



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**POLİSOMNOGRAFİ YAPILMIŞ HASTALARDA İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN VE PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Selime MERD

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2018



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**POLİSOMNOGRAFİ YAPILMIŞ HASTALARDA İNFLAMASYON
BELİRTEÇLERİNİN VE PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN
İNCELENMESİ**

**Dr. Selime MERD
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA**

**SİVAS
2018**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

Prof. Dr. Yeltekin DEMİREL



Dr. Öğr. Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA



Dr. Öğr. Üyesi Ramazan TETİKÇOK



Bu tez, tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları olan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. İlhan ÇETİN



Çok özlediğim anneanneme..

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği bulunan, bilgi ve donanımlarını benden esirgemeyen, sabrı ve güler yüzü ile her konuda yardımcı olan kıymetli tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman bilgi, beceri ve deneyimlerini cömertçe paylaşan, hekimlik misyonu açısından hayatımda önemli bir yeri olan pek değerli hocam Prof. Dr. Yeltekin DEMİREL'e,

Tezimin belirlenmesi ve seyri aşamalarında klinik deneyimi ile destek veren Göğüs Hastalıkları AD öğretim üyesi Prof. Dr. Ömer Tamer DOĞAN'a,

Değerli vaktini bana ayıran saygıdeğer Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Ziyne ÇINAR'a,

Hasta toplama ve verileri elde etme konusunda destekleri bulunan Uykuda Solunum Bozuklukları Merkezi çalışanlarına,

Tez sürecimde moral ve motivasyon desteği veren değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteğini gördüğüm, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, çok sevdiğim kıymetli anne ve babama,

Tezimin her aşamasında sabrı ve sevgisi ile yanımda olan, yüzümü güldürenim, sevgili eşim Uğur'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Selime MERD

Sivas- 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLOLAR DİZİNİ.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ ve EKLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. OUAS.....	4
2. 1. 1. OUAS'ın Tanımı.....	4
2. 1. 2. OUAS'ın Tarihçesi ve Önemi.....	4
2. 1. 3. OUAS'ın Epidemiyolojisi.....	5
2. 1. 4. OUAS'da Kullanılan Terimler.....	6
2. 1. 4. a. Apne.....	6
2. 1. 4. b. Hipopne.....	6
2. 1. 4. c. Apne Hipopne İndeksi (AHİ).....	7
2. 1. 4. d. Arousal.....	7
2. 1. 4. e. Uyku Etkinliği.....	7
2. 1. 5. OUAS'ın Fizyopatolojisi.....	7
2. 1. 6. OUAS'ın Kliniği ve Tanı Kriterleri.....	8
2. 1. 6. a. OUAS'ın Kliniği.....	8
2. 1. 6. b. OUAS'da Fizik Muayene, Polisomnografi ve Tanı Kriterleri.....	10
2. 1. 7. OUAS'a Eğilimi Arttıran Risk Faktörleri.....	14
2. 1. 8. OUAS'ın Komplikasyonları.....	16
2. 1. 9. OUAS Tedavisi.....	17
2. 1. 9. 1. Genel Önlemler.....	17
2. 1. 9. 2. Medikal Tedavi.....	18
2. 1. 9. 3. Pozitif Basıncılı Tedaviler (CPAP-BPAP Tedavisi).....	18
2. 1. 9. 4. Ağız İçi Araç Tedavisi.....	19
2.1.9.5. Cerrahi Tedavi.....	19
2. 2. OUAS ve İnflamasyon.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3. 1. Etik Kurul İzni.....	22
3. 2. Hastaların Seçimi ve Akış Şeması.....	22
3. 3. Polisomnografi'nin Uygulanması ve Değerlendirmesi.....	22
3. 4. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması.....	23
3. 5. İstatistiksel Analiz.....	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ.....	46
7. KISITLILIKLAR.....	47
8. ÖNERİ.....	47
9. KAYNAKLAR.....	48
10. ÖZGEÇMİŞ.....	57
11. EKLER.....	58

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Epworth Uykululuk Ölçeği.....	10
Tablo 2: OUAS hastalık şiddetinin sınıflandırılması.....	13
Tablo 3: OUAS ile ilişkili hastalıklar.....	15
Tablo 4: OUAS'ın komplikasyonları.....	16
Tablo 5: Cinsiyete göre grupların karşılaştırılması.....	25
Tablo 6: Yaşa göre grupların karşılaştırılması.....	26
Tablo 7: Kilo ve BKİ açısından grupların karşılaştırılması.....	28
Tablo 8: Cinsiyetlere göre boyun çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri	30
Tablo 9: Grupların kan basıncı ölçümlerinin ortalama değerleri.....	30
Tablo 10: Sigara kullanımının gruplara göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 11: Alkol kullanımının gruplara göre karşılaştırılması.....	31
Tablo 12: OUAS'a eşlik eden hastalıkların gruplara göre karşılaştırılması.....	32
Tablo 13: Biyokimyasal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 14: Lökosit ve alt gruplarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 15: Tiroid hormon değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	35
Tablo 16: CRP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	36
Tablo 17: Prokalsitonin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 18: IL-1, 4, 6, 10, 12 ve TNF- α düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması...	37
Tablo 19: Kontrol grubu ile OUAS tanısı alan bireyler arasında anlamlı farklılık gösteren tetkikler.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Apne tipleri.....	6
Şekil 2: OUAS apne gelişimi mekanizması.....	8
Şekil 3: Cinsiyetlerin OUAS şiddetine göre dağılımı.....	26
Şekil 4: Gruplara göre yaş ortalaması.....	27
Şekil 5: Gruplara göre kilo ve BKİ ortalama değerleri.....	28
Şekil 6: Gruplara göre ortalama boyun çevresi.....	29
Şekil 7: Gruplara göre ortalama TSH değerleri.....	35
Şekil 8: Gruplara göre ortalama CRP değeri.....	36

EKLER

Ek 1: Etik kurul onayı.....	58
Ek 2: CÜBAP uzmanlık tezi destekleme protokolü.....	62
Ek 3: Anket formu.....	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

OUAS:	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PSG:	Polisomnografi
AHI:	Apne-hipopne indeksi
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör Nekrozis Faktör
PCT:	Prokalsitonin
TAPES:	Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders
GAUH:	Gündüz Aşırı Uyku Hali
MWT:	Maintenance of Wakefulness Test
MSLT:	Multipl Sleep Latency Test
EEG:	Elektroensefalografi
EOG:	Elektrookülografi
EMG:	Elektromiyografi
EKG:	Elektrokardiyografi
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
AASM:	American Academy of Sleep Medicine
ACCP:	American College of Chest Physicians
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
BPAP:	Bilevel Positive Airway Pressure
TSH:	Tiroid Stimulan Hormon
sT3:	Serbest T3
sT4:	Serbest T4
AKŞ:	Açlık Kan Şekeri
BUN:	Kan Üre Azotu
ALT:	Alanin Aminotransferaz
AST:	Aspartat Aminotransferaz

ÖZET

POLİSOMNOGRAFİ YAPILMIŞ HASTALARDA İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİNİN VE PROKALSİTONİN DÜZEYİNİN İNCELENMESİ

Dr. Selime MERD, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği AD, Sivas, 2018

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yollarında tekrar eden daralma ve tıkanmalar nedeniyle kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize olan bir hastalıktır. Tanıda altın standart polisomnografidir (PSG). OUAS'ın lokal ve sistemik inflamasyona neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın amacı; OUAS'lı hastalarda inflamasyon artışının olup olmadığının belirlenmesi, inflamasyon artışı varsa bunun en güvenilir ve en ekonomik hangi belirteçler (interlökin 1, 4, 6, 10, 12, tümör nekrotizan faktör alfa) ile saptanabileceğinin ortaya konulabilmesidir. Belirteçler ile hastalığın şiddeti arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi ve prokalsitonin (PCT) düzeyinin inflamasyonu göstermedeki yerinin araştırılması da amaçlarımız arasındadır.

Çalışmamıza Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne çeşitli şikayetlerle başvuran ve OUAS'dan şüphelenilip uyku laboratuvarında PSG yapılması planlanan toplam 50 birey dahil edildi. Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalara sosyodemografik özelliklerini sorgulayan anket uygulanıp; sistolik-diastolik kan basınçları, boy, kilo ve boyun çevresi ölçümleri kaydedildi. Hastalardan PSG uygulaması sonrası sabah venöz kan örnekleri alınarak; hemogram, rutin biyokimya, TSH, sT4, sT3, C-reaktif protein (CRP), PCT, interlökin (IL) 1, 4, 6, 10, 12 ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ölçümleri yapıldı.

Çalışmaya alınan bireyler PSG incelemesi sonrası elde edilen apne hipopne indeksi (AHİ) sonuçlarına göre 4 gruba ayrıldı. AHİ <5/sa olan 20 birey kontrol grubu olarak kabul edildi. AHİ 5-15/sa olan bireyler Grup 1, 15-30/sa arası olan bireyler Grup 2, >30/sa olan bireyler ise Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 37.4 $\pm$ 12.5 iken Grup 1'in 40.3 $\pm$ 14.9, Grup 2'nin 43.1 $\pm$ 13.1 ve Grup 3'ün yaş ortalaması 56.8 $\pm$ 10.9 olarak belirlendi. Yaş ortalamasının artışı ile hastalık şiddetinin de arttığı gözlemlendi (r=0.52). Kilo ve BKİ'lerinin hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği bulundu ve bu ilişki katsayıları istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla p=0.006 r=0.38; p=0.001 r=0.50). Boyun çevresi

ölçümleri açısından en düşük ortalama değer kontrol grubunda gözlenirken, en yüksek boyun çevresi ortalaması Grup 3'e aitti. Erkek bireylerde hastalık şiddeti ile boyun çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.264$). Ancak kadınlarda hastalık şiddeti arttıkça boyun çevresi ölçüm değerleri de artmaktaydı ve bu artış istatistiksel açıdan önemliydi ($p=0.01$, $r=0.89$). Hastalık şiddeti arttıkça TSH değerinde düşüş izlendi ($r=0.35$). TSH değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grup 3 arasındaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı ($p=0.048$). İnflamasyon durumunu belirlemek amacıyla çalışılan proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerin seviyeleri açısından gruplar arasında farklılık bulunmadı. Çalışmamızda PCT değeri sadece Grup 1'de bir ve Grup 3'te iki kişide 0.05 düzeyinin üzerinde ölçüldü. Gruplar arasında PCT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Lökosit sayıları ve alt grupları açısından gruplar arası farklılık önemsizdi. Grup 2 ile Grup 3'teki CRP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu.

Çalışmamızın sonucunda; OUAS'lı bireylerde inflamatuvar sitokinler ve PCT ile belirlenebilen bir inflamasyon artışı bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, PSG, prokalsitonin, interlökin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF INFLAMMATION STATISTICS AND PROCALSITONIN LEVELS IN POLISOMNOGRAPHED PATIENTS

Selime MERD MD, Cumhuriyet University, School of Medicine, Department of Family Medicine, Sivas, 2018

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disease characterized by a decreasing in blood oxygen saturation due to recurrent constriction and occlusion of the upper respiratory tract during sleep. In the diagnosis polysomnography is the golden standard method. OSAS is thought to cause local and systemic inflammation.

The aim of our study is to determine if there is an increase in the inflammation of patients and to reveal the most economic and reliable ways to detect it. The assessment of the correlation between the procalcitonin (PCT) level in blood and severity of the problem is also one of the aims.

50 individuals who were suspected of having OSAS and planned to be treated by PSG in sleep laboratory in Cumhuriyet University were included in this study. A questionnaire was conducted for the sociodemographic characteristics of volunteer patients participating the study; systolic-diastolic blood pressures, height, weight and neck circumference measurements were recorded. After the PSG administration, morning venous blood samples were taken; hematology, routine biochemistry, TSH, sT4, sT3, C-reactive protein (CRP), PCT, interleukin (IL) 1, 4, 6, 10, 12 and tumor necrotizing factor alpha (TNF- α).

Individuals that were included to study were divided into 4 groups according to the results of apnea hypopnea index (AHI) obtained after PSG examination. Twenty individuals with AHI <5 / h were considered as control group. Individuals with AHI 5-15 / h were classified as Group 1, individuals between 15-30 / h as Group 2, and individuals with > 30 / h as Group 3. The average age of the control group was 37.4 ± 12.5 , 40.3 ± 14.9 of group 1, 43.1 ± 13.1 of group 2 and 56.8 ± 10.9 of group 3. It was observed that the severity of illness increased with increasing age average ($r = 0.52$). We found that the correlation between weight and BMI correlated with disease severity (r values = 0.38, 0.50, respectively) and these correlation coefficients were statistically significant ($p = 0.006$ $r = 0.52$, $p = 0.001$ $r = 0.50$).

The lowest average value for the measurements of neck circumference was observed in the control group while the highest neck circumference was in Group 3. There was no statistically significant relationship between disease severity and neck circumference in male subjects ($p = 0.264$). However, as the severity of the disease increased in women, the measurements of the neck circumference also increased and this increase was statistically significant ($p = 0.01$, $r = 0.89$). As the severity of disease increased, TSH level decreased ($r = 0.35$). When the TSH levels were compared between the groups, the difference between the control group and group 3 was statistically significant ($p = 0.048$). There was no difference between groups in terms of levels of proinflammatory and antiinflammatory cytokines that was studied to determine the inflammatory status. In our study, the PCT level was measured above 0.05 for only 2 in Group 1 and 3 in Group 3. There was no significant difference between the groups in terms of PCT levels. There was no significant difference between the groups in terms of leucocyte counts and subgroups. The difference between groups 2 and 3 was statistically significant in terms of CRP levels.

At the end of our study; in the individuals with OSAS, it did not found an increase in inflammation that could be determined by inflammatory cytokines and PCT.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, PSG, procalcitonin, interleukin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan tarzda hava akımı azalması veya solunum durması ile karakterize olan üst solunum yolu tıkanmaları ve sıklıkla oksijen satürasyonunda azalmayla birlikte görülen bir sendromdur. OUAS'ta altın standart tanı yöntemi 'polisomnografi' dir (PSG). Hastalığın kesin tanısını koyabilmek için şikayeti (horlama, gün içinde uykululuk hali ve tanıklı apne) olan hastalarda polisomnografik incelemede apne-hipopne indeksinin (AHİ) >5 olması veya asemptomatik olan hastalarda AHİ >15 olması gerekmektedir (1). Hastalık erişkin yaş grubunda ve erkeklerde daha sık gözlenmekte olup, prevalansı dünya genelinde % 4-5 arasında değişmektedir (2).

Yapılan çalışmalar sonucunda OUAS'lı bireylerin üst solunum yollarının hem mukozal dokusunda hem de musküler kompartmanında inflamasyon artışı olduğu saptanmıştır (3). Bu artmış inflamasyonun nedenleri olarak; horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekmeler, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi/ reoksijenizasyona bağlı artmış oksidatif stres sayılabilir. Üst solunum yollarındaki inflamasyonun kronik bir hâl alması, hava yollarının yapısında ve fonksiyonlarında önemli sonuçlara yol açmaktadır. Kronikleşen inflamasyon nedeniyle akciğer dokusunun interstisyel alanında gelişen ödem, üst solunum yollarında hava iletiminin azalmasına ve hava yollarının daha fazla kollabe olmasına neden olmaktadır. Üst solunum yollarındaki mekanik travmalar veya oksidatif stres sonucu ortaya çıkan inflamatuvar yanıt; erken dönemde doku onarımı ile faydalı etkilere sahipken, uzun dönemde doku hasarına ve/veya fibrozisin artışına neden olabilmektedir (3).

OUAS tanılı hastalarda kronik inflamasyon olması nedeniyle kandaki inflamasyon belirteçlerinin de artabileceği öngörülmektedir. Literatür incelendiğinde bu konuda yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda PSG yapılan hastalar ele alınmış, sonuçları negatif çıkanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiştir (4–6). PSG'si pozitif olan hastalar ise AHİ skorlarına göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 grupta incelenmiş ve tüm bu gruplar arasındaki farklılıklar karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmalardan birinde, hastaların lökosit ve lökosit alt grupları karşılaştırılmıştır. Hafif ve orta OUAS'lı bireylerin lökosit, lenfosit ve monosit sayıları kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak ağır OUAS'lı bireylerin lökosit, lenfosit ve monosit sayıları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada OUAS'lı

bireylerin PSG parametrelerindeki bozukluğun artışı ile lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve eozinofil sayılarının da arttığı gözlenmiştir (4).

Kuşçu ve arkadaşları; OUAS'lı hastalarda plazma Interlökin (IL) 6, IL-10 ve Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) düzeylerini ölçmüşlerdir. Plazma IL-6 düzeyinin OUAS'lı grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ve hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır. Ortalama plazma IL-10 düzeylerinin; OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ve hastalık şiddeti ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir. TNF- α düzeyleri açısından OUAS'lı bireyler ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak IL-6 düzeyi arttıkça TNF- α düzeyinin de arttığı ve yapılan lineer regresyon testi ile TNF- α 'nın bağımsız faktör olarak sadece IL-6 düzeyinden etkilendiği saptanmıştır. IL-10 düzeyini bağımsız olarak etkileyen herhangi bir faktörün olmadığı bildirilirken, TNF- α düzeyinin yaş ile korele olarak arttığı saptanmıştır (5) .

Tie ve arkadaşları PSG yapılan bireylerin serum CRP düzeylerini ölçmüşlerdir. Kontrol grubuna kıyasla, OUAS tanılı hastalarda plazma CRP düzeylerinin anlamlı şekilde artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Hastalığın şiddeti ile plazma CRP düzeyleri korelasyon göstermiştir (6).

Günümüzde hasta popülasyonunun ve beraberinde sağlık masraflarının artması bilim insanlarını farklı arayışlara itmiştir. Maliyeti fazla, hasta konforunu olumsuz etkileyen tanı yöntemlerinden ziyade, daha kısa sürede yanıt alınabilecek ve gerekirse hastalığın seyrine ışık tutacak biyomarkırlar arayışına gidilmiştir. Bunlardan biri de gün geçtikçe kullanımı yaygınlaşan prokalsitonindir.

Prokalsitonin (PCT); vücutta kalsiyum dengesini sağlayan kalsitonin hormonunun öncülüdür ve tiroid bezinden salgılanmaktadır. Bu peptid yapılı biyokimyasal belirteç; hipokalemi, pankreatit, septik şokta, yanıkta ve akciğerin zedelenmesi durumlarında yükselmektedir. Günümüzde PCT; çocuklarda menenjitte ve yenidoğan enfeksiyonlarında, erişkin yoğun bakım ünitelerinde sepsiste hem tanısal hem de prognostik amaçlı kullanılmaktadır. Hızlı ve güvenilir sonuçlar sağlamanın yanı sıra maliyet açısından da ekonomik bir markırdır. PCT düzeyinin organ perfüzyon bozuklukları gibi kronik inflamasyon ile seyreden durumlarda artmış olabileceği ve inflamasyonun şiddetini gösterebileceği yönünde şüpheler olmasına rağmen, bu konuda literatürde kesin kanıta rastlanmamıştır.

Çalışmamızın amacı; OUAS'lı hastalarda inflamasyon artışının olup olmadığının belirlenmesi, inflamasyon artışı varsa bunun en güvenilir ve en ekonomik hangi belirteçler ile saptanabileceğinin ortaya koyulabilmesidir. Belirteçler ile hastalığın şiddeti arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi ve PCT düzeyinin inflamasyonu göstermedeki yerinin araştırılması da amaçlarımız arasındadır. Verilere göre OUAS'ta PCT'nin bir tanı ve takip markırı olarak kullanılıp kullanılamayacağı belirlenecektir. Bu çalışma, OUAS'lı bireylerde inflamasyona ışık tutmayı hedefleyen kesitsel tarzda bir araştırmadır.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

2. 1. 1. OUAS'ın Tanımı

OUAS; uyku sırasında, tekrarlayan tarzda, tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (7).

2. 1. 2. OUAS'ın Tarihçesi ve Önemi

Uyku hastalıkları konusunda ilk gözlemler eski çağlara kadar uzanmaktadır. M.Ö. Pontus Devleti'nde yaşayan Dionysius'un olağanüstü obez olduğu, oturduğu yerde uyuduğu, horladığı ve boğulur gibi solunum durmalarının olduğu bildirilmiştir. Her solunum ritmi bozulmasında hekimlerinin, Dionysius'u uyandırmak için vücuduna uzun ince iğneleri batırarak ağırlı uyaran verdiği bildirilmiştir. Tarih öncesi dönemlere ait OUAS'ın tipik örneklerinden biri olduğu ve araştırıldığında başka örneklerle de rastlanacağı vurgulanmıştır (8,9).

İngiliz Kraliyet cerrahı olan William Wadd, şişmanlık ile ilgili olarak 1816 yılında kaleme aldığı "Cursory remarks on corpulence or obesity considered as a disease: with critical examination of ancient and modern opinions, relative to its causes and cure" adlı kitabında şişmanlığın bir hastalık olduğunu vurgulamıştır. Bu hastalığın kişilerin solunumunu zorlaştırdığını ve uyku bozukluklarına sebep olduğunu, aşırı şişman kişilerin yemek yerken bile uyukladığını ve nabızlarının zayıf olduğunu belirtmiştir (10,11).

Ondokuzuncu yüzyıl başlarında yaşamış olan Charles Dickens, OUAS'ı o dönemde en iyi tarifleyen yazardır. 1836 yılında Samuel Pickwick isimli zengin bir İngiliz, Londra'da 'Pickwick' adlı bir kulüp kurmuştur. 'Pickwick Paper' isimli gazetesinde Dickens'a bu kulüpte olan bitenleri yazması görevini vermiştir. Dickens, kulüpte çalışanları ve üyelerini ayrı ayrı bütün özellikleri ile kaleme almıştır. Başta Samuel Pickwick olmak üzere kulübün üyelerinin tombul, horlayan ve olur olmaz yerlerde uyuklayan kişilerden oluştuğunu belirtmiştir. Dickens daha sonra bunları 'The Posthumous Paper of the Pickwick Club' ismiyle bir kitap haline getirmiştir. Roman, karakterlerinin çok tipik özellikleri nedeniyle uyku apnesi ile ilgili dikkat çekici önemli eserlerden birisidir (8,11-13).

Burwell ve arkadaşları, 1956 yılında Am. J. Med. Dergisi'nde yayımlanan yazılarında aşırı şişmanlarda uyku hali haline hipovekilasyonun neden olduğunu belirtmişler ve bu durumu "Pickwickian Sendromu" olarak adlandırmışlardır (14).

Uyku çalışmalarındaki gelişmeler OUAS ile ilgili çalışmaları da arttırmıştır. Uyku bozuklukları hakkında en önemli çalışmalar 1950 ve 1960 yılları arasında Aseriksky, Kleitman ve Dement tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalarda EEG ile uykunun gece boyunca düzenli tekrarlanan REM (Rapid Eye Movement) ve Non-REM evrelerinden oluştuğu, aktif ve organize bir süreç olduğu bulunmuştur (15).

OUAS tanısında 'altın standart' olarak kabul edilen polisomnografi testi, ilk kez 1965 yılında Gastault ve arkadaşları tarafından Pickwickian Sendromlu hastalara uygulanmıştır (16).

Alberto Tassinari ve Lugaresi 1970 yılında obez olmayan bireylerde de uykuda apne olabileceğini göstermişler ve "sleep apne" den bahsetmişlerdir (17). Böylece obezite kesin kriter olmaktan çıkmış; horlama, gündüz aşırı uyuklama hali ve tanıklı apne kardinal belirtiler olarak belirlenmiştir.

OUAS teriminin tıp literatürüne girişi, 1973 yılında Stanford Üniversitesi uyku araştırmacıları Christian Guilleminault ve arkadaşları sayesinde olmuştur (18). Türkçe literatürde uyku apnesi hakkındaki ilk yayın 1973 yılında Barış ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (17). Türkiye'deki ilk uyku merkezi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD bünyesinde Doç. Dr. Erbil Gözükırmızı tarafından kurulmuştur (19).

2. 1. 3. OUAS'ın Epidemiyolojisi

Young ve arkadaşları 30-60 yaş arasındaki bireylerde $AHI \geq 5$ olma durumuna göre OUAS prevalansını kadınlarda %9, erkeklerde %24 olarak saptamışlardır. Aynı yaş grubunda olan ve gündüz aşırı uyku hali, günlük aktiviteleri engelleyen-kontrol edilemeyen uyku hali semptomları olan bireylerde laboratuvarındaki uyku solunum çalışmaları ($AHI \geq 5$) eklenerek değerlendirilen OUAS prevalansı kadınlarda %2, erkeklerde %4 bulunmuştur (20).

Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda OUAS'ın yaygınlığı erkeklerde %3.1- %7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında bulunmuştur. Sonuçlardaki bu farklılık çalışma metodlarının ve tanı kriterlerinin farklılığından kaynaklanmaktadır (21).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında OUAS prevalansı erkeklerde %11.1 ve kadınlarda %20.2 olarak belirlenmiştir (22).

2. 1. 4. OUAS’da Kullanılan Terimler

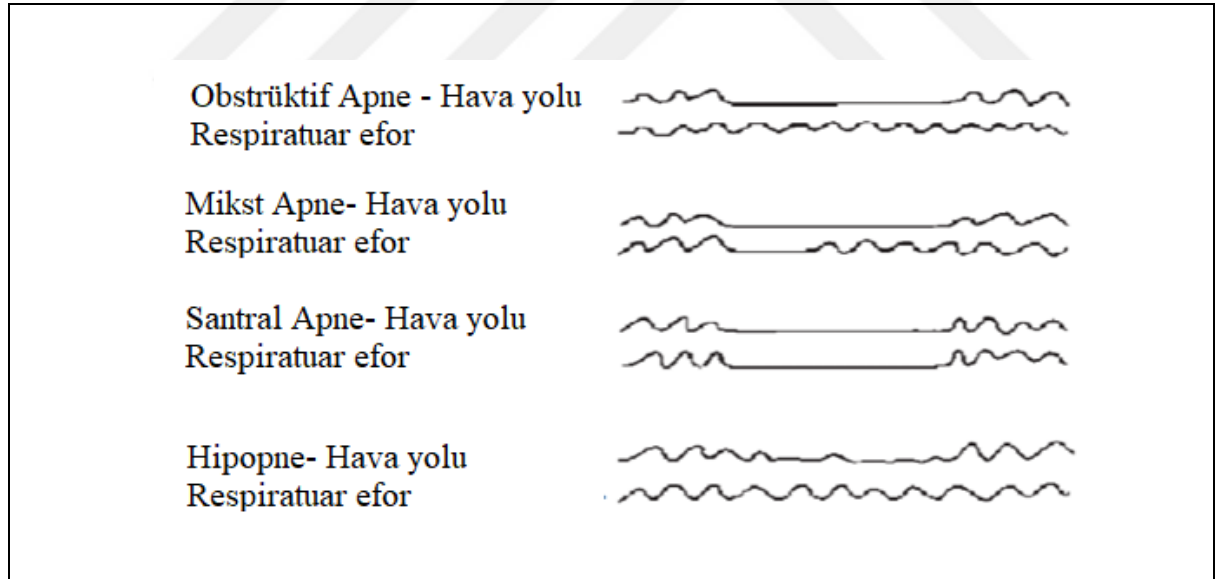
OUAS için önemli olan bazı terimler vardır. Bunları açıklayacak olursak;

2. 1. 4. a. Apne: Ağız ve burunda hava akımının en az 10 sn süreyle, %90 ve üzerinde olmak üzere azalmasıdır. Termal sensörlerle ölçülen hava akımı sinyalinde ölçülen sürenin ≥ 90 ’ının amplitüd kriterini sağlaması gerekmektedir. Obstrüktif tip, santral tip ve mixt tip olmak üzere 3 tip apne vardır (Şekil 1).

Obstrüktif apne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabasının olmasıdır.

Santral apne: Hava akımı yokluğunda solunum çabası yokluğudur.

Mikst apne: İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığıdır (21).



Şekil 1: Apne tipleri (23).

2. 1. 4. b. Hipopne: Hava akımının en az 10 sn süreyle, en az %30’luk azalması ile birlikte oksijen satürasyonunda ≥ 4 %’lük azalma olmasıdır. Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde ölçülen sürenin ≥ 90 ’ının amplitüd kriterini sağlaması gerekmektedir (21).

2. 1. 4. c. Apne hipopne indeksi (AHI): Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilen değerdir (24). Hastalık şiddetini belirlemede en sık kullanılan parametrelerden birisidir.

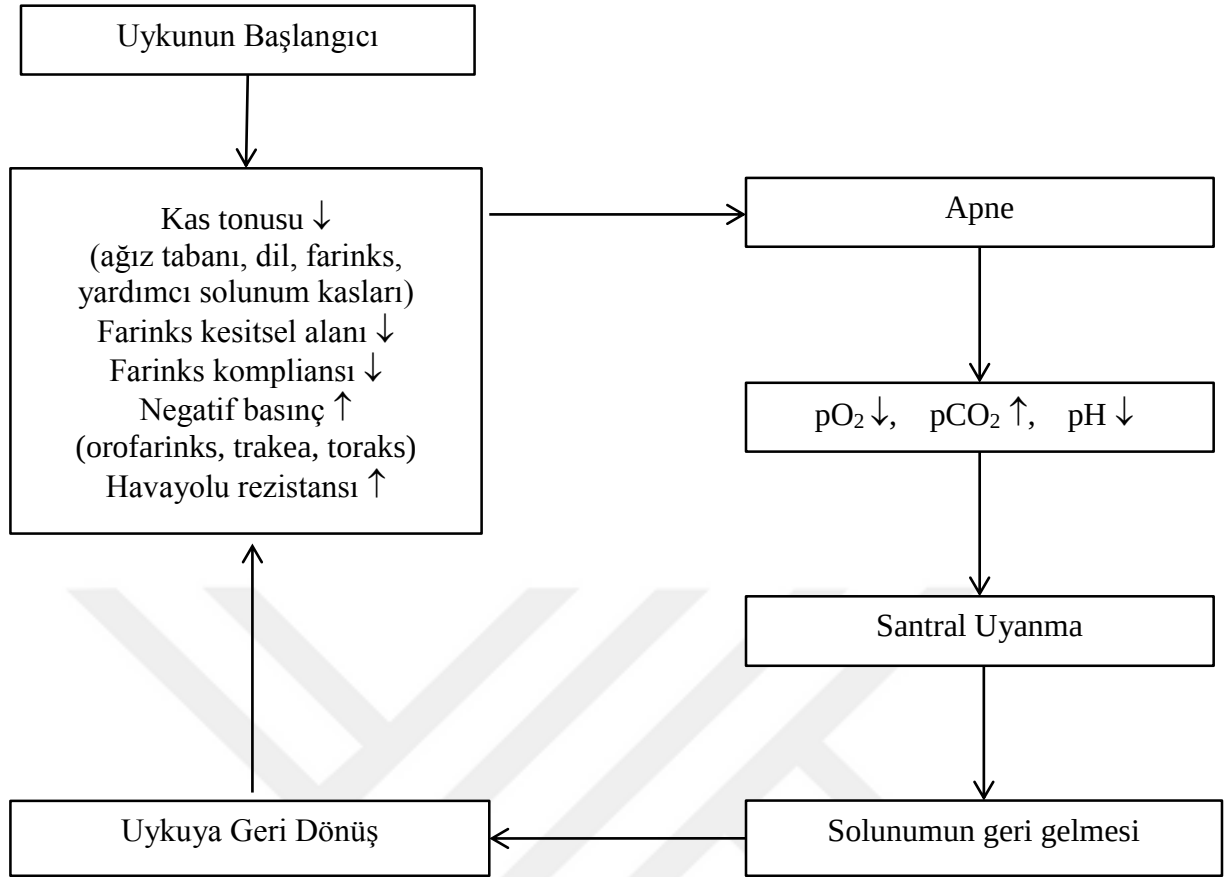
2. 1. 4. d. Arousal: Uyku sırasında mevcut fazdan bir önceki faza (daha hafif bir uyku evresine) veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Non-REM fazında EEG frekansında 3 sn'den uzun süren artış olması ve REM fazında EMG aktivitesinde azalma olması ile belirlenir. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar ve uyanmaya neden olarak uykuyu böler, uyku verimliliğini azaltır (24).

2. 1. 4. e. Uyku etkinliği: Hastanın toplam uyku süresinin yatakta kalma süresine oranıdır. Uyku kalitesinin objektif bir göstergesidir (25).

2. 1. 5. OUAS'ın Fizyopatolojisi

OUAS oldukça kompleks bir patofizyolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörler bireysel değişkenlikler göstermektedir. Fakat temelde hava yolunun tıkanmasına bağlı anatomik özellikler yer almaktadır. Bu anatomik özelliklerden en önemlilerinden birinin küçük ve kapanmaya yatkın farenks olduğu düşünülmektedir. Uyanıklıkta farenks açıklığını sağlayan refleksler uyku başlangıcı ile birlikte zayıflamakta, bu durum apne-hipopne gelişimini kolaylaştırmaktadır (26).

Akciğerlerde oluşan negatif basınç sayesinde soluk alma gerçekleşir. Üst solunum yollarında darlık oluştuğunda hava akımının bu dar bölgeden geçmesi zorlaşır ve negatif basınç artar. Eğer bu darlık yumuşak damak, dil kökü, farenks gibi kollabe olma özelliği olan bölgelerde oluşursa; negatif basınçtaki artış bu bölgelerde, içeriye doğru çökmelere neden olur. Derin uyku sırasında vücuttaki tüm kaslar gevşer. Bu gevşeme de pasajın daha çok daralmasına sebep olur. Üst solunum yollarında mevcut olan veya daha sonra oluşan darlık hava akımının yeterli miktarda geçmesine müsaade etmeyerek, negatif basıncın daha çok artmasına, zaten gevşek olan üst solunum yollarındaki kasların kollabe olarak pasajı daha çok daraltmasına yol açar. Sonuçta kısır bir döngü oluşturur. Pasaj kollabe oldukça negatif basınç artar, negatif basınç arttıkça kas kollapsı artar. Apne meydana gelir. Oksijen satürasyonu düşer. Hasta daha hafif uyku seviyesine geçer (27). Şekil 2'de OUAS'da apne gelişiminin mekanizması gösterilmiştir (28).



Şekil 2: OUAS apne gelişimi mekanizması (28).

2. 1. 6. OUAS'ın Kliniği ve Tanı Kriterleri

2. 1. 6. a. OUAS'ın Kliniği

OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halinin olmasıdır (29,30). En sık karşılaşılan OUAS semptomları ve uyku bozukluğuna bağlı sistemik bulgular şunlardır (30–32):

OUAS'ın semptomları;

- Horlama
- Tanıklı apne
- Gündüz aşırı uyku hali
- Yetersiz uyku
- Bilişsel bozukluklar
- Karakter ve kişilik değişiklikleri
- İmpotans

Uyku Bozukluğuna bağlı sistemik bulgular;

- Kardiyak aritmiler
- Sistemik hipertansiyon
- Miyokard enfarktüsü
- Serebrovasküler olaylar
- Pulmoner hipertansiyon
- Polisitemi
- Ani ölüm

Horlama: Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşim sesidir. Yaygın bir semptomdur ve erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir (29,30). Hastalar genellikle horlama sebebiyle doktora başvurumaktadırlar. Ayrıca bu şikâyet sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Horlama büyük tonsil, adenoid vejetasyonu, septal deviasyon vb. anatomik nedenlerle olabileceği gibi, obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, erkek cinsiyet, yaş, hipotiroidi ve akromegali gibi bazı klinik durumlar nedeniyle de gözlenebilmektedir.

OUAS hastalarında haftada en az 5 gece ya da daha fazla horlama söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilmektedir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü alınması önerilmektedir (29-31).

Tanıklı apne: OUAS'lı hastaların doktora başvurmalarının en önemli nedenlerinden birisi; hastaların eşleri tarafından fark edilen apneleridir. Nadiren hastalar apne periyodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanısında noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir (29-33).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler (31-36). Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Hastaların öğrenme becerileri azalır, hafızaları zayıflar. Refleks davranışlar ve dikkatte azalma meydana gelir (33-41). Gündüz aşırı uykululuk hali, subjektif bir test olan Epworth Uykululuk Ölçeği (Tablo 1) ile değerlendirilebileceği gibi, objektif sonuç veren

MWT (Maintenance of Wakefulness Test) ve MSLT (Multiple Sleep Latency Test) gibi elektrofizyolojik ölçümler ile de kolaylıkla tespit edilebilir (30, 32, 41–43). Epworth Uykululuk Ölçeği sonucunda hasta toplam ≥ 10 puan almışsa, hastanın uyku laboratuvarında incelenmesi gerekir. Bu testin İzci ve arkadaşları tarafından hazırlanan Türkçe versiyonu gündüz uykululuğunu göstermede etkin bulunmuştur (42).

Tablo 1: Epworth Uykululuk Ölçeği (42).

Durum	Uyuklama İhtimali			
	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1. Oturmuş birşeyler okurken uyuklarım	0	1	2	3
2. TV seyrederken uyuklarım	0	1	2	3
3. Tiyatro veya toplantı gibi bir ortamda hareketsiz otururken uyuklarım	0	1	2	3
4. Ara vermeksizin 1 saatlik araba yolculuğu yaparken uyuklarım	0	1	2	3
5. Öğleden sonra dinlenmek üzere uzanınca uyuklarım	0	1	2	3
6. Oturarak biriyle konuşurken uyuklarım	0	1	2	3
7. Alkol almadığım öğle yemeğinden sonra sessizce otururken uyuklarım	0	1	2	3
8. Arabada ilerlemeyen trafikte durulduğunda uyuklarım	0	1	2	3

Tanı için her bir semptom tek tek önemli olsa da horlama, tanıklı apne ve GAUH'nin birlikte olması OUAS için belirleyicidir.

2. 1. 6. b. OUAS'da Fizik Muayene, Polisomnografi ve Tanı Kriterleri

OUAS'a özgü, tanı koydurucu bir fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır. Gerek tanı gerekse tedavi aşamasında olgulara uzmanlardan oluşan bir ekip ile multidisipliner olarak yaklaşılmalıdır. Bu amaçla oluşturulacak ekipte göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, endokrinoloji, kardiyoloji, nöroloji, psikiyatri bölümlerinin uzmanları ile diş hekimi bulunmalıdır.

OUAS'ta altın standart tanı yöntemi '**polisomnografi**'dir. Polisomnografi (PSG); uyku sırasında fiziksel, nörofizyolojik, kardiy-respiratuvar ve diğer fizyolojik parametrelerin belirli bir periyod boyunca genellikle gece, eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesi şeklinde tanımlanabilir.

Polisomnografi odası 15 m²'den küçük olmamalı, ses yalıtımlı olmalı, ısı kontrolü ve havalandırma düzeni kişiyi rahatsız etmeyecek ve konforunu sağlayacak düzeyde olmalı, kullanılan yatak aşırı kilolu hastaları da taşıyabilecek kapasitede olmalıdır. Odada lavabo ve tuvalet bulunmalıdır. Kapalı devre video görüntü ve kayıt sistemi yer almalıdır. İzlenecek olan kişiler uyku düzenini etkileyen bir ilaç kullanıyorsa işlemiden bir gün önce ilaçlarını bırakmalıdır. İncelemenin yapılacağı gün çay, kahve ve alkol alımına izin verilmemelidir. Ortalama kayıt süresi 6–8 saat, kayıt hızı 10mm/sn ve ekran görüntü süresi 30 sn olmalıdır. PSG değerlendirilmesi bu konuda eğitilmiş bir uzman tarafından yapılmalıdır (44).

Standart polisomnografi incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler şunlardır (44):

- EKG (Elektrokardiyografi)
- EEG (Elektroensefalografi)
- EOG (Elektrookülografi)
- EMG (Elektromiyografi)-submental
- EMG- bilateral tibialis anterior
- Oro-nazal hava akımı
- Torako-abdominal hareketler
- Oksijen satürasyonu
- Vücut pozisyonu

➡ *EEG, EOG, submental EMG*; uykunun evrenlenmesine yardımcı olur. Yüzeysel uyku (NREM evre 1,2), derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar.

➡ *Oro-nasal hava akımı ve solunum çabasının değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketler)*; apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamaya yardımcı olur.

➡ *Oksijen satürasyonunun izlenmesi*; postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesini ve süresini saptar.

➡ *Nabız ve EKG kaydı* ile; kardiyak patolojilerin belirlenmesi ve bu patolojilerin (ritim bozuklukları, miyokart iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur.

➡ *EMG tibialis ile*, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır.

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla plevra içi basınç ölçümü, Swan-Ganz kateteri ile pulmoner arter basıncı ölçümü, intraarteriyel katater ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilir.

OUAS' da gözlenebilen karakteristik PSG bulguları şunlardır (44):

- Yüzeysel uykuda (NREM evre 1,2) artma, derin uyku (NREM evre 3,4) ve REM periyodunda azalma izlenir.
- Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80'den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousal'lar saptanır.
- Klinik önemi olan olguların AHI skoru >15'dir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldığında, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen, düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

“American Academy of Sleep Medicine (AASM)” nin 2010 yılında yayınladığı “International Classifications of Sleep Disorders 2 (ICSD-2)” adlı uyku bozuklukları sınıflandırmasına göre OUAS tanı kriterleri şunlardır (7):

A. En az biri:

- i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içinde uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomnia veya aşırı yorgunluk
- ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

B. PSG kaydında aşağıdakilerin gösterilmesi:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) sayısının ≥ 5 /sa olması

ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi ile)

C. PSG kaydında aşağıdakilerin gösterilmesi:

- i. Skorlanan solunum bozukluklarının (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /sa olması
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi ile)

D. Başka bir açıklayıcı nedenin (uyku bozukluğu, sistemik veya nörolojik hastalık, ilaç veya madde kullanımı) olmaması

*Tanı için A+B+D veya C+D gereklidir.

2012 yılında yayınlanan Türk Toraks Derneği OUAS Tanı ve Tedavi Uzlaşım Raporu'na göre; kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler şunlardır (7, 44–46): (Kliniği (+) olarak kastedilen; başta horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali vb. OUAS semptom ve bulgularının olmasıdır.)

- Kliniği (+) olgularda $AHI > 5$ olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
- Kliniği (-) olgularda $AHI > 15$ olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
- Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

OUAS'ta hastalık şiddeti; AHI 'ye göre sınıflandırılabilir (Tablo 2) (7).

Tablo 2: OUAS Hastalık Şiddetinin Sınıflandırılması

Apne Hipopne İndeksi	Hastalığın Şiddeti
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

2. 1. 7. OUAS'a Eğilimi Arttıran Risk Faktörleri

➡ **Yaş:** OUAS'ta prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmiştir (45,46). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerine etkisinin etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca yaş ilerledikçe eşlik eden hastalıkların artmış olması, üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimde rol oynayabilmektedir (47).

➡ **Cinsiyet:** OUAS'ta kadın/erkek oranı tüm yaş grupları için 1/3 olarak belirtilmiştir (46, 48, 49).

➡ **Obezite:** OUAS riski BKİ>29 olanlarda 8-12 kat artmaktadır. Obezitenin üst vücutta yoğunlaştığı durumlarda ve BKİ>40 olan morbid obezlerde bu risk daha da artmaktadır (47, 50).

➡ **Boyun çevresi:** OUAS için belirleyici bir faktördür. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması riski arttırmaktadır (50).

➡ **İrk:** Irksal ve etnik farklılıkların OUAS ile ilişkisi konusunda veriler azdır. Redline ve ark. OUAS riskinin genç zencilerde daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (51). Afro-Amerikan ırkında ve Asyalılarda daha sık görüldüğü gösterilmiştir (52).

➡ **Genetik faktörler:** Üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmiştir (53, 54).

➡ **Sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı:** Sigara kullanımı ve sigara dumanına çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yollarının nöromusküler aktivitesini (hipoglossal sinirde iletiyi) azaltarak OUAS riskini arttırdığı düşünülmektedir (45, 54, 55).

➡ **Eşlik eden hastalıklar:** OUAS birçok klinik tablo ile birliktelik gösterebilmektedir (Tablo 3). Bu hastalıkların bir kısmında OUAS primer hastalık iken bazı hastalıklara sekonder olarak da ortaya çıkabilmektedir (56).

Tablo 3: OUAS ile ilişkili hastalıklar (56).

Üst solunum yolu patolojileri	Hipertrofik tonsiller, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, alerjik rinit, nazal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larenks hastalıkları
Kraniofasiyal bozukluklar	Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları
Akciğer hastalıkları	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, kifoskolyoz, interstisyel akciğer hastalıkları, pektus ekskavatum
Endokrin hastalıklar	Diyabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite
Kardiyovasküler hastalıklar	Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
Gastrointestinal hastalıklar	Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları	Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, skleroderma
Nöropsikiyatrik hastalıklar	Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Myastenia gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar
Diğer	Polikistik over hastalığı, menopo, gebelik

2. 1. 8. OUAS'ın Komplikasyonları

OUAS tedavisinin yapılmaması veya aksatılması durumunda birçok sistemik ve vasküler hastalık gelişir. OUAS'ın neden olduğu sosyoekonomik sorunlar toplum sağlığı açısından da önemlidir. Tüm komplikasyonlar Tablo 4'da özetlenmiştir (56).

Tablo 4: OUAS'ın Komplikasyonları

Kardiyovasküler komplikasyonlar	Sistemik hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, ani ölüm
Pulmoner komplikasyonlar	Overlap sendrom, bronşiyal hiperreaktivite
Nörolojik komplikasyonlar	Serebrovasküler hastalık, nokturnal epilepsi, sabah baş ağrısı, huzursuz ve yetersiz uyku, gündüz aşırı uyku hali
Psikiyatrik komplikasyonlar	Bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon
Endokrinolojik komplikasyonlar	Libido azalması, impotans, metabolik sendrom
Nefrolojik komplikasyonlar	Noktüri, proteinüri, nokturnal enürezis
Gastrointestinal komplikasyonlar	Gastro-özofageal Reflü
Hematolojik komplikasyonlar	Sekonder polisitemi
Diğer komplikasyonlar	Mortalite, işitme kaybı, glokom

2. 1. 9. OUAS Tedavisi

OUAS'lı hastaların tedavisinde, öncelikle tüm hastalar genel önlemler hakkında bilgilendirilmelidir. Hastanın mevcut durumuna göre medikal veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Ek olarak OUAS'lı hastalarda ağız içi araçlar ve pozitif basınçlı tedaviler de etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

2. 1. 9. 1. Genel Önlemler

OUAS'lı hastalarda hastalık şiddeti fark etmeksizin genel önlemlerin uygulanması ve hastaların bu yönde bilgilendirilmesi önemlidir (56). Bu amaçla;

- Risk faktörleri yönünden önlemler alınmalı,
- Eşlik eden hastalıklar tedavi edilmeli,
- Trafik ve iş kazaları yönünden hastalar uyarılmalıdır.

Risk Faktörlerine Yönelik Alınabilecek Önlemler;

• **Kilo verme:** Obezite OUAS'ta en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle santral obezite hem üst solunum yolu açıklığını daraltarak, hem de abdominal yağ birikimi ile solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi artırmaktadır. Zayıflayan OUAS'lılarda apnelerin ve uyku bölünmelerinin azaldığı, oksijenizasyonun ve gündüz uykululuğunun düzeldiği bilindiği için hastalar mutlaka kilo vermeye yönlendirilmelidir.

• **Lateral yatış pozisyonu:** Yatış pozisyonuna geçildiğinde yer çekiminin de etkisine bağlı olarak farenks açıklığı hem apneli hem de normal bireylerde daralır. Bu daralma sırt üstü pozisyonda, lateral yatış pozisyonuna göre daha fazladır. Ayrıca sırt üstü pozisyonunda dil arkaya kayarak pasajın daha da daralmasına neden olur. Bu nedenle pek çok hastanın apneleri sırtüstü pozisyonda artar. Bu sebeple hastalara lateral yatış pozisyonu önerilir.

• **Sigara, alkol, sedatif ve hipnotik ilaçlardan sakınma:** Obstrüktif uyku apnesini arttıran faktörlerin başında alkol ve sedatif ilaçlar gelir. Ancak sigara ve çevresel maruziyetin de hava yolu inflamasyonunu ve ödemi artırarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir. Alkol; diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatatör kaslarının elektromiyografik aktivitesini ve nörolojik stimülasyonunu baskılayarak farenks kollapsını kolaylaştırır, apne sayısını artırır, süresini uzatır. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce

alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Sedatif hipnotik ilaç kullanımında; orofarenks ve larenksin rijiditesini sağlamada önemli rol oynayan kas gruplarını innerve eden sinirlerin aktivasyonu azalmakta ve üst solunum yollarının kollabe olması kolaylaşmaktadır.

2. 1. 9. 2. Medikal tedavi

Farengeal dilatatör kas tonusunu artırarak apneleri engelleyen, uykunun yapısını bozmayan ve önemli yan etkileri olmayan bir ilaç henüz bulunamamıştır. Protriptilin, medroksi progesteron, asetazolamid gibi pek çok ilaç üzerinde çalışılmış ve kısmen yanıt alınmış olsa dahi bugün için kabul edilen görüş; OUAS tedavisinde ilaçların yerinin olmadığıdır (56).

2. 1. 9. 3. Pozitif Basıncılı Tedaviler (CPAP-BPAP Tedavisi)

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek üst solunum yolu obstrüksiyonunun engellenmesi esasına dayanan tedavi altın standart yöntemdir (57).

1997 yılında AASM, 1999 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) pozitif hava yolu tedavisi endikasyonları ile ilgili benzer 2 ayrı konsensus yayınlamışlardır. ACCP'ye göre AHİ >30 olan tüm olgularda ve AHİ= 5- 30 arasında olup beraberinde gündüz aşırı uyku hali, bilişsel bozukluk, ruhsal bozukluk, insomnia, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, inme gibi ek komplikasyonların eşlik ettiği durumlarda pozitif basınçlı hava yolu tedavisi endikasyonu vardır (58).

Pozitif basınçlı hava yolu tedavileri CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ve BPAP (Bi level Positive Airway Pressure) olmak üzere iki şekilde uygulanır. CPAP'ta tüm solunum siklusu boyunca sabit bir basınç uygulanır. Böylece üst solunum yollarında hava yastıkçığı oluşturularak hava akımının devamlılığı sağlanmaya çalışılır. Ancak hava yolları inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazla kapanmaya eğilimlidir. BPAP aletleri ile inspirasyonda ekspirasyona göre daha yüksek basınç uygulanır. Bu nedenle özellikle hipoventilasyonla seyreden hastalıklarda (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, obezite-hipoventilasyon sendromu vb.) tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (59).

Pozitif hava yolu basıncı tedavisinde ilk seçenek CPAP tedavisidir. Yüksek basınç ihtiyacında, pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu yaşayan olgularda ve CPAP tedavisini başka bir nedenle tolere edemeyen hastalarda BPAP tedavisi tercih edilmelidir (59).

2. 1. 9. 4. Ağız İçi Araç Tedavisi

Bu tedavi seçeneğinin amacı; uyku sırasında ağız içine yerleştirilen birtakım araçlarla üst solunum yolu yapılarının pozisyonunu değiştirip hava yolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek rezistansı düşürmek ve üst solunum yolunun kollabe olmasını engellemektir. Hastanın anatomik yapısına göre, dili önde tutan, yumuşak damağı kaldırıcı veya mandibulayı öne ilerleten olmak üzere 3 farklı tarzda araç kullanılabilir.

AASM' ye göre;

- Basit horlamada ($AHI < 5$), kilo verme ve uygun yatış pozisyonu gibi genel önlemlerin yeterli olmadığı hafif dereceli OUAS'ta,
- CPAP tedavisinin reddedildiği ya da tolere edilemediği orta ve ağır dereceli OUAS'ta,
- Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniofasial operasyon ya da trakeostomiye aday olmasına rağmen bu girişimleri reddeden hastalarda ağız içi araç kullanım endikasyonu vardır (60).

2. 1. 9. 5. Cerrahi Tedavi

OUAS'ta cerrahi tedavinin amacı üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olabilecek anatomik bozuklukların giderilmesidir. Pozitif basınçlı tedavilerden fayda göremeyen ya da hafif düzeyde OUAS tanısı olan hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olabilmektedir. Ayrıca pozitif basınçlı tedavi kullanan hastalarda bu tedavinin etkinliğini arttırmak amaçlı da üst solunum yolu cerrahisi uygulanabilir. OUAS'ta cerrahi tedavi burun, nazofarenks, farenks, hipofarenks bölgelerine yönelik olabileceği gibi, obezite cerrahisi de uygulanabilecek yöntemler arasındadır (60).

2. 2. OUAS VE İNFLAMASYON

İnflamasyon, organizmanın endojen veya ekzojen uyaranlara karşı başlattığı, yaşamın devamı için gerekli fakat spesifik olmayan yanıtıdır. Bu yanıtın biyolojik amacı, uyarının neden olduğu hücresel yaralanmayı tamir etmek, hücre ve yabancı cisim atıklarını temizlemek, bakteri ve/veya uyarını sınırlandırarak organizma üzerine olan zararlı etkileri engellemektir (61–63). İnflamasyonun tetiklenmesi infeksiyöz ya da noninfeksiyöz (travma, yanık, yabancı cisim, iskemi, pankreatit vb.) pek çok farklı mekanizma ile olsa da bu uyaranlara verilen cevap aynıdır (61, 62). Tetikleyici faktörler sonucu aktive olan inflamasyon, çok iyi şekilde kontrol edilen bir dizi reaksiyona neden olur. Bu yolla uyarının

hasara uğrattığı dokuda lokal olarak tamir olayının başlamasına yol açar. Meydana gelen lokal inflamasyon sonucunda tam rezolüsyon ile etkenin meydana getirdiği hadise dokuda hiçbir sekel bırakmadan temizlenebilir. Bu durum olamazsa dokuda abse gelişebilir, uyarının dokuda oluşturduğu hasar fibrozis ile iyileşebilir veya kronik inflamasyona neden olabilir (61–63). Eğer uyarın organizmada inflamasyonu tetiklerken belli bir eşik değeri aşar ise o zaman sistemik inflamasyon bulguları ortaya çıkar (61).

İnflamasyon sırasında birçok mediatör açığa çıkmaktadır (61). Bu mediatörler ya plazmada ya da hücrelerde bulunurlar. Plazmada bulunan mediatörlerin öncülleri aktive edilecekleri zamanı bekleyen ürünlerden oluşurlar (ör; kompleman, kontakt aktivasyon, pıhtılaşma sistemi). Hücrede bulunanlar ise ya intraselüler granüllerde depolanır (histamin, serotonin, lizozomal enzimler vb.) ya da yeni (de novo) sentez edilirler (prostaglandinler, lökotrienler, PAF, sitokinler, nitrik oksit vb.). Salgılanmaları için uyarıya ihtiyaç vardır. Mediatörlerin majör hücresel kaynağı; trombositler, nötrofiller, monosit, makrofaj, mast hücreleri ve mezankimal hücrelerdir (endotel, düz kas, fibroblast ve epitel). Pek çoğu biyolojik aktivitelerini göstermek için hedef hücrelerdeki özel reseptörlerini kullanırlarken, bazıları (lizozomal proteaz vb.) doğrudan kendileri enzimatik aktiviteye sahiptir. Bazı mediatörler inflamasyonu şiddetlendirirken; bir kısmı buna karşı zıt etki oluşturabilirler (61). Bu kimyasal mediatörlerden birisi de sitokinlerdir. Enfeksiyöz olsun ya da olmasın inflamasyon durumunda tüm sitokin ağı devreye girer. Sitokinlerden sadece birinin aktivasyonu hepsini tetikler ve aşırı düzeylerde salgılanırlar. Böylece proinflamatuvar (TNF- α , IL-1, 6, 12 vb.) ya da bunlarla zıt etkileri olan antiinflamatuvar sitokinler (IL-4, 10 vb.) salınırlar (64, 65).

OUAS'ın komponentleri olan apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, solunumsal asidoz ve hiperkapni lokal ve sistemik inflamasyon gelişimine yol açar (66). Ek olarak horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekmeler, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reeksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres; üst solunum yolunun hem mukozasında hem de musküler kompartmanında inflamasyon artışına neden olur (67).

OUAS'lı hastalarda yapılan birçok çalışmada CRP, IL-6, TNF- α gibi biyobelirteçlerin miktarlarının artmış olarak bulunması OUAS'ta sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir (68, 69). Türkiye'de yapılan bir derlemede OUAS'ta inflamasyon ele alınmış

ve sistemik inflamasyonu gösteren biyobelirteçlerin çoğunlukla hastalığın şiddeti ile korele şekilde hafif ve orta düzeylerde artış gösterdiği belirtilmiştir (67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. Etik Kurul İzni

Bu çalışma öncesinde, Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 11.07.2017 tarih ve 2017-07/42 Karar No'su ile Etik Kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Ayrıca Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-746 proje numarası ile desteklenmiştir (Ek-2).

3. 2. Hastaların Seçimi ve Akış Şeması

Çalışmamız; Kasım 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğine başvurmuş olan ve OUAS hastalığından şüphelenilerek PSG istenilen hastalarda yapılmış olup, kesitsel ve tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Bu evrenden örneklem büyüklüğü belirlenirken $\alpha=0.05$ $\beta=0.10$ $1-\beta=0.90$ alınarak kontrol grubuna 20 ve hasta grubuna 30 bireyin alınmasına karar verilmiş, testin gücü 0.90351 olarak bulunmuştur.

Çalışma öncesinde PSG uygulanacak hastalara araştırma ile ilgili bilgi verilerek çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireylere aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Bilinen aktif akciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hematolojik hastalık, onkolojik hastalık, otoimmün hastalık ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

PSG uygulamasının ardından araştırmacı tarafından oluşturulmuş 14 soruluk anket formu, yüz yüze görüşme ile doldurulmuştur (Ek 3). Anket soruları arasında sosyodemografik verilerin (yaş, sigara kullanımı vb.) yanı sıra ek hastalık ve ilaç kullanım durumları da yer almaktadır. Anketlerin doldurulmasının ardından araştırmacı tarafından tüm bireylerin boy, kilo ve kan basıncı ölçümleri yapılarak, jelli vakumlu tüplere serum örnekleri alınmıştır.

3. 3. Polisomnografinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler Uyku Bozukluğu Ünitesi'nde bir gece yatırılarak, 24 çift kanallı PSG cihazı (Somnostar alpha, SensorMedics, Amerika) ile incelenmeye başlanmıştır. PSG incelemesi esnasında 2 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), EKG, EMG çekimleri (çene ve tibialis anterior kasından), oronazal hava akımı, 2 kanal EOG, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen satürasyonu ölçümleri kaydedilmiştir.

Hastaların PSG sonuçları Uyku Hastalıkları birim sorumlusu olan göğüs hastalıkları uzman doktoru tarafından değerlendirilmiştir. Hastalar PSG sonucunda saptanan apne hipopne indekslerine göre kontrol ve çalışma grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. AHİ <5/sa olan bireyler kontrol grubunu oluştururken, AHİ >5/sa olan bireyler çalışma grubu olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışma grubundaki hastalardan AHİ 5-15/sa arası olanlar hafif şiddetli, AHİ 16-30/sa arası olanlar orta şiddetli, AHİ >30/sa olanlar ise ağır şiddetli OUAS tanısı almıştır ve istatistiksel analiz kısmında da benzer şekilde gruplandırılmıştır:

AHİ < 5/sa → Kontrol grubu

AHİ =5-15/sa → Grup 1 (Hafif OUAS)

AHİ =16-30/sa → Grup 2 (Orta OUAS)

AHİ > 30/sa → Grup 3 (Ağır OUAS)

3. 4. Serum Örneklerinin Alınması ve Çalışılması

Hastalardan PSG uygulaması sonrası; hemogram, rutin biyokimya (AKŞ, BUN, Kreatin, ALT, AST), TSH, T4, T3, C-reaktif protein (CRP), PCT, IL-1, 4, 6, 10, 12 ve TNF- α ölçümü için venöz kan örnekleri alınmıştır. Vakumlu jelli tüplere alınan örnekler, istenen tetkiklerin çalışılması için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya, Hematoloji ve Mikrobiyoloji laboratuvarlarına ulaştırılmıştır. Hemogram ölçümü Mindray BC-6800 model cihazlarda, aynı marka kitlerle yapılmıştır. Rutin biyokimya tetkikleri Mindray BS-2000M model cihazlarda, aynı marka kitlerle; TSH, T4, T3 ölçümleri Roche Cobas 6000 model cihazlarda, aynı marka kitlerle yapılmıştır. CRP ölçümü Beckman Coulter Immage 800 (USA) cihazı ve aynı marka kitler kullanılarak nefelometrik yöntem ile yapılmıştır. PCT ölçümü Vidas Vitek (Biomeriux FR.) marka cihaz ve aynı marka kitlerle Mikrobiyoloji laboratuvarında yapılmıştır. IL-1, 4, 6, 10, 12 ve TNF- α düzeyleri Heales marka MB-530 Microplate reader model mikroeliza cihazı ve Elabscience marka kitlerle, kullanım talimatlarına uygun şekilde, EIA (colorimetrik) yöntemle hastanemiz Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılmıştır.

3. 5. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızdan elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) ver. 22.0 paket programına yüklendi. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov), varyans analizi ve Tukey testi, bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi, sayımla elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Khi-kare testi kullanıldı ve yanılma düzeyi 0.05 olarak alındı.



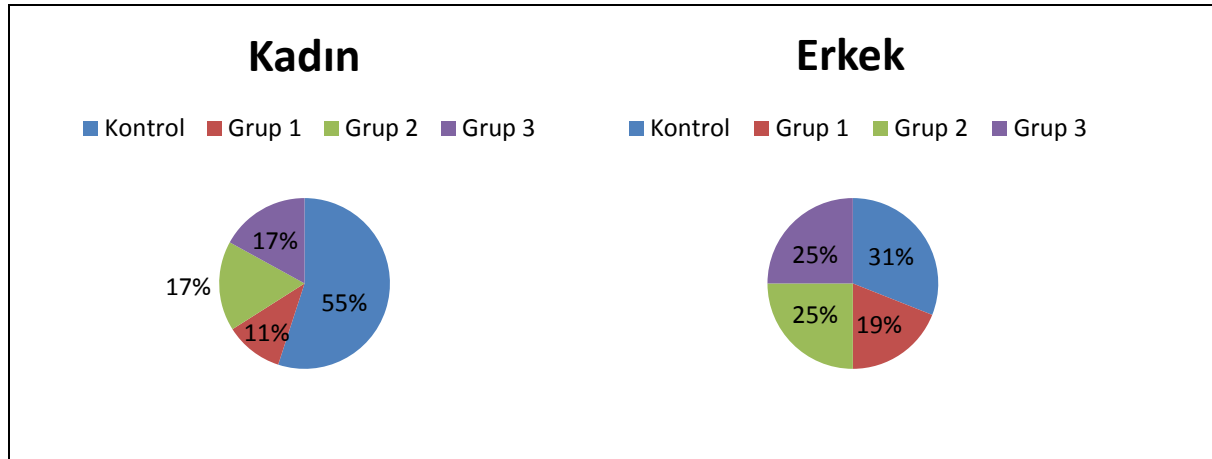
4. BULGULAR

Çalışmamıza hastanemiz Göğüs Hastalıkları bölümüne Kasım 2017- Ocak 2018 tarihleri arasında OUAS semptomları ile başvurmuş ve uyku laboratuvarında PSG yapılmasına karar verilmiş olan 50 birey alındı. Bu bireyler PSG incelemesi sonrası elde edilen AHİ sonuçlarına göre 4 gruba ayrıldı. AHİ <5/sa olan 20 birey kontrol grubu olarak kabul edildi. AHİ 5-15/sa olan bireyler Grup 1, 15-30/sa arası olan bireyler Grup 2, >30/sa olan bireyler ise Grup 3 olarak sınıflandırıldı. Grup 1’de yer alan bireylerin AHİ skorlarının ortalaması 9.4/sa iken, Grup 2’nin ortalaması 19.7/sa ve Grup 3’ün ortalaması 47.9/sa olarak bulundu. Çalışmaya alınan bireylerin %36’sı kadın, %64’ü erkekti. Kontrol grubunda 10 kadın ve 10 erkek birey yer almaktayken, hasta grubu 8 kadın ve 22 erkekten oluşmakta idi (Tablo 5). Gruplara göre cinsiyetler karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulundu ($p=0.416$). Erkek bireylerin %31.2’si kontrol grubunda yer alırken, %68.8’i hasta grubunda yer almakta idi. Çalışmamızda kadınların %55.6’sı kontrol grubunda iken, %11.1’i Grup 1, %16.7’si Grup 2 ve %16.7’si Grup 3’te idi (Şekil 3).

Tablo 5: Cinsiyete göre grupların karşılaştırılması

Cinsiyet	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Kadın	10 (55.5)	2 (11.1)	3 (16.7)	3 (16.7)	18 (100)
Erkek	10 (31.2)	6 (18.8)	8 (25)	8 (25)	32 (100)
Toplam	20 (40)	8 (16)	11 (22)	11 (22)	50 (100)

($X^2= 2.84$, $p= 0.416$ $p>0.05$: istatistiksel olarak anlamsız)



Şekil 3: Cinsiyetlerin OUAS şiddetine göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bireylerden kontrol grubunun yaş ortalamasının 37.5 ± 12.6 Grup 1'in yaş ortalamasının 40.4 ± 15.0 , Grup 2'nin yaş ortalamasının 43.2 ± 13.2 ve Grup 3'ün yaş ortalamasının 56.8 ± 11 olduğu tespit edildi (Tablo 6) (Şekil 4). Tüm hasta grubunun yaş ortalaması ise 37.4 ± 12.59 olarak bulundu. Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubunun yaş değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.015$). Yine hasta gruplarında yaş değerleri karşılaştırıldığında ise gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p=0.002$). Kontrol grubunun yaş ortalaması diğer gruplara göre daha düşük saptandı. Hastalık şiddetinin artması ile yaş ortalaması da artmaktaydı ($r=0.52$). Yine istatistiksel olarak bakıldığında yaş ve AHİ arasındaki ilişkinin önemli olduğu gözlemlendi ($p=0.001$). Ancak tüm gruplar yaş ortalamasına göre ikişerli karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki farklılık, Grup 1 ile Grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli idi ($p=0.002$).

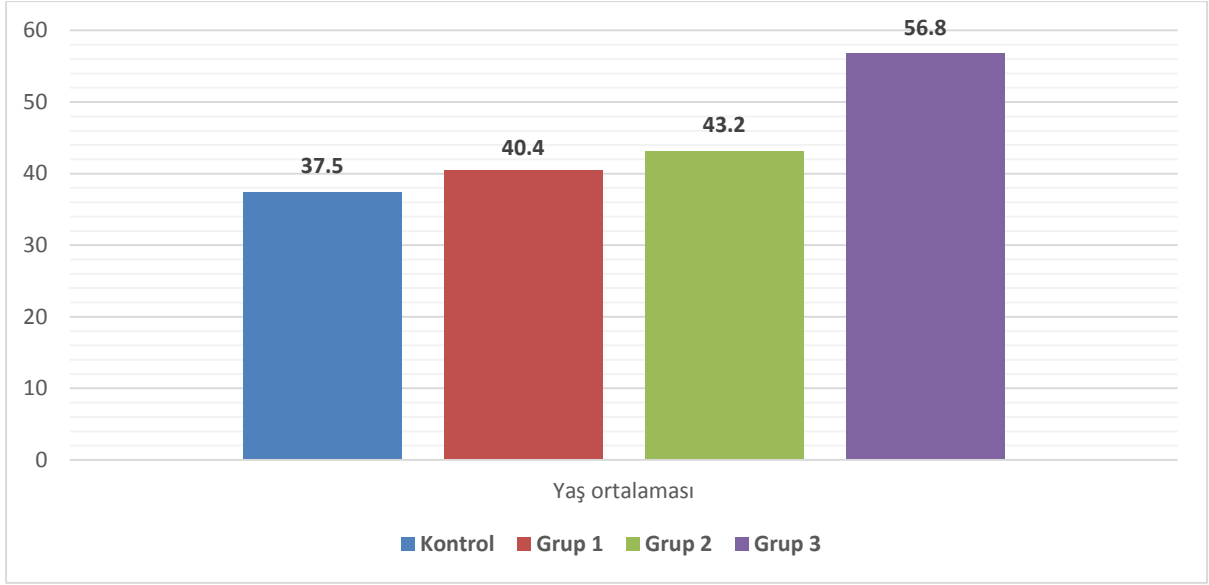
Tablo 6: Yaşa göre grupların karşılaştırılması

Yaş	Gruplar				Sonuç
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	
Ortalama (min-max)	37.5 (22-65)	40.4 (22-67)	43.2 (20-61)	56.8 (32-75)	$t= 2.51$ $p=0.015^*$
SS	12.6	15.0	13.2	11.0	$F=5.62$ $p=0.002^{**}$ $r= 0.52$

(* $p<0.05$: Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasındaki fark)

(** $p<0.05$: Kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki farklılık ve Grup 1 ile Grup 3 arasındaki farklılık)

SS: Standart Sapma)



Şekil 4: Gruplara göre yaş ortalaması

Çalışmaya alınan bireyler vücut ağırlıkları ve beden kitle indeksleri (BKİ) açısından değerlendirildi. Vücut ağırlıkları yönünden kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grupları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.008$). Kontrol grubunun kilo ortalamasının 78.0, Grup 1'inin 92.9, Grup 2'nin 82.0 ve Grup 3'ün kilo ortalamasının 95.5 olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunun kilo ortalamasının diğer gruplara oranla daha düşük olduğu saptandı. Hastalık şiddeti ile kilo arasında korelasyon izlendi ($r=0.38$). AHİ ile kilo arasındaki ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli bulundu ($p=0.006$). Ayrıca gruplar arasında kilo ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemli idi ($p=0.008$).

Hastaların BKİ ile AHİ skorları karşılaştırıldığında BKİ ile hastalık şiddeti arasında bir korelasyon olduğu ve bu korelasyonun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı ($r=0.50$) ($p=0.001$). Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu BKİ'lerine göre karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.024$). Ek olarak gruplar BKİ'lerine göre karşılaştırıldığında kontrol grubu ile Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan önemli olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 7) (Şekil 5).

Tablo 7: Kilo ve BKİ açısından grupların karşılaştırılması

Kilo ve BKİ değerleri	Gruplar				Sonuç
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	
Kilo (kg)	78.0 ±15.6	92.9±16.2	82.0±13.7	95.5±11.1	t=2.75 p=0.008* F=4.45 p=0.008** r=0.38
BKİ (kg/m²)	27.5 ±3.6	30.3±4.0	27.9±3.4	33.2±5.7	t=2.33 p=0.024 ^a F=5.09 p=0.004 ^{aa} r=0.50

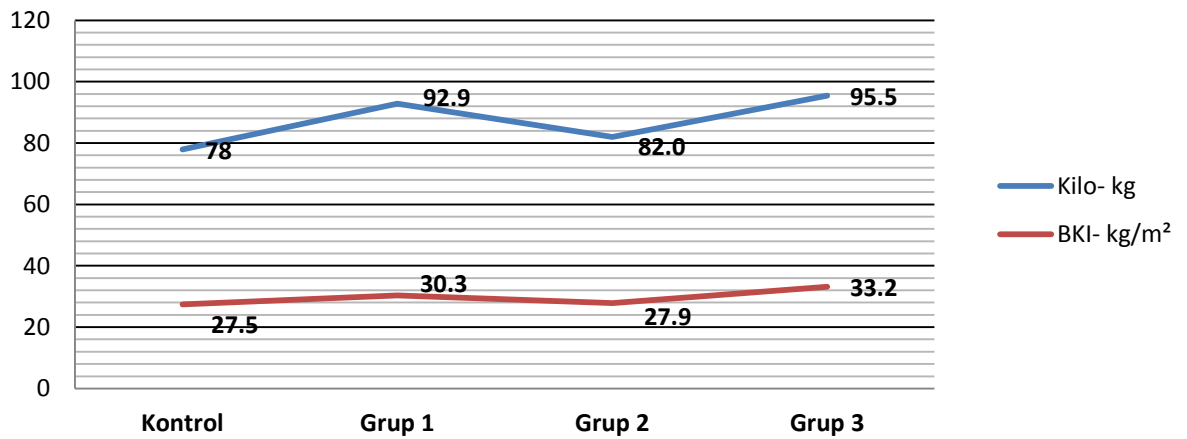
(* $p<0.05$: Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasındaki fark)

(** $p<0.05$: Kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki fark)

(^a $p<0.05$: Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasındaki fark)

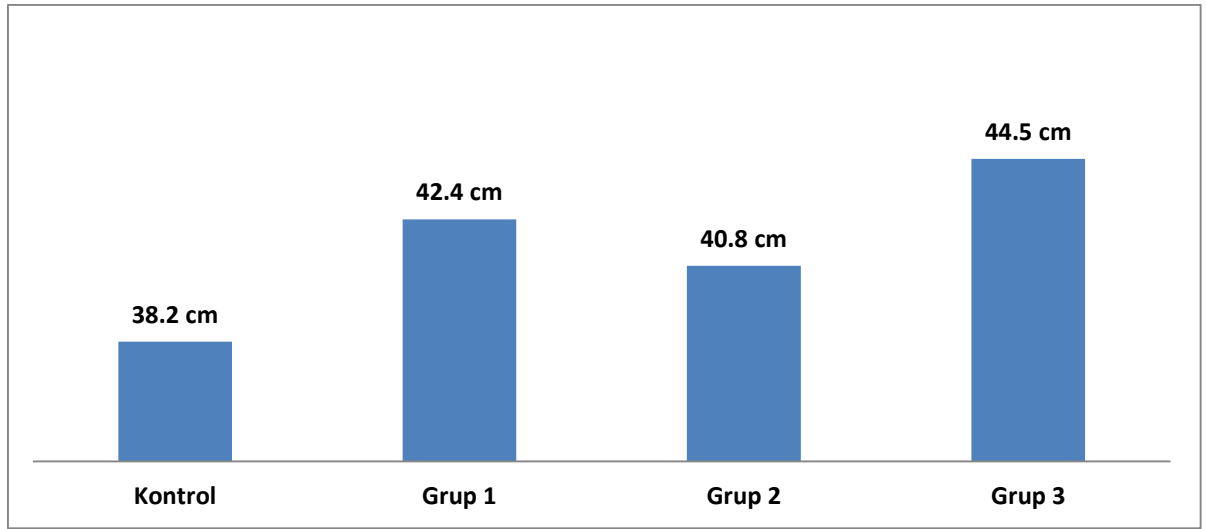
(^{aa} $p<0.05$: Kontrol grubu ile Grup 3 ve Grup 2-Grup 3 arasındaki fark)

□ Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.



Şekil 5: Gruplara göre kilo ve BKİ ortalama değerleri

Kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu boyun çevresi ölçüm değerlerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulundu ($p=0.001$). Ek olarak kontrol grubu ve hasta gruplarına ilişkin boyun çevresi ölçümlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli idi ($p=0.003$). En düşük ortalama değer kontrol grubunda gözlenirken, en yüksek boyun çevresi ortalaması Grup 3'e aitti. Kontrol grubu- Grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı iken, diğer gruplar arasındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 8) (Şekil 6).



Şekil 6: Gruplara göre ortalama boyun çevresi

Çalışmaya alınan bireylerin boyun çevresi ortalamaları cinsiyet açısından değerlendirildiğinde erkeklerde hastalık şiddeti ile boyun çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmadı ($p=0.264$). Ancak kadınlarda AHİ ile boyun çevresi arasındaki ilişki istatistiksel açıdan önemli idi ($p=0.003$).

Kadınlarda hastalık şiddeti arttıkça boyun çevresi ölçüm değeri de artmaktaydı ($r=0.89$). Kadınlarda gruplar arasındaki farklılık incelendiğinde kontrol grubu-Grup 3, Grup 1-Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklılığın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 8).

Tablo 8: Cinsiyetlere göre boyun çevresi ölçümlerinin ortalama değerleri

Cinsiyet	Boyun Çevresi Ölçümleri								
	Kontrol		Grup 1		Grup 2		Grup 3		Sonuç
	n	Ort.	n	Ort.	n	Ort.	n	Ort.	
Kadın	10	34.8	2	36.0	3	44.3	3	37.0	F=7.82 p=0.003*
Erkek	10	41.6	6	44.6	8	42.3	8	44.3	F=1.39 p=0.264
Her iki cinsiyet için genel	20	38.2	8	42.4	11	40.8	11	44.5	t=3.39 p=0.001 ^a F=5.28 p=0.003 ^{aa}

(*p<0.05: Kadınlarda kontrol grubu-Grup 3, Grup 1-Grup 3 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark)

^ap<0.05: Kontrol grubu ile OUAS tanıli hasta grubu arasındaki fark

^{aa}p<0.05: Kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki fark)

Çalışmaya alınan bireylerin sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Hastalık şiddeti arttıkça sistolik kan basıncı ortalama değerleri de artmaktaydı. Fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Benzer şekilde gruplar arasında sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 9).

Tablo 9: Grupların kan basıncı ölçümlerinin ortalama değerleri

Sistolik ve Diyastolik Kan Basıncı Ölçümleri	Gruplar				
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	Sonuç
Sistolik Kan Basıncı (mm/Hg)	113.0±11.3	116.2±11.9	119.1±9.4	122.7±17.4	F=1.53 p=0.218
Diyastolik Kan Basıncı (mm/Hg)	76.5±8.1	76.3±13.0	80.0±7.7	81.8±10.8	F=0.56 p=0.415

(p>0.05)

□Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan bireylerin sigara ve alkol kullanımları açısından AHİ skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.725$) (Tablo 10, 11).

Tablo 10: Sigara kullanımının gruplara göre karşılaştırılması

Sigara Kullanım Durumu	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Halen sigara içenler	11 (55)	4 (50)	4 (36)	3 (27)	22 (44)
Bırakmış olanlar	2 (10)	2 (25)	2 (18)	3 (27)	9 (18)
Hiç içmemiş olanlar	7 (35)	2 (25)	5 (46)	5 (46)	19 (38)
Toplam	20 (20)	8 (100)	11 (100)	11 (100)	50 (100)

($X^2=3.64$, $p=0.725$)

Tablo 11: Alkol kullanımının gruplara göre karşılaştırılması

Alkol Kullanım Durumu	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Alkol Kullananlar	2 (10)	1 (12.5)	1 (9)	1 (9)	5 (10)
Alkol Kullanmayanlar	18 (90)	7 (87.5)	10 (91)	10 (91)	45 (90)
Toplam	20 (100)	8 (100)	11 (100)	11 (100)	50 (100)

($X^2=0.07$, $p=0.995$)

Hasta seçimindeki dışlama kriterlerimize uygun olarak çalışmaya dahil edilen bireylerdeki mevcut ek hastalık durumlarına göre gruplar karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: OUAS'a eşlik eden hastalıkların gruplara göre karşılaştırılması

Kronik Hastalık Öyküsü	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Yok	15 (75)	3 (37.5)	6 (54.5)	6 (54.5)	30 (60)
DM	1 (5)	0 (0)	1 (9.1)	2 (18.2)	4 (8)
HT	1 (5)	2 (25)	2 (18.2)	2 (18.2)	7 (14)
DM+HT	1 (5)	1 (12.5)	0 (0)	1 (9.1)	3 (6)
Diğer	2 (10)	2 (25)	2 (18.2)	0 (0)	6 (12)

($p>0.05$)

Diğer: Benign prostat hiperplazisi, epilepsi, insülin direnci, vertigo)

Çalışmaya dahil edilen hastaların AKŞ, BUN, Kreatin, ALT ve AST değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Biyokimyasal parametrelerin gruplara göre karşılaştırılması

Biyokimyasal Parametreler	Gruplar				
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	Sonuç
AKŞ (mg/dL)	82.0±7.7	87.5±9.3	90.4±15.3	98.8±29.7	F=2.44 p=0.076
BUN (mg/dL)	12.2±2.7	14.7±2.5	15.7±2.6	14.9±4.3	F=3.07 p=0.058
Kreatin (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	F=0.36 p=0.781
ALT (U/L)	18.6±10.6	31.8±14.1	27.2±16.4	24.9±13.5	F=2.27 p=0.092
AST (U/L)	18.0±7.3	23.6±9.0	19.2±5.7	21.4±5.2	F=1.49 p=0.230

($p>0.05$)

□Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların WBC değerleri ve nötrofil, lenfosit, monosit sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14: Lökosit ve alt gruplarının karşılaştırılması

Lökosit ve Alt Grupları	Gruplar				
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	Sonuç
WBC (10^3 /uL)	7.2±1.9	8.4±1.7	7.0±1.5	7.0±1.4	F=1.38 p=0.260
Nötrofil Sayısı (10^3 /uL)	4541.0± 1447.2	4093.7± 1189.8	4079.1± 1122.1	3308.2± 1314.0	F=2.08 P=0.116
Lenfosit Sayısı (10^3 /uL)	2563.0± 643.0	2102.5± 546.9	2679.1± 534.6	2565.5± 822.2	F=1.35 P=0.268
Monosit Sayısı (10^3 /uL)	460.5± 118.5	398.8± 142.7	496.4± 102.9	404.6± 126.3	F=1.56 P=0.211

($p>0.005$)

□Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan bireylerin TSH, serbest T3 (sT3) ve serbest T4 (sT4) düzeyleri gruplara göre karşılaştırıldı. Hastalık şiddeti arttıkça TSH değerinde düşüş olduğu ve bu durumun istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$) ($r=0.35$). Hastaların TSH değeri ile AHI arasındaki ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen ilişki ölçütü olarak zayıftı. Ancak TSH değerleri gruplara göre karşılaştırıldığında kontrol grubu ile grup 3 arasındaki fark önemli bulunurken ($p=0.048$), diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz idi ($p>0.05$).

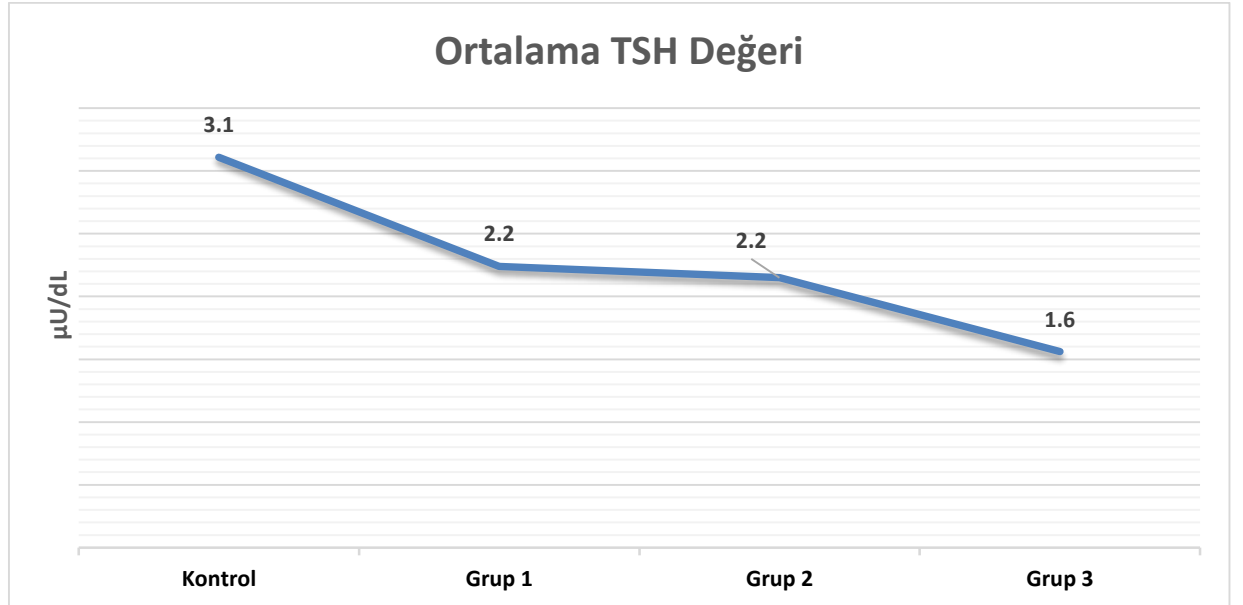
Grupların ortalama sT4 değerleri hastalık şiddeti arttıkça artmaktaydı fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yine gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p=0.293$) (Tablo 15) (şekil 7).

Tablo 15: Tiroid hormonu değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tiroid hormonu değerleri	Gruplar				Sonuç
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	3.1 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 1.2	1.6 $\pm$ 0.9	F=4.84 p=0.048*
sT4 (ng/dL)	1.2 $\pm$ 0.2	1.2 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.3	1.4 $\pm$ 0.6	F=1.27 p=0.293
sT3 (ng/dL)	3.0 $\pm$ 0.3	3.3 $\pm$ 0.4	3.3 $\pm$ 0.5	2.8 $\pm$ 0.6	F=2.61 p=0.062

(* $p < 0.05$: Kontrol grubu ile Grup 3 arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı)

□ Tüm değerler Ortalama $\pm$ Standart Sapma olarak belirtilmiştir.



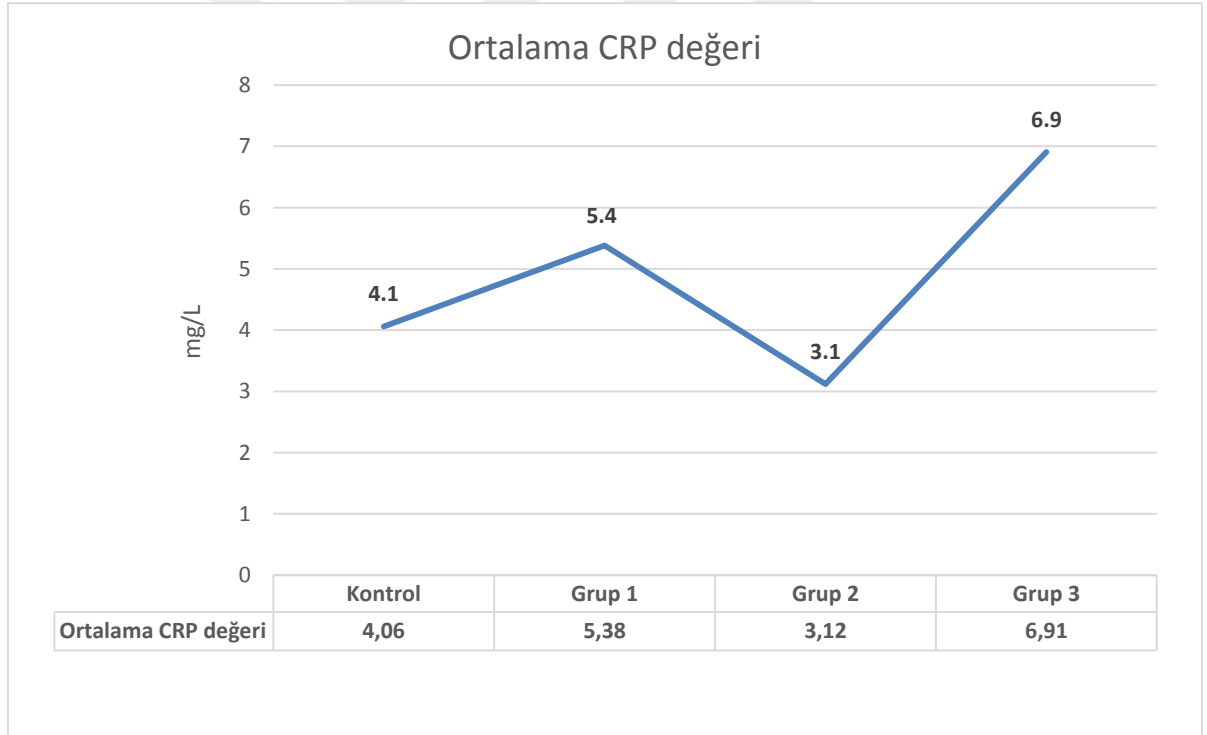
şekil 7: Gruplara göre ortalama TSH değerleri

OUAS tanılı hasta grubu ile kontrol grubu arasında bireylerin ortalama CRP değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Gruplar ikişerli karşılaştırıldığında Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel açıdan önemli iken ($p=0.046$), diğerleri arasındaki fark önemsizdi (Tablo 16) (Şekil 8).

Tablo 16: CRP değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

CRP değerleri (mg/L)	Gruplar				
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	Sonuç
Ortalama± SS	4.1±2.7	5.4±2.8	3.1±1.7	6.9±5.2	F=2.88 p=0.046*

(* $p<0.05$: Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı)



Şekil 8: Gruplara göre ortalama CRP değeri

Bireylerin PCT değerlerinde; hastanemiz laboratuvarında ölçülebilecek en düşük değer olan 0.05 ng/ml esas alındı. Gruplara göre ortalama PCT değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi (Tablo 17) ($p>0.05$).

Tablo 17: Prokalsitonin değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Prokalsitonin Değeri	Kontrol	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<0.05 µg/L olanlar	20 (100)	7 (87.5)	11 (100)	9 (81.8)	47 (94)
>0.05 µg/dL olanlar	0 (0)	1 (12.5)	0 (0)	2 (8.2)	3 (6)

($X^2=5.47$, $p=0.14$)

Çalışmada bireylerin inflamasyon düzeylerinin bir belirteci olarak IL-1, 6, 12 ve TNF- α düzeyleri ve antiinflamatuvar belirteç olarak IL-4 ve IL-10 düzeyleri açısından hasta grupları arasındaki farklılık istatistiksel açıdan önemsizdi ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18: IL-1, 4, 6, 10, 12 ve TNF- α düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

İnflamasyonla İlişkili Belirteçler	Gruplar				
	Kontrol (n=20)	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=11)	Grup 3 (n=11)	Sonuç
IL-1 (pg/mL)	41.9± 60.7	61.5± 90.6	45.7±65.8	25.6± 38.1	KW=0.35 p=0.949
IL-4 (pg/mL)	583.0±665.1	779.9±1005.2	600.0±586.5	622.3±703.1	KW=0.28 p=0.96
IL-6 (pg/mL)	117.3±102.9	237.7±221.2	206.7±100.7	156.8±101.8	KW=5.53 p=0.137
IL-10 (pg/mL)	35.9±56.6	48.1± 61.9	46.6± 55.4	34.3± 37.3	KW=0.30 p=0.96
IL-12 (pg/mL)	182.9±221.6	248.2±333.3	169.4±166.4	213.9±160.4	KW=2.95 p=0.961
TNF- α (pg/mL)	80.0±67.1	89.6±86.7	82.0±54.4	150.3±162.1	KW=1.79 p=0.615

($p>0.05$)

□Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.

Çalışmaya alınan bireylerin çalışılan tüm tetkikleri bir bütün olarak incelendiğinde; ortalama AKŞ, BUN, ALT, TSH ve IL-6 değerleri kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermekte idi ($p<0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Kontrol grubu ile OUAS tanısı alan bireyler arasında anlamlı farklılık gösteren tetkikler

Anlamlı farklılık gösteren tetkikler	Gruplar		
	Kontrol (n=20)	Hasta Grubu (n=30)	Sonuç
AKŞ (mg/dL)	81.9±7.7	92.7±20.8	t=2,20 p=0,032*
BUN (mg/dL)	12.2±2.6	15.1±3.2	t=3,28 p=0,002*
ALT (U/L)	18.5±10.5	27.5±14.5	p=0,014*
TSH (μIU/mL)	3.1±1.8	1.9±1.1	p=0,028*
IL-6 (pg/mL)	117.3±102.9	196±141.4	p=0,032*

(* $p<0.05$: İstatistiksel olarak anlamlı)

□Tüm değerler Ortalama± Standart Sapma olarak belirtilmiştir.

5. TARTIŞMA

OUAS uyku sırasında tekrarlayan tarzda apne veya hipopne epizodları ile seyreden ve sıklıkla kan oksijen satürasyonunda azalma ile karakterize olan, tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonlara yol açabilecek önemli bir sağlık sorunudur (7). Literatürde uyku hastalıkları konusundaki ilk gözlemler MÖ. 3. yüzyıla dayanmaktadır (57). Günümüzde prevalans konusunda yapılan çalışmalarda tanım olarak $AHI \geq 5$ alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak bildirilmiştir. OUAS semptomları tanıya eklendiğinde ise bu oranın 30-60 yaş arası erkeklerde %4 ve kadınlarda %2 olduğu gözlenmiştir (20). Ülkemizde Köktürk ve arkadaşları 1998 yılında OUAS prevalansını %1.9 olarak saptamışlardır (70).

OUAS tanısı konmuş bireylerde kadın/erkek oranı tüm yaş gruplarında 1/3 olarak bildirilmiştir. Yani erkek cinsiyet OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörlerinden birisidir (44, 46, 47). Nieto ve ekibi tarafından 6132 kişi üzerinde yapılan tarama çalışmasında, OUAS tanısı konulan olguların %37 kadarının kadın, %63'ünün ise erkek olduğu gözlenmiştir (71). ABD'de ulusal sağlık kayıtlarının incelenerek 4309 olgunun tarandığı bir çalışmada, OUAS prevalansı erkeklerde %6.1 ve kadınlarda %3.1 (genel prevalans %4.7) olarak tespit edilmiştir (72). Çalışmamızda OUAS'lı olguların %44.5'inin kadın, %68.8'inin erkek olduğu belirlenmiştir. AHI indeksine göre bireyleri gruplandırdığımızda, gruplar arasında cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum, literatür ile uyumlu olup, kadınların apne ve horlama gibi OUAS semptomları ile hastaneye daha az başvurmalarından ya da başvuran hastaların eşlik eden sistemik hastalıklarının olması nedeniyle çalışmaya alınmamasından kaynaklanmış olabilir.

Yaş-OUAS ilişkisi incelendiğinde; OUAS prevalansının 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı tespit edilmiştir (45, 46). Eroğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde PSG yapılanlarda OUAS semptomları olup $AHI > 5$ bireylerin yaş ortalamasının 48.9 ± 9.6 ve $AHI < 5$ olan bireylerin yaş ortalamasının 43.1 ± 9.6 olduğu bildirilmiştir. OUAS grubundaki olguların yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (73). Çalışmamızdaki OUAS'lı hastaların yaş ortalaması grup 1'de 40.4 ± 15.0 , grup 2'de 43.2 ± 13.2 , grup 3'de 56.8 ± 11 ve kontrol grubunda 37.5 ± 12.6 'dır. Hastalık şiddeti arttıkça grupların da yaş ortalamalarının arttığı gözlenmiştir ($p=0.001$; $r=0.52$). OUAS tanılı hastalar hastalık şiddetine göre gruplandırıldığında yaş yönünden kontrol grubu- grup 3, grup 1- grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli

bulunmuştur ($p<0.05$). Bu durum sistemik hastalıkları olan orta ve ileri yaş olguların çalışma dışında bırakılmış olmasına bağlanabilir.

OUAS'ta en önemli risk faktörlerinden birisi obezitedir (74). Dünya Sağlık Örgütü beden kütle indeksi (kilo/ boy²) 18.5-24.9 kg/m² olan bireyleri normal kilolu, 25-29.9 kg/m² olan bireyleri fazla kilolu, 30-40 kg/m² olan bireyleri obez, 40 kg/m² den fazla olan bireyleri ise morbid obez olarak tanımlamaktadır (75). Güney ve arkadaşları PSG yapılmış 90 olguda beden kütle indeksi (BKİ) ortalamalarını değerlendirmiş, hasta grubunda 34.8±8.1 kg/m², kontrol grubunda 31.5±6.0 kg/m² olduğunu ve hasta grubundaki bu yüksekliğin istatistiksel açıdan anlamlı olduğunu saptamışlardır (76). Ayık ve ekibi retrospektif olarak 729 olguyu incelemiş ve OUAS tanısı konulan olguların %6.2'sinin normal kilolu, %58.5'inin obez ve morbid obez olduğunu tespit etmiştir (77). Çalışmamızdaki bireyler kilo yönünden ele alındığında; gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.008$). Kontrol grubunun kilo ortalaması 78.0±15.6, Grup 1'inki 92.9±16.2, Grup 2'ninki 82.0±13.7 iken Grup 3'ün kilo ortalaması 95.5±11.1 saptanmıştır. Hastalık şiddeti ile kilo ortalamaları arasında korelasyon gözlenmiştir ($r=0.38$). Gruplar arasındaki kilo ortalamaları karşılaştırıldığında kontrol grubu- grup 3 arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızdaki bireyleri BKİ açısından ele alacak olursak; ortalamalar kontrol grubunda 27.5±3.6, grup 1'de 30.3±4.0, grup 2'de 27.9±3.4 ve grup 3'te 33.2±5.7 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca hastalık şiddeti ile BKİ değerlerinin korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0.001$; $r=0.50$). Gruplara ait değerler ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu - grup 3, grup 2- grup 3 arasındaki fark önemli bulunmuştur ($p<0.05$). Literatürdeki diğer yayınlarla (78, 79) uyumlu bir şekilde çalışmamızda BKİ arttıkça OUAS şiddeti artmıştır.

Eldeki veriler boyun çevresinin erkeklerde 43, kadınlarda 38 cm'nin üstünde olması ile OUAS riskinin arttığını göstermektedir (50). Sarı ve arkadaşları 100 OUAS'lı hastada boyun çevresi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemiş; hafif OUAS'ta ortalama boyun çevrelerinin 39.0±2.0, orta dereceli OUAS'ta 40.7±1.4 ve ağır OUAS'lı bireylerde 43.0±1.5 cm olduğunu saptamışlardır. Erkeklerde belirgin olmak üzere, her iki cinsiyette de boyun çevresine göre gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmiştir (80). Çalışmamızda boyun çevresi ortalamaları kontrol grubunda 38.1±4.4, hafif OUAS'lı bireylerde 42.4±4.7, orta şiddetli hastalarda 40.8±4.8 ve ağır OUAS'lı bireylerde 44.5±3.7 olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda boyun çevresi ölçümüne göre gruplar ikişerli olarak karşılaştırıldığında kontrol grubu ile ağır OUAS'lı bireylerin arasındaki fark önemli bulunurken ($p=0.03$), diğer gruplar

arasındaki fark istatistiksel açıdan önemsizdir. Ayrıca çalışmamızda boyun çevresi ölçümleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki cinsiyete göre değerlendirildiğinde erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmamıştır. Fakat kadınlarda hastalık şiddeti arttıkça boyun çevresi ölçüm değerlerinin de arttığı gözlenmiştir ($p=0.01$; $r=0.89$). Analizler detaylandırıldığında kadınlarda tüm grupların Grup 3 ile arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ($p=0.03$).

Sigara kullanımı ve sigara dumanına çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS riskini yükselttiği düşünülmektedir (42,52,53). Wetter ve arkadaşlarının kohort çalışmasında 811 birey yer almış; sigara içenlerde kontrol grubuna kıyasla orta ve ağır şiddetli OUAS tanısı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (81). Bir başka çalışmada OUAS tanılı 108 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 106 sağlıklı birey karşılaştırılmış ve iki grup arasında sigara içme yönünden anlamlı farklılık bulunmuştur (82). Çalışmamızdaki bireylerde sigara kullanım öyküsü kontrol grubunda %65, grup 1’de %75, grup 2’de %54 ve grup 3’te %54 oranlarında saptanmıştır. Hastalık şiddeti ile bireylerin sigara kullanma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bu durum KOAH ve astım gibi sigara içimi ile birliktelik gösteren sistemik hastalıkları olan olguların çalışma dışı bırakılmasına bağlanabilir. Ayrıca çalışmamızda sigara kullanım oranlarının kontrol grubunda dahi yüksek tespit edilmesi hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki farkın değerlendirilmesine engel olmuştur.

OUAS’ın birçok hastalık ile birliktelik gösterebileceği ve bu hastalıkların bir kısmında OUAS primer hastalık olabilirken bir kısmında sekonder olarak ortaya çıkabileceği bilinmektedir (74). Ülkemizde OUAS ve sistemik hastalık birlikteliğini araştıran çalışmalardan birinde 213 olgu incelenmiş, basit horlama grubunun %33.8’inde, hafif şiddetli olguların %34.8’inde, orta şiddetli olguların %42.5’inde ve ağır şiddetli olguların %56’sında devamlı ilaç kullanmalarını gerektiren bir veya birkaç ek hastalık öyküsü tespit edilmiştir (83). Yılmaz ve arkadaşlarının retrospektif olarak değerlendirdiği 304 olguda OUAS’ın şiddeti ile orantılı olarak sistemik hastalık birlikteliğinin arttığı saptanmıştır. Hafif OUAS’lı 133 hastanın 31’inde (%23.3), ağır OUAS’lı 76 hastasının 55’inde (%72.3) ek bir sistemik hastalık belirlenmiştir (84). Çalışmamızda bireyler ek hastalık yönünden sorgulanıp bilinen aktif akciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, hematolojik hastalık, onkolojik hastalık, otoimmün hastalık öyküleri ve aktif enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Dışlama kriterlerinin genişliği ve PSG tetkikine ihtiyaç duyan bireylerde ek hastalık birlikteliğinin sık gözlenmesi nedenleriyle

regüle hipertansiyonu ve/veya regüle diyabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmek durumunda kalınmış olup bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığıdır. Ancak gruplar arasında ek hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yapılan bir çalışmada 97 birey retrospektif olarak ele alınmış, kontrol grubu ile orta ve ağır şiddetli OUAS'lı bireyler arasında WBC değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir (85). Atan ve ekibinin 401 vakayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında gruplar arasındaki nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile ağır OUAS'lı hasta grubu arasındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu ve hastalık şiddetinin artması ile bu üç parametrenin de arttığı izlenmiştir (4). Çalışmamızda gruplar WBC, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları yönünden karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun örneklemimizin diğer çalışmalara göre daha az sayıda olmasından, kontrol grubunda dahi sigara öyküsünün yüksekliğinden ve regüle de olsa diyabet ve hipertansiyonlu bireylerin çalışmaya dahil edilmiş olmasından kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

OUAS'ın sistemik hastalıklarla birlikteliğinin sorgulanması birçok çalışmaya ön ayak olmuştur. Açlık kan şekeri (AKŞ) yönünden 85 bireyin değerlendirildiği çalışmada kontrol grubu ile OUAS'lı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (86). Tayvan'da yapılan kesitsel bir çalışmada kontrol grubu ve OUAS'lı hasta grupları arasında AKŞ yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla OUAS tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde AKŞ değerleri daha yüksek izlenmiş olmasına rağmen; kontrol grubu ve hasta grupları tek tek değerlendirildiğinde aralarındaki farklılık önemsiz bulunmuştur.

Ülkemizde OUAS ile renal fonksiyon bozukluğu birlikteliğini araştıran çalışmalardan birinde hastaların kreatin klirensi değerlendirilmiş, 37 OUAS'lı hasta hipertansiyon tanısı olup olmama durumlarına göre iki gruba ayrılmıştır. İki grup arasında BUN değerleri yönünden anlamlı farklılık gözlenirken, kreatin değerleri yönünden farklılık önemsiz bulunmuştur (87). Benzer şekilde çalışmamızda da BUN değeri açısından kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenirken ($p=0.002$), kreatin değeri açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Her iki değer için de kontrol grubu ve hasta grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Yine çalışmamızdaki bireyleri hipertansiyon tanısı olup olmama durumlarına göre gruplandırıp yeniden

değerlendirdiğimizde de gruplar arasında BUN ve kreatin değerleri yönünden farklılık izlenmemiştir. Tüm gruplarda BUN ve kreatin değerleri normal sınırlarda seyretmiştir.

OUAS ile karaciğer fonksiyon bozukluğu birlikteliğini araştıran çalışmalardan birinde 126 OUAS'lı olgu incelenmiş, kontrol ve çalışma grupları arasında ALT değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (88). Nonalkolik karaciğer yağlanması ile OUAS ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada 123 olgu OUAS tanısı olup olmama durumlarına göre 2 gruba ayrılmıştır. OUAS tanılı grupta diğer gruba kıyasla ALT ve AST değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (89). Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasında ALT değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmış iken ($p=0.014$), AST değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Kontrol ve hasta alt grupları teker teker karşılaştırıldığında her iki değer için anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Tüm gruplarda bu değerler normal sınırlar içerisinde ölçülmüştür. Bunun nedeni çalışmamıza bilinen karaciğer hastalığı olan bireylerin dahil edilmemesi olabilir.

OUAS ile tiroid fonksiyon bozuklukları birlikteliğini araştıran çalışmalardan birinde OUAS'lı 182 bireyin TSH, sT3 ve sT4 değerleri incelenmiş, kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (90). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise 93 OUAS tanılı hasta tiroid fonksiyon bozukluğu açısından incelenmiş, hastaların %5'inde hipotiroidi (%2'sinde klinik ve %3'ünde subklinik hipotiroidi) saptanmıştır (91). Çalışmamızda TSH değerlerine göre gruplar karşılaştırıldığında hastalık şiddetinin artışı ile TSH değerlerinde azalma olduğu ve bu durumun istatistiksel açıdan da anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0.048$) ($r=0.35$). İstatistiksel açıdan kontrol grubu ile ağır şiddetli OUAS tanılı hastalar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Gruplar sT3 ve sT4 değerleri açısından karşılaştırıldığında aralarındaki farklılığın önemsiz olduğu gözlenmiştir. Hastalık şiddeti artışı ile grupların sT4 değerleri yükselmiştir fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun örneklem sayımızın azlığından kaynaklanmış olabileceği kanaatindeyiz.

Tie ve arkadaşları 50 bireyin serum CRP düzeylerini ölçmüş ve OUAS tanılı hastaların serum CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (6). Bir yıl önce yapılan 15 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde CRP'nin OUAS'ta bir markır olarak kullanılabilirliği araştırılmıştır. Toplam 1297 olgunun yer aldığı bu çalışmada OUAS tanılı hasta grubunda

CRP düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (92). Benzer şekilde çalışmamızda da hasta gruplarından orta ve ağır şiddetli olanlar arasında CRP düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

OUAS'ta hastalık şiddetinin belirlenmesinde prokalsitoninin rolünü inceleyen bir çalışmada kontrol grubu ve OUAS'lı olmak üzere toplam 88 birey ele alınmıştır. Çalışma sonuçlarına göre prokalsitonin düzeyi çalışma grubunda kontrol grubuna göre yükseklik göstermiş ve bütün gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca serum prokalsitonin seviyesinin hastalık şiddetiyle doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (93). Çalışmamızda prokalsitonin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Prokalsitonin değeri OUAS'lı bireylerin %10'unda yüksek bulunmuştur. Diğer hastaların değerleri ölçülemeyecek kadar düşük çıkmıştır. Literatürde bu konuda yapılan başka bir değerlendirmeye rastlanamamış olup örneklem sayısının artırılarak çalışmanın genişletilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

Uyku bozukluklarında plazma sitokin düzeylerinin incelendiği bir çalışmada TNF- α ve IL-6 düzeylerinin OUAS'lı bireylerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde yüksek olduğu, IL-1 düzeyleri arasındaki farklılığın önemsiz olduğu bulunmuştur (94). OUAS'ta serum inflamasyon markırlarının incelendiği bir meta-analizde; plazma TNF- α , IL-6 ve IL-8 seviyelerinin OUAS'ta hastalığın şiddeti ile birlikte arttığı gözlenmiştir. Çalışma grupları ile kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (95). Kuşçu ve arkadaşlarının çalışmasında; OUAS'lı hastaların plazma IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeyleri incelenmiştir. IL-6 düzeyinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve OUAS şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Gruplar arasında TNF- α düzeyi açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ise, OUAS tanılı hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Ayrıca plazma IL-10 düzeyinin hastalık şiddeti ile ters orantılı seyrettiği bulunmuştur (5). Çalışmamızda proinflamatuvar sitokinler olarak IL-1, 6, 12 ve TNF- α ele alınmıştır. Kontrol grubu ve OUAS tanılı hasta grubu arasında IL-6 yönünden anlamlı bir farklılık gözlenirken, diğer tetkikler açısından fark saptanmamıştır. Kontrol grubu ve hasta grupları hastalık şiddetine göre alt gruplara ayrılarak tek tek değerlendirildiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Antiinflamatuvar sitokinler olarak IL-4 ve 10 seviyeleri ölçülmüş, kontrol grubu, OUAS tanılı hasta grubu ve hasta grupları arasında hastalık şiddetine göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızda

ek hastalıkları olan olguların çalışma dışı bırakılması, çalışmanın kısıtlı sayıda bireyle yapılmasına neden olmuştur. Daha geniş örnekleme çalışmanın tekrarlanmasının daha detaylı bilgileri ortaya koyabileceği kanaatindeyiz. Ayrıca kan tetkikleri sabah aç karna alınmıştır. Gece boyunca PSG esnasında uyuyamamış olan bireylerde inflamatuvar markır seviyelerinin etkilenmiş olabileceği düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Çalışmamıza OUAS ve inflamasyon ilişkisini incelemek amacıyla uykuda solunum bozukluğu şikâyeti nedeniyle polisomnografi uygulanan 50 birey dahil edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları şunlardır:

- Cinsiyet açısından kontrol grubu ve hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Hastalık şiddetinin artışı ile yaş ortalamasının arttığı gözlenmiştir ($p=0.001$; $r=0.52$).
- Hastaların kilo ve BKİ'leri ile hastalık şiddeti korelasyon göstermektedir ve bu durum istatistiksel açıdan anlamlıdır ($p<0.05$). BKİ'leri ile hastalık şiddeti arasındaki korelasyonun daha güçlü olduğu tespit edilmiştir ($r=0.50$).
- Kontrol grubu ile ağır OUAS'lı bireylerin ortalama boyun çevresi arasındaki fark önemlidir ($p=0.03$). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadınlarda hastalık şiddetinin artışı ile boyun çevresi ölçüm değerlerinin de arttığı izlenmiştir ($p=0.01$; $r=0.89$).
- Ek hastalık birlikteliği, sigara ve alkol kullanımı açısından kontrol ile çalışma grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
- Biyokimyasal parametrelerden AKŞ, BUN ve ALT değerleri kontrol grubu ile OUAS tanılı hasta grubu arasında anlamlı farklılık izlenmiştir ($p<0.05$). Ancak AKŞ, BUN, kreatin, ALT ve AST değerleri açısından hasta grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
- Lökosit ve alt grupları açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Hastalık şiddeti arttıkça TSH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme tespit edilmiştir ($r=0.35$). Ancak beraberinde bakılan sT3 ve sT4 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
- Hasta gruplarının CRP düzeyleri karşılaştırıldığında orta şiddetli OUAS'lı bireyler ile ağır şiddetli OUAS'lı bireyler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0.046$).
- Prokalsitonin, IL-1, 4, 6, 10, 12 ve TNF- α düzeyleri açısından kontrol grubu ile hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Ancak kontrol grubu ile OUAS tanısı alan hastalar arasında IL-6 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0.032$).

7. KISITLILIKLAR

İnflamasyon parametrelerini etkileyebileceği düşünüldüğü için bilinen aktif akciğer hastalığı, kronik akciğer hastalığı, akut- kronik karaciğer hastalığı, akut- kronik böbrek hastalığı, hematolojik hastalık, onkolojik hastalık, otoimmün hastalık öyküleri ve aktif enfeksiyonu olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir. Fakat OUAS sıklıkla sistemik hastalıklarla birliktelik göstermektedir ve bu durum örneklemimizin daralmasına neden olmuştur. Ayrıca bir günde en fazla 2 hastaya PSG tetkiki yapılabilmesi çalışma süresinin etkin kullanılamamasına yol açmıştır. Kontrol grubunun tamamen sağlıklı olan bireylerden oluşturulamamış olması da çalışmamızın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Mevcut durumların çalışmamızın kısıtlılığı olduğu ve daha geniş popülasyonlarda çalışmanın yeniden değerlendirilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

8. ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında; erkek cinsiyet, kilo artışı, BKİ'deki artış, boyun çevresi artışı OUAS için risk oluşturmaktadır. Bu konuda özellikle birinci basamakta çalışan hekimler hastalık semptomları açısından dikkatli olmalıdır ve popülasyonlarındaki bireyleri OUAS semptom ve bulguları yönünden sorgulamalıdır. Riskli bireyleri belirleyerek erken tanı amaçlı uygun birimlere yönlendirmelidir. OUAS tanılı bireylerde kilo ve BKİ arttıkça hastalık şiddetinin de artması nedeniyle her vizitte yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolünün önemi üzerinde durulmalı, hasta bu konuda bilinçlendirilmelidir. Hipotiroidinin tüm klinik formları açısından hastalar tiroid fonksiyon testleri ile takip edilmelidir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları nedeniyle OUAS'lı bireylerde inflamasyonu ve PCT düzeylerini değerlendiren, daha geniş popülasyonlarda, daha kapsamlı ve uzun süreli çalışmalar yapılmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ ve ark. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. J Clin Sleep Med.; 8(5):597–619, 2012.
2. Doğan EA, Öztura İ. Uykuda Görülen Solunum Bozuklukları. Türkiye Klinikleri; 3(26):55–60, 2007.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR. Oxidative Stress and Inflammation in OSA, European Respiratory Monograph-Sleep Apnoea. European Respiratory Society; 50: 360-380, 2010.
4. Atan D, Özcan K, Dere H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu İle Lökosit ve Lökosit Alt Grupları Sayısı İlişkisinin Değerlendirilmesi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi; 24(1):1–5, 2016.
5. Kuşcu O, Yılmaz T, Öğretmenoğlu O ve ark. Tıkayıcı Uyku Apne Sendromunda Plasma Interlökin-6, Interlökin-10 ve Tümör Nekrozis Factor-A Düzeyleri. KBB-Forum; 14(4):89–97, 2015.
6. Tie YX, Fu YY, Xu Z ve ark. Relationship between C-reactive protein levels and obstructive sleep apnea syndrome. Genet Mol Res.; 15(2), 2016 (doi: 10.4238/gmr.15027808) (Erişim Tarihi: Aralık 2017).
7. Thorpy MJ. Classification of Sleep Disorders. Neurotherapeutics; 9(4):687–701, 2012.
8. Fairbanks NF, Mickelson SA, Woodson BT. Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea; 2th Edition, Raven Pres Ltd, New York, 1-16 s, 1994.
9. Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. Arch Intern Med.; 143(12):2301-3, 1983.
10. Wadd W. Cursory remarks on corpulence or Obesity considered as a disease: with a critical examination of ancient and modern opinions, relative to its causes and cure (<http://archive.org/details/cursoryremarkson1816wadd>) (Erişim tarihi: Mart 2018)

11. Kryger MH. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clin Chest Med*; 6(4):555–62, 1985.
12. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloglu Y ve ark. Habituel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks*; 45(1):7–11, 1997.
13. Dickens C. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*, James Turney, Jr. 55 Gold-Street, New York, 1838.
14. Burwell CS, Robin ED, Whaley RD ve ark. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation-A pickwickian syndrome. *The American Journal of Medicine*; 21(5):811–18, 1956.
15. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*; 118(3062):273–4, 1953.
16. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol*; 112(6):568–79, 1965.
17. Baris YI, Artvinli M, Ozesmi M. Somnolence and sleeping disturbances due to intermittent upper airways obstruction in an obese patient. *Bull Physiopathol Respir*; 9(3):630, 1973.
18. Guilleminault C, Tilkian A, Dement C. The Sleep Apnea Syndromes. *Annu Rev Med*; 27:465–84, 1976.
19. Horlama ve Obstruktif Uyku Apnesi. Edt. Cingi C. TKBBV Akademi Toplantıları Mezuniyet Sonrası Eğitim Kitapçıkları Serisi (6). Deomed Medikal Yayıncılık, 2010.
20. Young T, Palta M, Dempsey J ve ark. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine*; 328(17):1230–5, 1993.
21. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi*; 13(13), 2012.

22. Ardic S, Demir AU, Ucar ZZ ve ark. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep Biol Rhythms*; 11(1):29–39, 2013.
23. Papila İ, Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Klinik gelişim*; 18(1):42–50, 2005.
24. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL ve ark. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1. ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
25. Başoğlu ÖK. Uyku ile İlgili Genel Tanımlar ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması. İtil O, Köktürk O, Ardıç S, Çuhadaroğlu C, Fırat H, ed. *Uykuda solunum bozuklukları kitabı*. Toraks Derneği, Miki Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti, Ankara: 38-56, 2015.
26. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*; 59(2):159–63, 2004.
27. Önerci M. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Tanı ve Tedavide İlk Adım. Matsu Matbaacılık. Ankara, 2002.
28. Probst R, Grevers G, Iro H. Temel Otorinolaringoloji Adım Adım Öğrenme Rehberi. Yıldırım N ed. Nobel Tıp Kitabevi, 2011.
29. Martikainen K, Partinene M, Urponen H ve ark. Natural evolution of snoring: a 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand.*; 90:437–42, 1994.
30. Robinson RW, Zwillich CW. The effect of drugs on breathing during sleep. *Clin Chest Med.*; 6(4):603–14, 1985.
31. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.*; 59(4):347–52, 2004.
32. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.*; 154:279-89, 1996.
33. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA.*; 269(12):1548–50, 1993.

34. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.*; 9(1):5–11, 2000.
35. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *The Lancet.*; 344(8923):653–5, 1994.
36. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. Kryger MH, Roth T, Dement WC ed. *Principles and practice of sleep Medicine*. WB Saunders Company, Philadelphia, 667–77, 1994.
37. Martikainen K, Hasan J, Urponen H ve ark. Daytime sleepiness: a risk factor in community life. *Acta Neurologica Scandinavica.*; 86(4):337–41, 1992.
38. Fleetham JA. A wake up call for sleep disordered breathing. *BMJ*; 314(7084):839–40, 1997.
39. Guilleminault C, Dement WC. 235 cases of excessive daytime sleepiness. Diagnosis and tentative classification. *J Neurol Sci.*; 31(1):13–27, 1977.
40. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest.*; 106(2):466–71, 1994.
41. Anch MA ve ark. Sleepiness and disorders of excessive somnolence. Anch MA ed. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 196–218, 1998.
42. Izci B, Ardiç S, Fırat H ve ark. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath.*; 12(2):161–8, 2008.
43. Chesson AL, Ferber RA, Fry JM ve ark. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.*; 20(6):423–87, 1997.
44. Köktürk O. Uykunun İzlenmesi (2) Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks.*; 47(4):499-511, 1999.
45. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax.*; 50(6):683–89, 1995.
46. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part 1: Monitoring breathing. *Clin Chest Med.*; 19:203–12, 1998.

47. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA ve ark. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis.*; 143:380, 1991.
48. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing. What explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep.*; 16(8):1-2, 1997.
49. Andrew L. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.*; 423-87, 1997.
50. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. Fishman AP, ed. *Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill Book Company, New York: 1617-37, 1998.
51. Redline S, Tishler PV, Hans MG ve ark. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.*; 155(1):186-92, 1997.
52. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD ve ark. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.*; 151(3 Pt 1):682-87, 1995.
53. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol.*; 61(4):1403-9, 1986.
54. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M ve ark. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease.*; 71:557-73, 1994.
55. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB ve ark. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.*; 152(5 Pt 1):1673-89, 1995.
56. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.*; 50(1):119-24, 2002.
57. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M ve ark. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.*; 1(8225):862-5, 1981.

58. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep.*; 20(6):406–22, 1997.
59. Köktürk O, Ulukavak Çiftci T. Obstrüktif uyku apne sendromu. CPAP/BPAP tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.*; 50(2):317–34, 2002.
60. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Türk Toraks Derneği 6 Kış Okulu Ders Notları.*; 85–100, 2007.
61. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Acute and chronic inflammation. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6th ed. WB Saunders Company, Philadelphia: 50-88, 1999.
62. Majno G. The healing hand: Man and Wound In The Ancient World. Harvard University Press, Cambridge, 1975.
63. Weissman G. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. Raven Press, New York, 5-13 s, 1992.
64. Schlag G, Redl H. Mediators of Injury and Inflammation. *World J Surg.*; 20(4):406–10, 1996.
65. Paterson RL, Webster NR. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *J R Coll Surg Edinb.*; 45(3):178–82, 2000.
66. Kayhan S, Bülbül Y. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda İnflamasyon ve Metabolik Komplikasyonlar. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi.*; 2:170–7, 2014.
67. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon.*; 50:31–50, 2010.
68. Taheri S, Austin D, Lin L ve ark. Correlates of Serum C-Reactive Protein (CRP)- No Association With Sleep Duration or Sleep Disordered Breathing. *Sleep.*; 30(8):991–6, 2007.
69. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A ve ark. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest.*; 134(4):686–92, 2008.
70. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.*; 46(2):193–201, 1998.

71. Nieto FJ, Young TB, Lind BK ve ark. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA.; 283(14):1829–36, 2000.
72. Li C, Ford ES, Zhao G ve ark. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, Prev Med.; 51(1):18–23, 2010.
73. Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ile Yaş, Cinsiyet ve Sigara İçiciliği Arasındaki İlişki. İstanbul Med J.; 14:76-9, 2013.
74. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). Türkiye Klinikleri.; 1(1):40–5, 2008.
75. WHO : Global Database on Body Mass Index (http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html) (Erişim Tarihi: Ocak 2018)
76. Güney E, Arslan M, Şalk İ ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Karotid Arterler Üzerine Etkisi. Cumhuriyet Tıp Dergisi.; 32:288–94, 2010.
77. Öktem Ayık S, Akhan G, Peker Ş. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Olgularda Obezite Sıklığı ve Ek Hastalıklar. Türk Toraks Dergisi.; 12:105–10, 2011.
78. Ünlü M, İriz A, Ayçiçek Doğan B ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Semptom ve Bulguları İle Obezite Arasındaki İlişki. J Med Updates.; 4(1):11–5, 2014.
79. Durán J, Esnaola S, Rubio R ve ark. Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-Based Sample of Subjects Aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med.; 163(3 Pt 1):685–9, 2001.
80. Sarı H, Tekin M, Özdamar O ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Vücut Kitle İndeksi ve Boyun Çevresi Ölçümlerinin Apne Hipopne İndeksiyle Korelasyonu. Türk Otolarengoloji Arşivi.; 49(4):67–73, 2011.
81. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR ve ark. Smoking as a Risk Factor For Sleep-Disordered Breathing. Arch Intern Med.; 154(19):2219-24, 1994.

82. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher Prevalence of Smoking in Patients Diagnosed as Having Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath.*; 5(4):167–72, 2001.
83. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M ve ark. Obstruktif Uyku Apnesi ve Kronik Hastalıklar. *KBB-Forum*; 7(1), 2018.
84. Yılmaz A, Çiledağ A. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olgularımızda Sistemik Hastalık Birlikteliği. *Journal of Turkish Sleep Medicine.*; 2(3),65-8, 2015.
85. Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E ve ark. Obstruktif Uyku Apne Sendromu ile Ortalama Trombosit Hacmi Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations.*; 4(4),492-6, 2013.
86. Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T, Okur H ve ark. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Olgularında İnsülin Direnci. *Solunum.*; 15(1):45–9, 2013.
87. Berçik İnal B, Şahin M, Tonbaklar Bilgi P ve ark. Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Kreatinin Klirensinin Değerlendirilmesi. *İstanbul Tıp Dergisi.*; 10(3):130–2, 2009.
88. Petta S, Marrone O, Torres D ve ark. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Liver Damage and Atherosclerosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PLOS ONE.*;10(12), 2015.
89. Agrawal S, Duseja A, Aggarwal A ve ark. Obstructive Sleep Apnea is An Important Predictor of Hepatic Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Tertiary Care Center. *Hepatol Int.*; 9(2):283–91, 2015.
90. Mete T, Yalçın Y, Berker D ve ark. Relationship Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome And Thyroid Diseases. *Endocrine.*; 44(3):723–8, 2013.
91. Karakaş MS, Altekin RE, Baktır AO ve ark. Obstruktif Uyku Sendromu Olan Hastalarda Hipotiroidi Taraması Yapılmalı mı? *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.*; 18(4):228-231, 2011.
92. Li K, Wei P, Qin Y ve ark. Is C-reactive Protein a Marker Of Obstructive Sleep Apnea? *Medicine (Baltimore).*; 96(19), 2017.

93. Ateş H. Obstruktif uyku apne sendromunun şiddetinin belirlenmesinde serum prokalsitonin, pentraksin 3 ve hsCRP'nin rolü. Yüksek Lisans Tezi, Namık Kemal Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya AD, Tekirdağ, 2015.
94. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO ve ark. Elevation of Plasma Cytokines in Disorders of Excessive Daytime Sleepiness: Role of Sleep Disturbance and Obesity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.*; 82(5):1313-6, 1997.
95. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM ve ark. Serum Inflammatory Markers In Obstructive Sleep Apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med.*; 9(10):1003–12, 2013.



10.ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Selime MERD

Doğum Yeri : Mersin

Doğum Tarihi : 30.11.1989

Medeni Durumu : Evli

Tıp Eğitimi : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2013)

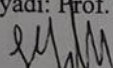
Uzmanlık Eğitimi : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği

Yabancı Dili, Sınav ve Derecesi : İngilizce,YÖKDİL (2017): 63.75

12. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Polisomnografi Yapılmış Hastalarda İnflamasyon Belirteçlerinin ve Prokalsitonin Düzeyinin İncelenmesi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas			
	TELEFON	0 346 219 10 10 / Dahili: 2092			
	FAKS	-			
	E-POSTA	cuetikkurul@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Sanem Nemmezi Karaca			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	--			
	DESTEKLEYİCİ	--			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	--			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	--			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza: 

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisomnografi Yapılmış Hastalarda İnflamasyon Belirteçlerinin ve Prokalsitonin Düzeyinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
	SİGORTA	☐
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐
	İLAN	☐
	YILLIK BİLDİRİM	☐
	SONUÇ RAPORU	☐
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐
	DİĞER:	☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-07/42	Tarih: 11.07.2017
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.		
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Sarper Yılmaz

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Sarper Yılmaz	Plastik Cerrahi	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayşe Demirkazık	Biyofizik	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Derya Özdemir Doğan	Protetik Diş Tedavisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gülay Yıldırım	Tıp Tarihi ve Etik	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ziyne Çınar	Biyostatistik	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Altun	Tıbbi Farmakoloji	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Mahmut Ekici	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hatice Acar Çınar	Din Psikolojisi	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Levent Sağlam	Aile Hekimi	Sivas Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisomnografi Yapılmış Hastalarda İnflamasyon Belirteçlerinin ve Prokalsitonin Düzeyinin İncelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

Uzm. Dr. Mustafa Tosun	Dermatoloji	Sivas Numune Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğrt. Gör. Mehmet Sevim	Avukat	Cumhuriyet Üniversitesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Öğret. Mehmet Şahin	Türk Dili Edebiyat Öğretmeni	Sivas Kongre Anadolu Lisesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sarper Yılmaz
İmza:

[Handwritten Signature]

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polisomnografi yapılmış hastalarda inflamasyon belirteçlerinin ve prokalsitonin düzeyinin incelenmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☒	Dilekçe		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-11/10	Tarih: 14.11.2017		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili dilekçede; 11.07.2017 tarih ve 2017-07/42 karar numarası ile onaylanan çalışmanın metodoloji kısmında yapılan örneklem sayısındaki yeni düzenlemenin gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurul Başkan Vekili
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Gülay Yıldırım
İmza:

EK-2: CÜBAP uzmanlık tezi destekleme protokolü

	T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ TIPTA UZMANLIK PROJESİ DESTEKLEME PROTOKOLÜ
MADDE 1: Cumhuriyet Üniversitesi tarafından desteklenmesine karar verilen T-746 nolu Polisomnografi yapılmış hastalarda inflamasyon belirteçlerinin ve prokalsitonin düzeyinin incelenmesi başlıklı projenin, Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesiyle belirlenen esaslar dahilinde yürütülmesi ve sonuçlandırılması amacıyla Cumhuriyet Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Alim YILDIZ ile proje yürütücüsü Dr.Öğr.Üyesi Sanem NEMMEZİ KARACA arasında aşağıda belirlenen koşullarla işbu protokol imzalanmıştır.	
MADDE 2: Proje yürütücüsü, projenin Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi ve bu protokol hükümlerinde öngörülen amaç, kapsam, süre ve diğer hususlara uygun olarak yürütülmesi ve sonuçlandırılmasından sorumludur.	
MADDE 3: Desteklenmesi kabul edilen projenin amaç, kapsam, süre, bütçe, program, yardımcı araştırmacılar ve yapılacak her türlü değişiklikler, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun kararıyla mümkündür.	
MADDE 4: Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında alınan demirbaşlar ilgili proje yürütücüsünün kadrosunun bağlı bulunduğu birim ayniyat kayıtlarına alınarak ilgili kullanıcıya ilgili birim tarafından zimmetlenir. İlgili demirbaşlardan Üniversitemizde araştırma yapan tüm elemanların faydalanması sağlanmalı ve ortak kullanıma açılmalıdır.	
MADDE 5: Proje yürütücüsü, projenin kabulünden itibaren 6 aylık sürelerle aşağıdaki tarihlerde gelişme ve sonuç raporlarını istenilmeden teslim etmek zorundadır.	
1. Ara Rapor:	02-04-2018
2. Ara Rapor:	02-10-2018
3. Ara Rapor:	02-04-2019
Sonuç Raporu:	02-10-2019
Proje yürütücüsü, Komisyonca talep edilmesi halinde proje ile ilgili ayrıntılı tüm bilgileri ve kayıtları Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna vermekle yükümlüdür.	
Ara Raporlarının, kabul edilebilir mazeret bildirmeksizin bu protokol ile belirlenen tarihlerde teslim edilmemesi halinde proje yürütücüsüne ödeme yapılmaz.	
Uyarıldığı halde süresinde ara raporu vermeyen, ara raporu verdiği halde Komisyon tarafından kesin şekilde reddedilen veya etik ihlali yapılan projeler iptal edilir. Projesi iptal edilen yöneticinin proje kapsamında yaptığı harcamalardan, demirbaş olarak kaydedilenlerin bedeli düşüldükten sonra geriye kalan tutarlar proje yöneticisinden yasal faizi ile tahsil edilir. Alınan demirbaşlar, proje yöneticisinin görev yaptığı birim envanterine ya da bunlara gereksinim duyacak diğer akademik bir birime devredilir. Bu durumların varlığı halinde ilgili proje yöneticisi 3(üç) yıl süreyle yeni bir proje önerisinde bulunamaz. Bu durumda Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu projeyi iptal edebileceği gibi proje yürütücüsünün değiştirilmesine de karar verebilir.	
Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen projeler Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunun ve/veya bu komisyonun belirleyeceği proje izleyicileri tarafından yerinde incelenebilir; proje yürütücüsü izleyicilere istenilen her türlü belgeyi vermekle yükümlüdür.	
MADDE 6: Proje yürütücüsü, sonuçlanan projenin tüm yönlerini ve sonuçlarını kapsayan sonuç raporunu protokol tarihinin sona ermesinden itibaren üç ay içinde Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na hazırlanmış olan "Sonuç Raporu" formatına uygun olarak Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine vermekle yükümlüdür.	
http://bapihale.cumhuriyet.edu.tr/?act=yazdir&mode=clear&ftype=genel_sozlesme_formu&prld=3167&peld=&r=	

Lisansüstü tez projeleri için, ilgili birimlerce onaylanmış tezler de sonuç raporu olarak kabul edilebilir. Tez projeleri için sağlanacak mali destekler, ilgili lisansüstü eğitim ve öğretim mevzuatında belirlenen normal öğrenim süreleri ile sınırlıdır.

Uyarıldığı halde süresinde **sonuç raporu vermeyen**, sonuç raporu verdiği halde hakem tarafından kesin şekilde reddedilen veya etik ihlali yapılan projeler iptal edilir. Projesi iptal edilen yöneticinin proje kapsamında yaptığı harcamalardan, demirbaş olarak kaydedilenlerin bedeli düşüldükten sonra geriye kalan tutarlar proje yöneticisinden yasal faizi ile tahsil edilir. Alınan demirbaşlar, proje yöneticisinin görev yaptığı birim envanterine ya da bunlara gereksinim duyacak diğer akademik bir birime devredilir. Bu durumların varlığı halinde ilgili proje yöneticisi 3(üç) yıl süreyle yeni bir proje önerisinde bulunamaz.

Bilimsel Araştırmalar Birimi'ne sunulan Sonuç Raporu, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından bilimsel hakemlere (uzmanlara) incelendikten sonra kabul edilebilir veya gerekli düzeltmelerin yapılmasını isteyebilir. Yapılan değişikliklerden sonra yeniden değerlendirmeye alınan Sonuç Raporu kabul edilir veya reddedilir.

MADDE 7:

Bilimsel araştırma projelerinin **ek süreler dâhil en çok otuz altı ay** içerisinde tamamlanması esastır. A tipi Bireysel Araştırma Projelerinde azami süre bir yıldır. Projeler için gerektiği durumlarda ek süre ve ek ödenek istekleri, proje yürütücüsünün gerekçeli başvurusu üzerine, Komisyon tarafından karara bağlanabilir. Ek süre talepleri, toplam süresi otuz altı ayı geçmemesi koşuluyla 1 yıla ve ek ödenek % 50' ye kadar artırılabilir. Geçerli mazeretleri nedeniyle yürütücünün isteği doğrultusunda proje süresi BAP Komisyonunca dondurulabilir ve bu süre proje süresine dâhil edilmez.

Tez projeleri için verilen süreler, yetkili birimler tarafından tezler için verilen yasal ek süreleri kapsayacak şekilde uzatılabilir. Ancak tez projeleri için sağlanacak mali destekler, ilgili lisansüstü eğitim ve öğretim mevzuatında belirlenen normal öğrenim süreleri ile sınırlıdır.

MADDE 8:

Proje yürütücüsü, tamamlanan proje ile ilgili veri, kayıt ve dokümanları en az 10 yıl saklamak zorundadır.

MADDE 9:

Araştırma projesi desteklenmiş proje yürütücüsü (Güdümlü, Lisansüstü Tez Projeleri ile Tamamlayıcı Destek Projeleri hariç), aşağıda yer alan esaslar dâhilinde yayın yapmak zorundadır.

- A Tipi Bireysel Araştırma Projesi bulunan proje yürütücüsü en az, hakemli ulusal ve/veya uluslararası sempozyumlarda proje çıktıları ile ilgili bir defa sözlü veya poster sunumu yapmadan yeni proje önerisinde bulunamaz.
- B Tipi Bireysel Araştırma projesi ile C Tipi Araştırma Projesi bulunan proje yürütücüsü en az, ULAKBİM tarafından taranan bir hakemli ulusal dergide veya uluslararası diğer indekslerde taranan dergilerde proje çıktıları ile ilgili bir defa tam metin makalesi yayımlanmadan (kabul edilmiş olanlarda yayım yapılmış sayılacaktır) yeni proje önerisinde bulunamaz.
- Gurup ya da Katılımlı Araştırma Projesi bulunan proje yürütücüsü, proje çıktıları ile ilgili en az, uluslararası indekslerde taranan bir dergide bir defa basılıncaya kadar (kabul edilmiş olanlarda yayım yapılmış sayılacaktır) yeni proje önerisinde bulunamaz.

Sonuçlarından patent almış projelerde ve akademik teşvik yönetmeliği çerçevesinde kitabı basılan projelerde yayın şartı aranmaz.

Herhangi bir yayın, proje çıktıları ile ilgili olarak sadece tek bir projenin kapatılmasında kullanılır.

Yapılan yayınların bir örneğinin CÜBAP Komisyon Başkanlığına sunulması zorunludur.

CÜBAP tarafından desteklenen projeler kapsamında gerçekleştirilen her türlü yayında, makalede, yazıda, bildiride (v.b.) "Bu çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-746 proje numarası ile desteklenmiştir." ("This work is supported by the Scientific Research Project Fund of Cumhuriyet University under the project number T-746") şeklindeki bir ibarenin bulunması zorunludur.

Yayınlarında bu ifadeyi kullanmayan proje yürütücüsüne beş yıl süreyle yeni bir proje desteği verilmez.

MADDE 10:

Bilimsel ve tıbbi etiğe aykırılık tespit edilen projeler hakkında "Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesinin" 24. maddesi hükmü uygulanır.

MADDE 11:

Proje ile ilgili çalışmaların sürdürülmesinde, işyeri ve proje personeli yönünden çalışmanın gerektirdiği her türlü güvenlik önlemlerinin alınmasından proje yürütücüsü sorumludur.

MADDE 12:

Projeden elde edilen bilimsel sonuçların telif hakkı Cumhuriyet Üniversitesine aittir.

MADDE 13:

Bu protokol ile öngörülen toplam maddi destek miktarı ve ödeme planı Bilimsel Araştırma Projeleri ödeneklerinin nakit akışında meydana gelebilecek kısıntıların neden olacağı aksamalar mücbir sebep olarak kabul edilir ve bu nedenle taraflar sorumlu tutulamazlar.

MADDE 14:

Cumhuriyet Üniversitesi tarafından **T-746** nolu Projeye **18.898,47** TL (rakamla) **ONSEKİZBİNSEKİZYÜZDOKSANSEKİZ** TL (yazı ile) destek sağlanacaktır.

MADDE 15:

03-10-2017 tarihinde taraflarca imzalanan bu protokolün yürürlük süresi projenin sonuç raporunun sunulup, komisyonca kapatılması onaylanıncaya kadar yürürlüktedir. Proje yöneticisine ek süre verilmesi halinde bu protokol ek sürede de geçerli olup, ayrı bir protokol imzalanmaz.

MADDE 16:

Bu protokolda bulunmayan hâllerde, CÜBAP yönergesi hükümleri uygulanır. Anlaşmazlık durumunda öncelikle 659 sayılı Kanun Hükmünde Kararnamenin uzlaşmaya ilişkin hükümleri çerçevesinde çözüm yoluna gidilir. Uyuşmanın sağlanmaması durumunda yetkili merci, Sivas Mahkeme ve İcra Daireleridir.

MADDE 17:

İş bu protokol; 2 (iki) adet düzenlenmiş ve imzalanmıştır.

Prof. Dr. Alim YILDIZ
Rektör

Prof. Dr. Ünal KILIÇ
CÜBAP Komisyonu Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi Sanem NEMMEZİ
KARACA
Proje Yürütücüsü

EK-3: ANKET FORMU

Hastanemizde Polisomnografi Yapılan Hastaları Değerlendirme Anketi

1. Adı Soyadı:
2. Dosya No:.....
3. Cinsiyet: kadın () erkek ()
4. Yaş:
5. Kilo:.....
6. Boy:.....
7. BMI:
8. Boyun çevresi:
9. Sistolik / Diastolik Kan Basıncı: /
10. Sigara kullanımı: İçiyor(.....yıl/paket) Bırakmış(.....süre içmiş.....süredir içmiyor)
Hiç içmemiş ()
11. Alkol kullanımı: Kullanıyor () Kullanmıyor ()
12. Kronik hastalıkları: var () yok ()
Varsa hangisi ya da hangileri :.....
13. Kullandıkları ilaçlar:
14. Laboratuvar Sonuçları:
 - WBC:
 - AKŞ:.....
 - BUN:....
 - Kreatin:.....
 - ALT:.....
 - AST:.....
 - TSH:.....
 - sT4:.....
 - sT3:
 - CRP:
 - IL-1:.....
 - IL-4:
 - IL-6:
 - IL-10:.....
 - IL-12 :
 - TNF α :
 - Prokalsitonin:.....