, Zhao J, Zhang W. AMPK-dependent modulation of hepatic lipid metabolism by Nesfatin-1. Mol Cell Endocrinol. 2015 Sep 9. pii: S0303-7207(15)30072-1. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.006

219-Yang, Guo-Tao et al. “Study of the Effects of Nesfatin-1 on Gastric Function in Obese Rats.” *World Journal of Gastroenterology* 23.16 (2017): 2940– 2947. PMC. Web. 9 Oct. 2017.

