



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

AğIR TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE SENDROMLU
HASTALARDA SERUMDA SCUBE-1 DÜZEYLERİNİN CPAP
TEDAVİSİ İLE DEğİşİMİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Oğuzhan İLDEN

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA/2018



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

AğIR TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE SENDROMLU
HASTALARDA SERUMDA SCUBE-1 DÜZEYLERİNİN CPAP
TEDAVİSİ İLE DEğİşİMİNİN ARAşTIRILMASI

Dr. Oğuzhan İLDEN
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Tarık SELÇUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA/2018

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHI: Apne Hipopne İndeksi

AI: Apne İndeksi

auto PAP: Oto- Positive Airway Pressure

BIPAP : Bilevel Positive Airway Pressure

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CPAP : Continous positive airway pressure

DM: Diabetes mellitus

EEG: Elektroensafalografi

EGF: Epidermal Growth Faktör

EKG: Elektrokardiyografi

ELIZA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay

EMG: Elektromiyografi

EOG: Elektrookülografi

EUS: Epworth Uykululuk Skalası

HI: Hipopne İndeksi

HRP: Horseradish Peroxidase

HT: Hipertansiyon

KBB: Kulak Burun Boğaz

KKKA: Kırım Kongo Kanamalı Ateşi

MR: Magnetik rezonans

NREM: Non-Rapid Eye Movement

OUAS: Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu

PAP: Positive Airway Pressure

PSG: Polisomnografi

RAS: Retiküler Aktivatör Sistem

REM: Rapid Eye Movement

SCUBE-1: Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1

SMILE: Submukozal Minimally Invasive Lingual Excision

UPPP: Uvulopalatofaringoplasti

VKI: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : Orofarinks yüzeyel anatomisi

Şekil 2 : Orofaringeal kasların, sinirlerin ve damarların derin anatomisi

Şekil 3 : Orofarinks ve çevresindeki yapıların kesit anatomisi

Şekil 4 : Nazal septumu oluşturan yapılar

Şekil 5 : Nazal valv anatomisi

Şekil 6 : Dilin anatomik yapısı

Şekil 7 : Fujita Sınıflaması

Şekil 8 : Müller manevrası

Şekil 9 : Friedman damak pozisyonu sınıflaması

Şekil 10 : Tonsil boyutu derecelendirmesi

Şekil 11 : Standart sefalometrik izlem

Şekil 12 : Hipnogram

Şekil 13 : Çalışmadaki hastalardaki sistemik hastalık oranı

Şekil 14 : Sistemik hastalıkların dağılımı

Şekil 15 : CPAP tedavisi öncesi ve sonrası SCUBE-1 değerlerinin değişimi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : Epworth Uykululuk Skalası

Tablo 2 : Fizik muayene bulguları

Tablo 3 : Modifiye Friedman Evreleme sistemi

Tablo 4 : Cerrahi tedavi seçenekleri

Tablo 5 : Çalışmadaki kadın-erkek sayıları

Tablo 6 : Basit horlama ve Ağır OUAS hastalarının yaş, VKİ, boyun çevresi, Epworth skoru, Scube-1 açısından karşılaştırması

Tablo 7 : Ağır OUAS'lı hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve 1 yıl CPAP tedavisi sonrası serum SCUBE-1 değerleri

Tablo 8 : SCUBE-1 ile AHI, Non-REM AHI, REM AHI, Hypopne index, total apne index, ortalama SO₂, minimum SO₂, <%90 desaturasyon ve Epworth skalası arasındaki ilişki

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım günden itibaren ekip çalışmasının önemini öğreten, sonsuz çalışma enerjisi ve azmiyle bizleri kendisine hayran bırakan, her kötü durumumuzda yanımızda olabileceğini hissettiren, uzmanlık eğitimi süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden istifade ettiğim, yetişmemde büyük paya sahip olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Mustafa Deniz YILMAZ'a, Prof. Dr. Üstün OSMA'ya, Doç. Dr. Hülya EYİĞÖR'e, Doç. Dr. Levent RENDA'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, iş hayatında disiplin anlayışımızın gelişmesinde katkısı olan, tez hazırlığı sürecinde her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım ve hiçbir konuda desteğini esirgemeyen sevgili ağabeyim Doç.Dr. Ömer Tarık SELÇUK'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Tez yazım sürecinde büyük emeği olan sevgili ağabeyim Doç. Dr Hamit Yaşar ELLİDAĞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Beraber çalışma fırsatı yakaladığım kliniğimizdeki uzman ağabeylerime ve ablalarımıza saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu yoğun çalışma temposunda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ağır iş yükünü beraber paylaştığımız, asistanlık eğitimini eğlenceli hale getiren bütün asistan kardeşlerime teşekkür ederim.

Çalışmamda yardımcı olan uyku laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Poliklinik, servis ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire hanımlara, sağlık memurlarına, sekreter hanımlara ve personelimize teşekkür ederim.

Son olarak üzerimdeki hakları hiçbir zaman ödenemeyecek olan, bugünlere gelmemde başrol oynayan canım ANNEME, BABAMA,KARDEŞİME ve EŞİME tüm varlığımla sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLolar DİZİNİ	iv
ÖNSÖZ	v
İÇİNDEKİLER	vi
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	38
BULGULAR	40
TARTIŞMA	46
SONUÇ	49
KAYNAKLAR	51
EK: ÖZGEÇMİŞ	65

ÖZET

AĞIR TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE SENDROMLU HASTALARDA SERUMDA SCUBE-1 DÜZEYLERİNİN CPAP TEDAVİSİ İLE DEĞİŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

AMAÇ: Çalışmada OUAS hastalarındaki serum SCUBE-1 düzeylerini karşılaştırmak ve CPAP tedavisi ile SCUBE-1 değişimini araştırmak amaçlandı.

Materyal ve metod: 2016-2017 yılları arasında uyku laboratuvarımıza yatan 25 basit horlama hastası ve 61 ağır OUAS hastasından kan örnekleri alındı. Toplamda 61 ağır OUAS hastasına CPAP tedavisi önerildi ve hastalar 1 yıl sonra tekrar çağrıldı. CPAP tedavisi kullanan 47 hastadan kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilerek serum kısmı -80 derece saklandı. SCUBE-1 kitleri temin edildikten sonra saklanan serumlar eliza yöntemiyle çalışıldı. Toplam 86 hastanın VKİ, boyun çevresi, Epworth uykululuk skalası, Polisomnografi sonuçları kayıt altına alındı.

Bulgular: Başlangıçta çalışmaya 25 kontrol grubu olmak üzere toplam 86 hasta dahil edildi. Birinci yılın sonunda CPAP tedavisi kullanmayan 14 hasta çalışma dışı bırakıldı. Basit horlama hastalarıyla ağır OUAS hastalarının yaşları, VKİ'leri, boyun çevreleri, Epworth skalaları ve SCUBE-1 değerleri karşılaştırıldı. Serum SCUBE-1 değerleri, VKİ, Boyun çevreleri ağır OUAS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastaların CPAP tedavisi öncesi SCUBE-1 değerleri ile CPAP tedavisi sonrası SCUBE-1 değerlerinin anlamlı olarak azaldığı saptandı. Serum SCUBE-1 değerleri ile AHI, NON-REM AHI, Hypopne Index (HI) arasında anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu çalışma OUAS hastalarında serum SCUBE-1 değerlerini ilk kez değerlendirmiştir. Hastalarda kullanılan CPAP tedavisi ile SCUBE-1 düzeylerindeki azalma oksidatif stresle ilişkili olabileceği düşünüldü. Sonuç olarak OUAS hastalarında SCUBE-1 düzeyleri bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, SCUBE-1, Polisomnografi

SUMMARY

CHANGE IN SERUM SCUBE-1 LEVELS IN PATIENTS WITH SEVERE OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME WHO USED PAP TREATMENT

Objective: The aim of this study was to compare serum SCUBE-1 levels in OSAS patients and to investigate serum SCUBE-1 change with CPAP treatment.

Materials and Methods: Blood samples were obtained from 25 simple snore patients and 61 severe OSAS patients who were had full night Polisomnography in our sleep laboratory between 2016-2017. 61 patients with severe OSAS were recommended CPAP therapy and the patients were recalled 1 year later. Blood samples from 47 patients using CPAP therapy were taken again. The blood sample of the recipient was immediately centrifuged and the serum part was stored at -80 degrees. After the SCUBE-1 kits were obtained, the stored serums were studied by Eliza method. A total of 86 patients had recorded Body mass index (BMI), neck circumference, Epworth sleepiness scale, polysomnography results..

Results: A total of 86 patients, including 25 control groups, were included in the study. 1. At the end of the year, 14 patients who were not using CPAP therapy were excluded from the study. The age, BMI, neck circumferences, Epworth scales and SCUBE-1 values of the severe OSAS patients were compared with simple snorers. Serum SCUBE-1 values, BMI, neck circumference were significantly higher in patients with severe OSAS. It was found that SCUBE-1 values significantly decreased after treatment with SCUBE-1 values before CPAP treatment. Significant correlation was found between serum SCUBE-1 values and AHI, NON-REM AHI, Hypopne index.

Conclusion: Serum SCUBE-1 values were studied for the first time in OSAS patients. The reduction in SCUBE-1 levels with CPAP treatment was thought to be associated with oxidative stress. We anticipate that SCUBE-1 levels may be used as a biomarker in OSAS patients.

Key words: Obstructive sleep apnea, SCUBE-1, Polysomnography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku esnasında üst hava yolunda ara ara tıkanmalarla seyreden bir tablodur. Son yıllarda artan obezite prevalansına bağlı olarak OUAS Erkeklerde %14, kadınlarda %5 oranında görülmektedir (1). OUAS tanısında altın standart Polisomnografi'dir(PSG)(2). Apne- Hipopne İndeksi (AHI) hastalığın şiddetini belirlemede kullanılan PSG parametresidir. Her geçen gün OUAS ile ilgili bildiklerimiz artmaktadır. OUAS dan şüphelenilen her hastaya PSG yapılması gerekmektedir. Tanı ve hastalık takibinde kullanılan AHI ile birçok klinik parametrenin korelasyonu son yıllarda araştırma konusu olmuştur (2, 3, 4). Klinikte hastalar kulak burun boğaz (KBB) muayenesi, boyun ve karın çevresi, Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile değerlendirilmektedir. Klinik parametreler ile AHI korelasyonu farklı ırklarda ve VKİ gruplarında değişkenlik göstermektedir (4).

En sık semptomlar gündüz uykuluğu ve horlamadır (5, 6, 7). Hastaların gündüz uykuğunu belirlemek için Epworth Uykuölçölük Skalası (EUS) kullanılmaktadır (5). Johns tarafından EUS ilk kez 1991 yılında kullanılmış anket testidir (8). EUS sonuçları topluma göre değişkenlik gösterebilir (5, 9). OUAS tedavisinde kullanılan en etkili yöntem nazal maske ile uygulanan pozitif hava basıncıdır (PAP) (10).

Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1), yeni tanımlanmış hücre yüzey proteindir. İnflamasyon ile ilgili sitokinler (IL1, TNF- α) serum SCUBE-1 düzeyinde artışa neden olurken, endotel düzeyinde salgılanması azalmaktadır. SCUBE 1'in anjiogenezis ile ilgili iyi bir belirteç olmasının yanında, inflamatuvar belirteç olarak da aterogenezde direkt rol oynadığı bildirilmiştir. SCUBE-1 ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok kısıtlıdır. Şu ana kadar OUAS da SCUBE-1 ile ilgili yapılan çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada hastanemize horlama ve tanıklı apne şikayetleri ile başvurup, PSG ile değerlendirilen 86 hasta çalışmaya dahil edildi. Basit horlamalı 25 hasta ve 61 ağır OUAS'lı hastaların serum scube-1 seviyelerini karşılaştırmayı ve 47 Ağır OUAS'lı hastada en az bir yıl CPAP tedavisi kullanımı sonrası serumda Scube-1 düzeylerindeki değişimi göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OUAS ' IN TARİHÇESİ

M.Ö. 360' da Dionysius'un OUAS'ın belirtilerini taşıdığını tarih kitapları bildirmektedir. Dionysius'un sık sık uyukladığı, şişman olduğu ve horladığı hatta apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır. Charles Dickens 19. Yüzyılda yaşamış ve OUAS'ı o yıllarda en iyi tarif eden yazardır. O dönemde Samuel Pickwick isimli bir İngiliz, Londra'da "Pickwick" adlı bir kulüp kurmuştur. Bir gazete de Dickens'a bu kulüpte olan bitenleri yazması görevini vermiştir. Dickens, kulüpte çalışanları, üyeleri ayrı ayrı bütün özellikleri ile kaleme almış ve bunları "Pickwick Paper" ismiyle yayınlamıştır. Samuel Pickwick ve Kulübün üyeleri tombul, horlayan ve olur olmaz her yerde uyuklayan kişilerden oluştuğu bildirilmiştir. 1906 yılında William Osler yazdığı "Principles and Practice Medicine" isimli kitabında bazı şişman kişilerde horlama ve uyku bozukluğundan söz etmiş ve hastaların çoğunu Pickwick Paper'deki kişilere benzediğini işaret etmiştir. 1956 yılında Barwell ve ark.'ları tarafından yapılan çalışma ile Pickwickian sendromu tarif edilmiştir. Lugesesi 1970'de OUAS'nun tam bir tanımını, obez olmayan hastalarda uyku apnesi görülmesini, kardiyovasküler korelasyonlar ve uyku apnesinin tanısallık belirteçleri olan horlama ve hipersomnolans semptomlarının önemini içeren klinik uyku araştırmasını bildirmiştir (11).

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında çok önemli bir yeri olan PSG, 1965 yılında ilk kez Gastaut ve ark.'ları tarafından uygulanmıştır. OUAS terimi ise 1973 yılında, Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniği kuran, Guilleminault ve ark.'ları tarafından tıp literatürüne girmiştir. 1975 de kurulan Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği hem uygulama standartlarını hem de uyku merkezlerini geliştirmiştir. 1978 yılında Tilkian ve ark.'ları OUAS'taki hemodinamik ve ritim bozukluklarını yayınlamışlardır (12). 1980 lerde tedavi seçenekleri trakeotomi ve kilo verme ile sınırlı kalmıştır. Fujita ve Simmons ve ark.'ları OUAS cerrahi tedavisi için 1980 lerin başlarında uvulopalatofaringoplasti tekniğini kullanmaya başlamışlardır. Aynı dönemde Colin Sullivan CPAP olarak bilinen son derece efektif bir tedavi yöntemini geliştirmiştir. O zamandan beri birçok medikal ve cerrahi terapotik seçenekleri uyku apne tedavisinde kullanılmıştır (11).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ VE TERMİNOLOJİ

Obstrüktif uyku apne sendromu hava yolu kollapsına bağlı tekrarlayan hava akımı kısıtlılığı veya durması ile karakterize bir hastalıktır (13). Uyku sırasında oluşan apne ve hipopne sayısının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile AHI bulunur. $AHI > 5$ ve hastada gündüz aşırı uykululuk varsa; veya $AHI > 15$ ise hastada gündüz aşırı uykululuk hali aranmadan, hastaya OUAS tanısı konulur (14). Tanı konulduktan sonra hastalığın şiddeti belirlenir.

Predispozan faktörlerin rolleri OUAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir (13, 14). Hastalık sınıflandırılırken AHI'den yararlanılır. Yapılan Polisomnografi sonucunda $AHI \leq 5$ olan kişiler basit horlama grubunda değerlendirilir. Hastalık tanısı için seçilen AHI eşik değeri 5 epidemiyolojik araştırmalar sonucunda ortaya çıkmıştır. Araştırmalarda AHI'si 5 ve üstünde olan hastalarda gündüz uyku hali, hipertansiyon ve motorlu araç kaza riskinin artış gösterdiği görülmüştür (14). Hastalık şiddetini belirlemede kullanılan AHI düzeyleri hafif düzey için 5-14, orta düzey için 15-30, ağır düzey için ise > 30 şeklindedir (14,15).

Obstrüktif uyku apne sendromu, farinksin uyku sırasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Üst solunum yolu genişliğini azaltan faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır (15, 16).

Obstrüktif uyku apne sendromu basit horlamadan, ciddi kardiyak ve pulmoner komplikasyonlara kadar uzanan geniş bir semptomlar dizisini kapsayan bir hastalıktır. Horlama hem sosyal, hem de tıbbi bir problemdir ve halk arasında obstrüktif uyku solunumu için kullanılan bir terimdir. Horlama, OUAS'ın da en erken ve en çok görülen semptomudur. Normal yetişkinlerin %45'i en azından ara sıra ve %25'i devamlı olarak horlar. Toplumda 30-35 yaş grubu erkeklerin %20'si, kadınların %5'i; 60 yaş grubu erkeklerin %60'ı, kadınların %40'ı daima horlar (17). Horlama, obez kişilerde 3 kat daha fazla görülür (17, 18).

Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların, gündüz uyuklamaları ve uyku esnasında solunum duraklamaları başlamadan yıllarca önce, horlama hikâyesi bulunmaktadır (18). Horlama şikayeti olan hastaların %35'inde OUAS tespit

edilmektedir (17). Prevalansı çeşitli çalışmalarda %0,3 ile %15 arasında belirtilmiştir (19). Çalışma metodlarının ve tanı kriterlerinin farklılığından dolayı sonuçlar arasında farklılık oluşmuştur. Bu farklılıklar dikkate alındığında, yetişkinlerin yaklaşık %1-5'inde OUAS görülmektedir (20). Yaşla birlikte prevalans artar (13). Erkeklerde kadınlardan oranla daha sık görülür (21).

Hastalıkların tanımlarına geçmeden önce kullanılan bazı parametrelerden kısaca söz edilecektir.

Apne: Hava akımında, 10 sn veya daha fazla süreli kesilme olmasıdır Latince ave pnea kelimelerinin birleşmesinden oluşmuştur. Nefessizlik anlamına gelmektedir (18).

Hipopne: Uyku sırasında solunum amplitüdünün %50 azalması ve kan oksijen saturasyonunda %3 veya daha fazla düşme olarak tanımlanır(14).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Bir saatlik uyku dönemindeki apne ve hipopnelerin toplamına denir (22).

Arousal: Uykudan aniden uyanma ya da derin uykudan bir önceki faza, daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiştir. NREM fazında EEG frekansında 3 sn'den uzun süren artış olması, REM fazında ise EMG aktivitesinde azalma ile belirlenir. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uyanmaya neden olarak uykuyu böler (22).

Obstrüktif uyku apnesi: Ağız ve burun solunumunun durması, abdominal ve torasik solunumun devam etmesine denir (18).

Santral uyku apnesi: Abdominal ve torasik solunum hareketlerinin durmasıyla birlikte, ağız ve burundan hava akımının da kesilmesi olarak tanımlanır (18).

Mikst uyku apnesi: Başlangıçta ağız ve burun hava akımının kesilmesi ile birlikte abdominal ve torasik solunumunun da kesilmesi şeklinde ortaya çıkıp, sonra hava akımının kesikliğin devam etmesine karşılık, abdominal ve torasik solunum eforunun yeniden başlamasıdır. Yani mikst apne santral apne şeklinde başlar, obstrüktif apne şeklinde devam eder (18). Mikst apnelerde günümüzde obstrüktif apne olarak sınıflandırılmaktadır.

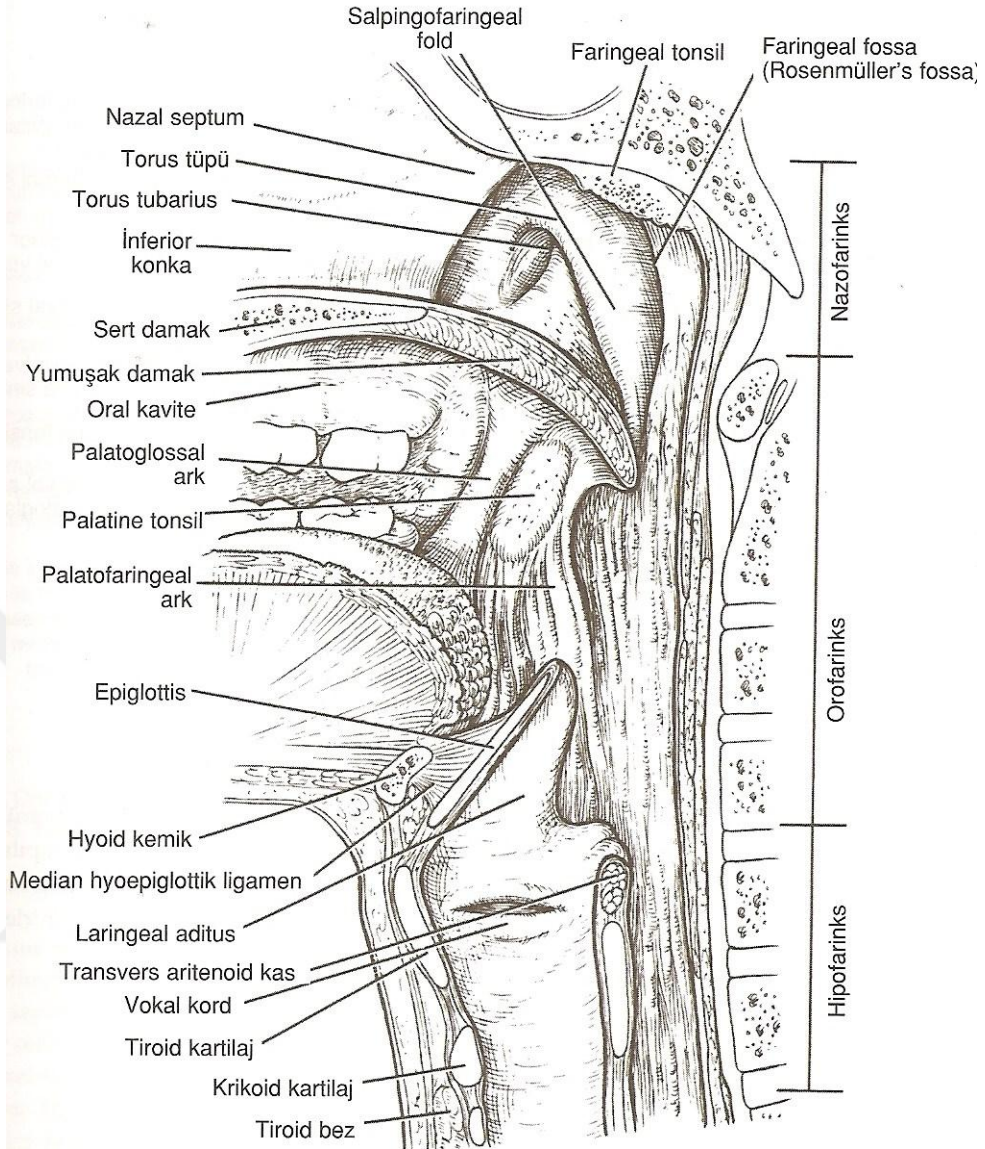
Klinik olarak obstrüktif uyku apnesi, santral uyku apnesinden daha sık görülür (18).

2.3. ANATOMİ

Üst havayolu burun, farenks, larenks ve ekstratorasik trakeadan oluşmaktadır. Farenks; sindirim sistemi ve solunum sisteminin fibromuskuler yapıda ortak bir yoludur. Anatomik olarak üçe ayrılır. Bunlar nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks şeklinde sınıflandırılır. Yaklaşık 15 cm uzunlukta olup, kafa tabanından başlayarak, önde krikoid kartilajın alt kenarına ve arkada altıncı servikal vertebranın alt kenarına uzanır. Hyoid kemik hizası en geniş kısımdır ve yaklaşık 5 cm'dir. Özefagus ile devam ettiği alt ucu ise en dar kısımdır ve yaklaşık 1,5 cm'dir. Nazofarenks, yumuşak damağın üstünde ve nazal kavitelerin posteriordaki uzantısıdır. Nazofarenks posterior duvarı ve çatısının müköz membranında, farengeal tonsil olarak bilinen bir lenfoid doku birikimi mevcuttur.

2.3.1. Orofarinks

Anatomik olarak orofarinks dört farklı bölgeyi kapsar; posterior farinks duvarı, palatin tonsil bölgesi (fossa ve plikalar), dil kökü ve yumuşak damak. Superiorda yumuşak damağın üst yüzünden, inferiorda hyoid kemik üst yüzünden (veya vallekula tabanından) çizilen horizontal bir çizgi orofarinksin vertikal sınırını oluşturur (Şekil 1). Orofarinksin ön sınırlarını yumuşak damak ve uvula, tonsiller plikaların ön kenarı ve dil kökünün sirkumvallat papillaları yapar. Sıklıkla lingual tonsil dil kökünün mukozal yüzüne düzensiz bir görünüm verir.

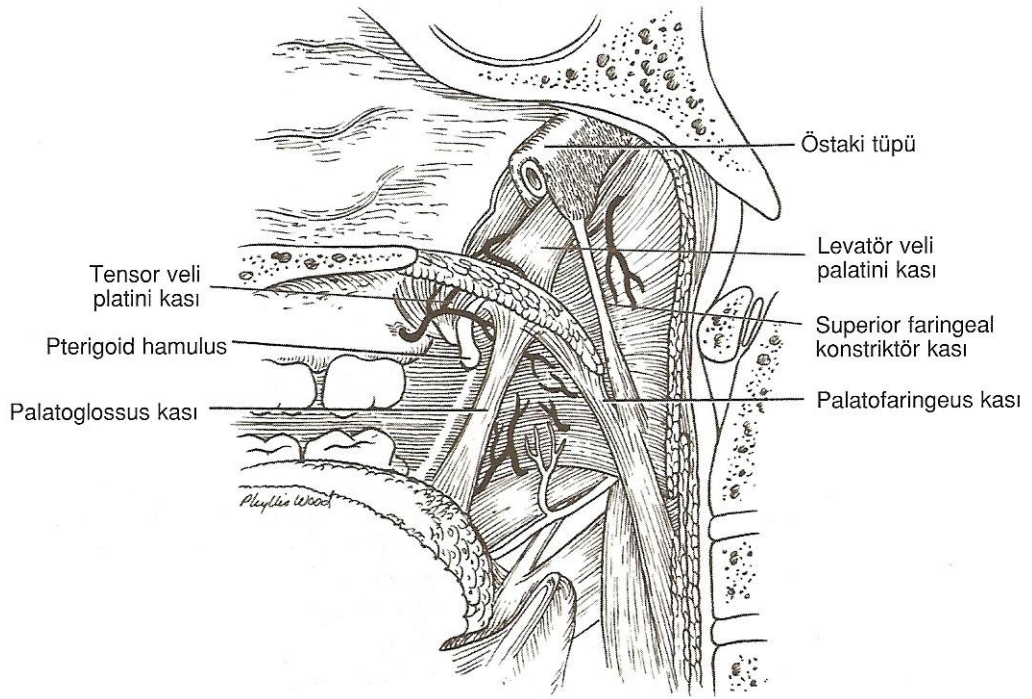


Şekil 1: Orofarinks yüzeyel anatomisi

Lingual tonsil Waldeyer halkasının bir parçasını oluşturur. Bu lenfoid doku sahasına ayrıca palatin tonsiller ve adenoid doku da dahildir. Vallekulalar dil kökü ile epiglot arasında bir geçiş oluşturan oluklardır. Vallekulalar lateralde, lateral glossoepiglottik katlantılar ile sınırlandırılır. Median glossoepiglottik katlantı ile de orta hatta birbirinden ayrılır. Orofarinks ile oral kavite arasındaki geçiş bölgesi yumuşak damak ile sert damak birleşim yeridir. Yumuşak damağın en başta gelen fonksiyonu, konuşma ve yutma sırasında nazal kaviteyi solunum ve sindirim yolunun geri kalan kısmından ayırmaktır. Sert damağın periosteumunun bir uzantısı olan ve tensör veli palatini ve levator veli palatini isimli iki önemli kasın yapışma yeri olan

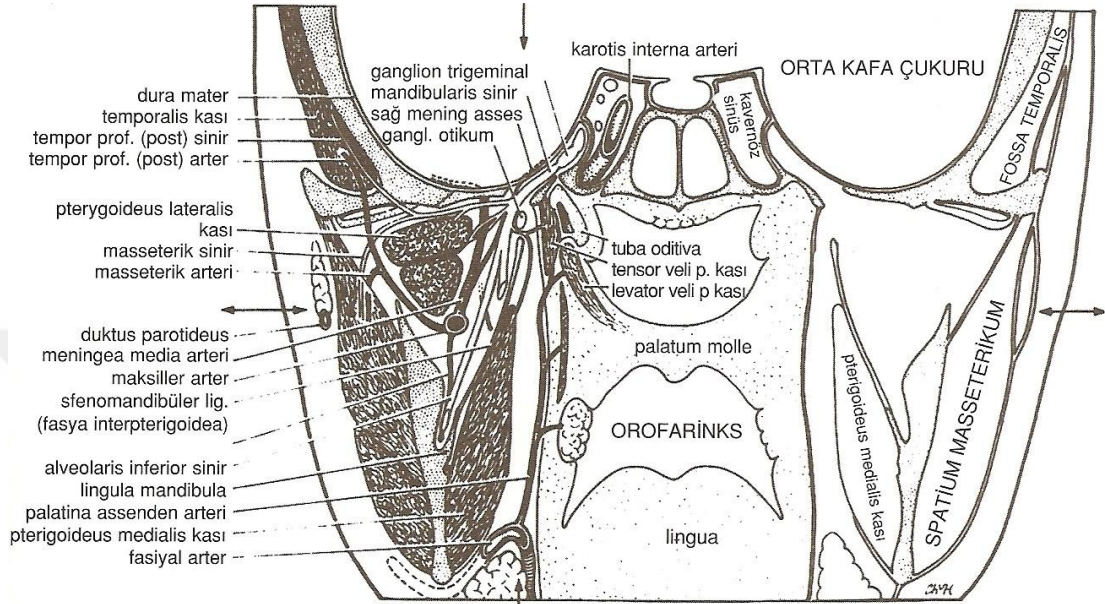
palatin aponevroz bütünlüğü sağlar. Mandibüler sinir (V. kranial sinirin dalı) tarafından innerve edilen tensor veli palatini, palatin aponevroza horizontal olarak yapışmak üzere pterigoid hamulus etrafında bir kavis çizer. Faringeal pleksus (IX. ve X. Kranial sinirler) tarafından innerve edilen levator palatini, temporal kemiğin alt yüzünden palatin aponevroza uzanır. Yumuşak damağın arkasında bir eklenti olarak sonlanan uvula, istirahat halindeyken dil köküne değen bir orta hat yapısıdır. İyi vaskülarize bir yumuşak doku ve kasıldığında uvulayı küçülten bir uvular kasdan oluşmuştur.

Orofarinksin lateral duvarlarını tonsiller fossa yapar. Fasiyal arterin tonsiller dalı, asendan faringeal arter, dorsal lingual arter, fasiyal ve internal maksiler arterin palatin dalları palatin tonsilin kanlanması sağlar. Tonsilla palatinanın boyutları kişiden kişiye farklılık gösterir. Palatin tonsiller çocuklarda genelde büyük gözükmürken, yaşlılarda genelde küçülmüştür ve sıklıkla gözükmür. Tonsiller fossayı önden palatoglossus kasının oluşturduğu anterior tonsiller plika (arkus palatoglossus) ve arkadan palatofaringeal kasın oluşturduğu posterior tonsiller plika (arkus palatofaringeus) sınırlandırır (Şekil- 2).



Şekil 2: Orofaringeal kasların, sinirlerin ve damarların derin anatomisi

Tonsiller fossanın derininde süperior faringeal konstriktör kası ve orta faringeal konstriktör kasının üst lifleri bulunur. Tonsiller fossanın posterolateralinde oldukça yakın olarak parafaringeal boşluk içerisinde internal karotis arteri uzanır (Şekil 3).



Şekil 3: Orofarinks ve çevresindeki yapıların kesit anatomisi

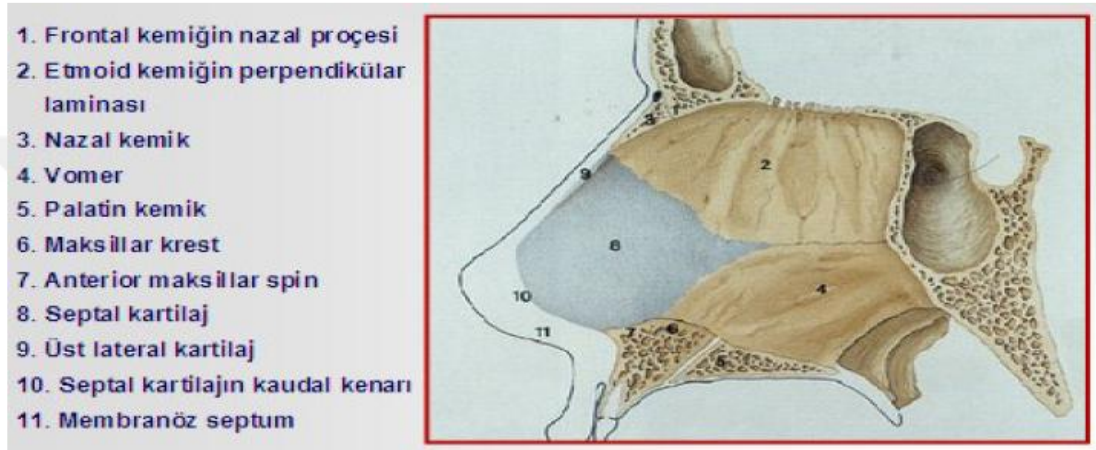
Dil kökü orofarenksin önden alt sınırını oluşturur ve esas olarak ağız tabanına bağlıdır. İstirahat sırasında ağız boşluğunun çoğunu dolduran yapı dildir. Dilin bir bölümü ağızda, bir bölümü ise orofarenkstedir. Farenksin larengeal kısmı hipofarenkstir. Epiglotun üst kenarından krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanır. Arkada servikal 4-6 vertebralar ile ilişkilidir. Larenksin girişinin her iki tarafında priform reses yer alır (23).

2.3.2. Nazal Septum

Septum kıkırdak ve kemik parça olmak üzere iki kısımdan oluşur. Kemik yapıyı frontal kemiğin nazal çıkıntısı, nazal kemikler, vomer, maksillanın frontal çıkıntısı ve etmoidin lamina perpendikularisi oluşturmaktadır. Kıkırdak yapı ise alar kıkırdaklar, üst lateral kıkırdaklar ve septal kıkırdak tarafından oluşturulur (24). Nazal kavite önde nostrilden başlayıp arkada koana ile biter. Bu iki nazal kaviteyi ortadan ayıran yapıya nazal septum denir.

Nazal septumu oluşturan yapılar şunlardır (Şekil 4) :

- 1) Membranöz septum ve kolumella
- 2) Septal kıkırdak
- 3) Kemik Septum
 - a. Vomer
 - b. Etmoid kemiğin perpendiküler laminası
 - c. Maksiller, palatal ve sfenoid kemiğin nazal kristası.



Şekil 4: Nazal septumu oluşturan yapılar(23)

2.3.2.1. Membranöz septum ve kolumella:

Kolumella transvers ligamentöz bağlar, medial kruslar, subkutan yağ dokusu ve ciltten oluşan ön kısımdır. Membranöz septum; kolumella ile septal kıkırdığın kaudal ucu arasındaki kısımdır. Her iki yanı da vestibüler cildin çevrelediği subkutan areoler dokudan oluşmuştur. Septumun kaudal kısmı alar kıkırdakların medial krusları arasına girerek kolumella oluşumuna katılır.

2.3.2.2. Septal kıkırdak:

Septal kıkırdak dört köşelidir. Kuadrangüler kıkırdak olarakta adlandırılır. Maksiller krsta ve anterior nazal spin üzerine sıkı fibröz bağlantılar sayesinde oturur. Bazı lifler kıkırdığın üzerinden komşu ve çapraz liflerle birleşip eklem gibi bir kapsül oluşturur. Septumun kaudal kısmı, burun projeksiyonundaki en önemli yapıdır. Septal kıkırdığın kaudal kenarı önde ve üstte alar kıkırdakların krus

medialelerine gevşek olarak tutunur, ortada iki krus mediali arasına girer, aşağıda ise deri altında serbest olarak uzanır. Septal kıkırdığın dorsal kenarı; üst kısımda nazal kemiklerin alt ucuna yapışır, orta kısımda üst lateral kıkırdaklara tutunarak burun sırtının 1/3 orta kısmını yapar, alt kısımda ise serbesttir. Septal kıkırdak posteriorda etmoidin perpendiküler laminası ile vomer arasına bir uzantı yapar, anteriorda ise nazal spine uzanır. Septal kıkırdığın iki yanında ventral kenarda spina nazalis anteriorun arkasında iki kıkırdak parçası bulunur ve bu kıkırdaklara ‘aksesuar kıkırdak’ veya ‘Jacobson kıkırdığı’ denir (25).

2.3.2.3. Kemik septum:

Kemik septum; etmoid kemiğin perpendiküler laminası, nazal krista ve vomerden oluşur.

2.3.2.4. Vomer:

Kemik septumun arka alt kısmını yapar. Üst kenarı iki laminadan oluşur ve bu iki laminaya ‘ala vomer’ denir. Sfenoit alt yüzüne dayanan kanat şeklinde oluşumlardır. Kanatlar arasında bulunan sulkusa sfenoit krest girer. Vomerin arka kenarı koanaları birbirinden ayırır. Anterosüperior kısmında içinden nazopalatin sinirin geçtiği bir sulkus bulunur (25).

2.3.2.5. Etmoid kemiğin perpendiküler laminası:

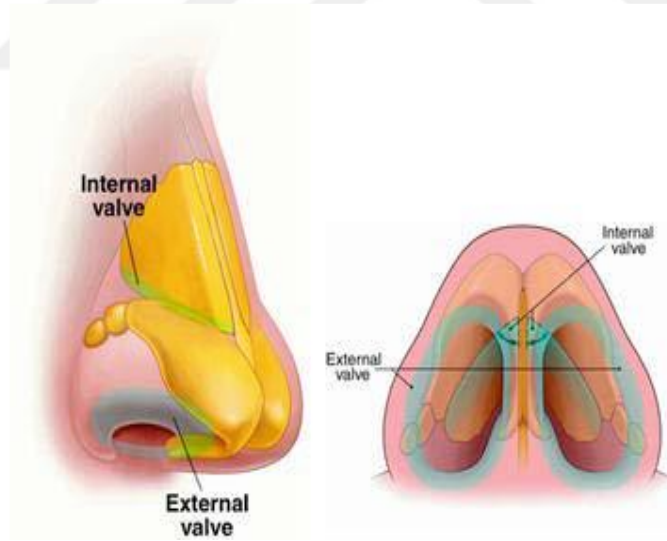
En kalın kısmı ön alt kenarıdır ve septal kıkırdığa yapışır. Ön üst kenarı, yukarda frontal kemiğin nazal çıkıntısıyla, aşağıda ise nazal kemik ile eklem yapar. Üst kenar lamina kribriformis ve anterior sfenoit krista ile birleşir. Arka alt kenarı iki lamina şeklini alır ve vomerin iki laminası ile birleşir. Etmoid kemik nazal kemiğin büyük kısmını oluşturmaktadır; ancak nazal desteğe katkısı yok denecek kadar azdır. Kalınlığı değişkendir, genellikle etmoid ince ise septal kıkırdak kalındır. Bazen de pnömatize olabilir. Etmoid kemiğe müdahale edilirken kribriform lamina kırılabilceğinden dikkatli olunmalıdır. Kribriform lamina kırılırsa BOS sızıntısı ve olfaktör sinir hasarı olabilir (25).

2.3.2.6. Nazal krsta:

Palatin ve maksiller kemiklerin oluşturduğu, nazal kavite tabanındaki kabartıya nazal krsta denir. Nazal krsta nde spina nazalis anterior ile sonlanır, arkada vomerle eklem yapar.

2.3.2.7. Nazal valv:

İnternal ve eksternal olmak üzere iki tane valv vardır. İnternal valvi alt konkanın n ucu, st lateral kıkırdak, septum ve apertura priformis arasındaki alan oluşturur. İnternal valvin en dar yeri, nazal septum ile st lateral kıkırdakların kaudal ucunun meydana getirdiği 10-15 derecelik nazal valv açısıdır (26). Nazal valv tüm solunum yolları direncinin %50' sini oluşturur (25). Eksternal valvi ise nazal vestibül, alar kıkırdaklar ve kolumella oluşturur (Şekil 5).



Şekil 5: Nazal valv anatomisi(23)

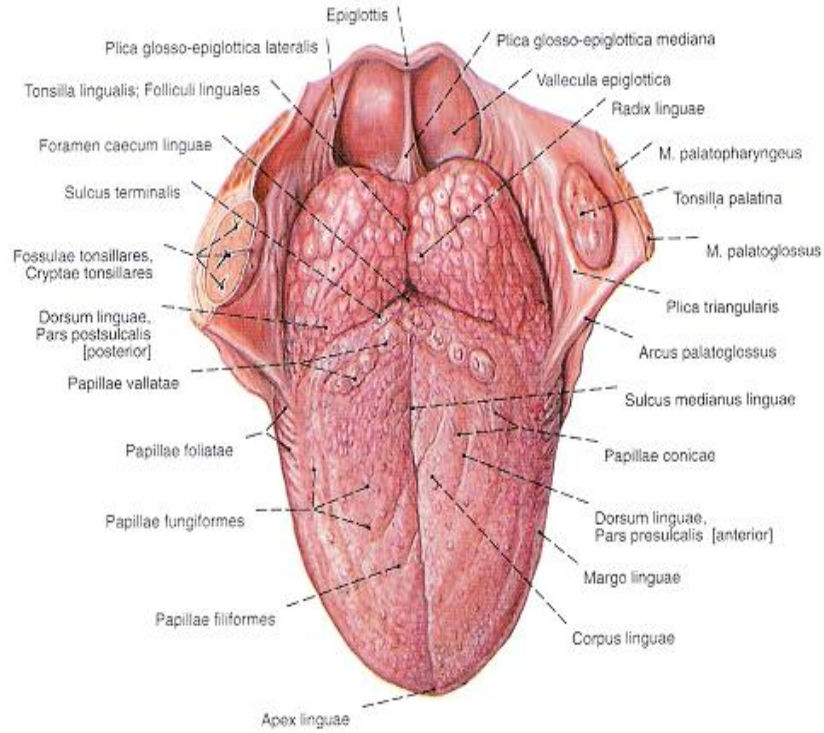
2.3.3. Konka Anatomisi

Burun pasajında her iki lateral duvara yerleşmiş üçer adet konka vardır. Bunlardan alt konka ayrı bir kemiktir, orta ve üst konkalar ise etmoid kemiğin parçalarıdır. Alt konka burun girişinden nazofarenkse kadar uzanır ve konkaların en büyüğüdür. Otonom sinir sistemi konkaların kanlanmalarını ve sekresyonlarını kontrol eder. Parasempatik uyarı ile oluşan vazodilatasyon, konkalarda büyüme ve sekresyon artışına neden olur. Sempatik uyarı ile oluşan vazokonstriksiyon, konkalarda küçülmeye ve burun sekresyonlarında azalmaya neden olur. Sempatik ve parasempatik sinirlerin aynı anda uyarılması sonucunda ise vazokonstriktör etki daha belirgindir. Konkalar goblet hücreleri içeren, yalancı çok katlı, silyalı, kolumnar epitel ile örtülüdür. Bunun istisnalarını alt konka ön ucu ve üst konka lateral yüzü oluşturur.

Alt konka ön ucunda mukozal örtü, nazal vestibülde olduğu gibi keratinize olmayan yassı epitel tipindedir. Üst konkanın lateral yüzünde ise olfaktör epitel yer almaktadır. Konkaların önemli bir histolojik özelliği de mukozada yer alan çok sayıda ince duvarlı, düz kaslar tarafından çevrelenmiş venöz sinüslerin bulunmasıdır. Bu venöz sinüsler konkaların mukozasının normal mukozadan çok daha kalın olmasına neden olmaktadır. Parasempatik innervasyonun uyarılmasıyla venöz sinüsler kanla dolduğu zaman mukoza kalınlığı normalin çok üzerine çıkar, dolayısıyla konka büyüklüğü artar.

2.3.4. Dil Anatomisi

Dil, kavum oris proprium içinde ve onun döşemesinin üzerinde yer almaktadır. Korpus lingua ve radiks lingua olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: Dilin anatomik yapısı(23)

2.3.4.1. Korpus lingua :

Üst ve alt iki yüzü, iki yan kenarı ve önde ucu yer almaktadır. Üst yüzü dorsum lingua ters V şeklindedir. Açıklığı öne bakan bir oluk (sulkus terminalis) dil kökünden ayırır. V harfinin kollarının birleştiği yer en derin bölgedir ve buraya foramen çekum adı verilir. Burası embriyonel hayattaki duktus tiroglossusun açıldığı yerdir. Mukoza üzerinde değişik şekillerde küçük kabartılar görülür. Bunlara dil papillaları denir. Dil papillaları dört gruba ayrılmaktadır ;

- 1-Papilla filiformes (İpliksi papillalar)
- 2-Papilla fungiformes (Mantarsı papillalar)
- 3-Papilla sirkumvallata (Çanaksı papillalar)
- 4-Papilla foliata (Yapraksı papillalar)

Alt yüzünde orta hat üzerinde bir mukoza pilisi olan frenulum linguae yer almaktadır. Bu frenulumdan dil ucuna kadar uzanan oluğa, sulkus sublingualis adı verilir. Frenulumun her iki yanında medialden laterale ve posteriora doğru uzanan plikaya, plika sublingualis denir. Bu mukoza üzerinde sublingual bezin küçük salgı kanalları (Walther kanalları) yer almaktadır. Plika sublingualisin orta hatta yakın olan ön kısmında görülen küçük çıkıntıya, karunkula sublingualis denir. Bu papilla üzerinde görülen ve ostium umblikae adı verilen deliğe submandibuler bezin kanalı (Wharton kanalı) ve sublingual bezin büyük salgı kanalı (Bartholin kanalı) açılır. Bu kanallar bazen ayrı deliklerle bazen de tek bir delik olarak açılırlar.

2.3.4.2. Radiks lingua (Dil kökü) :

Dili komşu organlara bağlayan kısım olup, dile gelen damarlar ve sinirler buradan geçerler. Dil bu bölümüyle hyoid kemiğe, mandibulaya, damağa, stiloid çıkıntıya tutunur. Serbest olan üst yüzü yukarı ve arkaya bakar. En arka kısmını örten mukoza epiglota uzanırken, biri ortada, ikisi yanlarda üç adet plika yapar. Bunlara plika glossoepiglotika medialis ve lateralis adları verilir. Bu plikalar arasında oluşan iki çukurluğa vallekula adı verilir. Radiks linguanın üst yüzünde görülen büyükçe kabartılara, tonsilla lingualis denir. Bunlar lenfoid foliküllerdir. Radiks linguanın yan yüzleri tonsilla palatina ile komşudur.

2.3.4.3. Dilin Kasları :

Sekizi çift, biri tek olmak üzere on yedi kastan oluşmaktadır. Dilin ekstrensek kasları : Genioglossus, hyoglossus ve stiloglossustur. Bu kaslar, n. hipoglossusun dalları ile inerve olurlar. M. palatoglossus bazen bu gruba dahil edilir. Bu kas faringeal pleksusla inerve olur. Ekstrensek kaslar dili yukarı, aşağı, öne ve geriye çekerler. İntrensek kaslar ise dilin şeklini değiştirirler.

1) M. genioglossus: Dilin en kuvvetli kasıdır. Epiglota yukarı kaldırır. Dil kökünü öne çekerek, dili öne çeker ve dilin ön kısmının ağız boşluğundan dışarı çıkmasını sağlar. Dilin ucuna ve sırtına giden lifler kasılınca dili aşağıya, ağız tabanına doğru çeker. Kasın tonusu sayesinde kişi sırtüstü yatsa da dil arkaya gitmez ve solunum yolunu tıkamaz.

2) M.hyoglossus: Hyoid kemik sabit kaldığında kas kasılınca dili aşağı ve arkaya çeker.

3) M. stiloglossus: İnce uzun yapıda olan bu kas çifttir. Kasıldığı zaman dili arkaya ve yukarı doğru çeker.

4) M. longitudinalis superior (süperfisyalis): Mukozanın hemen altında yer alan bu intrinsek kas tektir. Dilin ucunu yukarı kaldırır, dili arkaya doğru çeker.

5) M. longitudinalis inferior (profundus): Dilin alt yüzünün lateralinde bulunan çift yapıda intrinsek kastır. Dilin ucunu aşağı doğru ve dili arkaya doğru çeker.

6) M. transversus linguae: Dilin intrinsek kaslarından. Kasılınca, korpus linguayı kalınlaştırır ve dil ucunu uzatarak, sivriltilir.

7) M. vertikalıs linguae: Bu intrinsek kas daha çok dilin uç ve kenarlarında bulunur. Kasılınca dili inceltir.

8) M. palatoglossus: Kasılınca, arkus glossopalatinusu aşağıya çeker ve böylece istmus fausiumu daraltır. Aynı zamanda dili arkaya ve yukarı çeker.

9) M. faringoglossus: M. konstriktör faringeus superiorun bir kısım kas liflerine bu ad verilir. Dili arkaya ve aşağı doğru çeker.

2.4. UYKU APNE SENDROMUNDA RİSK FAKTÖRLERİ

2.4.1. Genetik Faktörler

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların çocuklarında uyku sırasında gösterilen solunumsal bozukluklar OUAS gelişiminde genetik faktörlerin rolü olduğunu düşündürmektedir (27). Ailesinde OUAS olanlarda risk 2-3 kat daha yüksek bildirilmiştir. Ayrıca üst hava yolundaki yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital (Marfan sendromu, Prader Willi sendromu) ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (28).

2.4.2. Cinsiyet

Young ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada OUAS kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplanmıştır (29). Orta yaş popülasyonunda OUAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülür. Çocukluk çağında ise cinsiyete göre fark önemsizdir.

Obstrüktif uyku apne sendromulu kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde fikirler öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (30). Postmenapozal kadınlarda östrojen + progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı saptanmıştır (30). Ancak OUAS'lu erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında, apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (30).

2.4.3. Yaş

Obstrüktif uyku apne sendromu 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (13). AHI seviyeleri ve ölçülen oksijen desatürasyonunun yaşla arttığı gösterilmiştir. Bu artışa farinkteki yaşa bağlı oluşan değişiklikler (yağlanma artışı, yumuşak damak uzunluğundaki artış) neden olabileceği düşünülmektedir (31).

2.4.4. Obezite Ve Boyun Çevresi Artışı

Obezitenin OUAS için majör risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur (13). Santral obezite üst hava yolu çevresinde yağ birikimi ile üst hava yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır (32). OUAS fizyopatolojisinde obezite önemli bir yer tutmaktadır. OUAS'lu hastaların %75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (33). Obezitenin derecesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan en yaygın parametre vücut kitle indeksidir. National Center for Health Statistics, VKİ: 25-

29.9kg/m² olan erişkinleri ‘kilolu’, VKİ >30kg/m² olanları ise ‘obez’ olarak tanımlamıştır (34).

Obstrüktif uyku apne sendromunda boyun çevresi önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (32). Boyun çevresi, üst hava yolundaki yumuşak doku kitlesini göstermektedir. Boyun çevresindeki cilt kalınlığı OUAS’lı olgularda OUAS saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (32).

2.4.5. Sigara,Alkol Ve İlaçlar

Alkol ve sedatif - hipnotik ilaçlar üst hava yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşiğini arttırarak OUAS için risk oluşturur. Bazı çalışmalarda da alkol alımıyla OUAS ilişkisi saptanamamıştır (33). Sigara hava yolu inflamasyonunu arttırarak OUAS’na eğilimi arttırdığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında sigara içenlerde horlama prevelansı daha yüksek bulunmuştur (33).

2.5. UYKU FİZYOLOJİSİ

Uykunun yapısı, uyku sırasında gözlenen psikolojik, fizyolojik ve patolojik değişimler ve bunların uyku dönemleriyle olan ilişkisi polisomnografik inceleme ile ortaya konmaktadır. Uykuyu oluşturan sürecin organizasyonu ve aktivitesi; elektroensefalografi (EEG), elektromyografi (EMG), elektrookülografi (EOG) gibi ölçümler yapılarak değerlendirilir. Bu farklı ölçümlerin beraber yapıldığı uyku çalışmalarına bu yüzden polisomnografi denir (35).

Uykunun NREM (Non-Rapid Eye Movements) ve REM (Rapid Eye Movements) olmak üzere başlıca iki evresi vardır. NREM evresi Retiküler Aktivatör Sistem’in (RAS) kortikal inhibisyonu sonucu ortaya çıkar ve uykunun sessiz evresidir. Bu evrede kişi sakindir. Nabız, solunum ve tansiyon düşüktür. REM evresi hızlı konjuge göz hareketleri nedeniyle bu ismi alır ve pontin mekanizmalarla kontrol edildiği kabul edilmektedir. Vücut paralitik ancak beyin aktiviteleri yüksektir.

Artmış otonomik aktiviteye bağılı olarak arteriyel kan basıncı, nabız ve solunum sayısı artmıştır ancak kas aktivitesi azalmıştır (35).

Uyku süresince NREM ve REM uyku dönemleri birbirleri arasında döngüsel geçişler gösterir. Bu siklusun 90-120 dakikalık sürelerle gece boyunca 3 ila 6 defa oluştuğı görülür. Gecenin ilk yarısı yavaş dalga uykusu açısından, ikinci yarısı ise REM dönemi açısından daha zengindir.

Uyanıklık (Evre 0); uyanıklık durumunu gösterir. Alfa aktivitesi ve/veya düşük voltajlı, karışık frekanslı EEG ile karakterizedir. NREM dönemi; toplam uykunun %70-80'ini oluşturmaktadır. NREM uykusu kendisi içinde üç evreden oluşur. Evre 1; normal popülasyonda tüm uykunun %2-5'ini oluşturur. Uykunun başlangıcında görülür ve uykuya geçiş dönemi olarak kabul edilir. Uyarılmışlık eşiğı düşük bir dönem olduğundan bireyler bu dönemde kolaylıkla uyandırılabilirler. Alfa aktivitesi uykuya dalışla kaybolur ve çok şekilli, teta frekansında bir faaliyete dönüşür. Bu dönemde uyandırılan bireylerin %90'ı uyumadıklarını söylerler. Evre 1'den sonra evre 2 uykusuna geçilir. Uykunun % 45-60 gibi büyük bir kısmını kaplar. Kortikal biyoaktivite daha da yavaşlamıştır. Kas tonusu azalmaya devam eder. EEG'de bu faza özgü grafiksel elemanlar ortaya çıkar. Bu dönem periodik olarak oluşan uyku iğciğı ve K kompleksleri gibi EEG dalga yapıları ile karakterizedir. Evre 2 uykusu ilerledikçe EEG dalgasında yüksek voltaj dalga aktivitesi gözlenir ve evre 3 uykusu başlar. Normal popülasyonda tüm uykunun yaklaşık %20-25'ini oluşturur. Kas tonusu önceki evrelere göre daha da düşmüştür. EEG'de hakim frekans deltaya doğru kaymıştır. EEG'de %50'den fazla yüksek voltaj yavaş dalga aktivitesi olduğunda eskiden evre 4 uykusu olarak adlandırılırdı. Üçüncü ve dördüncü dönemler günümüzde NREM evre 3 olarak değerlendirilmektedir. Yavaş uyku döneminde büyüme hormonu artmakta, bununla birlikte protein sentezi artmakta, metabolizma yavaşlamakta, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemindeki fizyolojik aktivitelerde genel bir azalma dikkati çekmektedir. Yavaş dalga uykusu yeterince olmadığı yada ortadan kalktığında insanların fiziksel anlamda dinlenemedikleri gözlenmektedir.

Uykunun %20-30'unu REM dönemi oluşturur. Polisomnografide hızlı göz küresi hareketleri kaydedilir. Diyafragma gibi bazı iskelet kasları haricinde kas tonüsü pratik olarak sıfıra yaklaşmıştır (35).

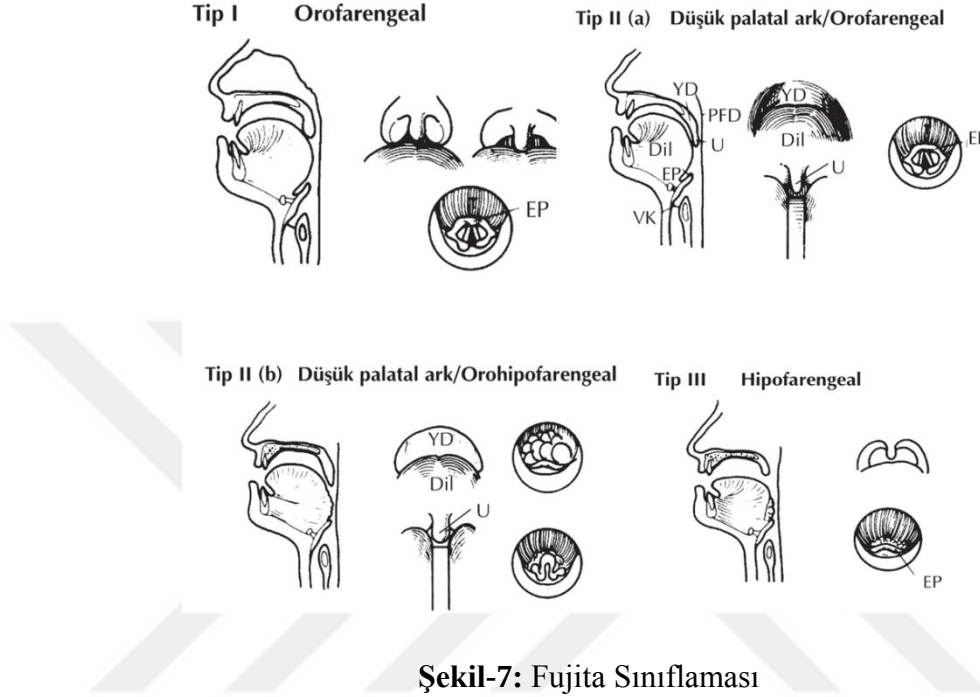
Uyanıklıkta solunumun düzenlenmesinde metabolik ve istemli kontrol olduğu söylenebilir. Solunum aktiviteleri, uykunun karmaşık etkilerinin bir sonucu olarak, uyanıklığa göre genel olarak azalmıştır. NREM döneminde fizyolojik ölçümler oldukça düzenlidir ve değişiklikler en az seviyededir. İstemli kontrol ortadan kalkmış olup solunum metabolik kontrol tarafından yönetilmektedir. REM döneminde ise otonom sinir sistemi aktivasyonu oluşmakta, buna bağlı olarak respiratuar, kardiyak ve kan basıncı düzensizlikleri izlenmektedir. REM döneminde interkostal kasların inhibisyonuna bağlı olarak akciğer volümünde azalma da görülebilir (35).

2.6. PATOFİZYOLOJİ

Üst hava yolu burun, farinks, larinks ve ekstratorasik trakeadan oluşur. OUAS'da üst hava yolunun daralan ve kapanan kısmı farinkstir. Farinks yutma, solunum ve ses oluşumu gibi çeşitli fonksiyonlara sahip olan bir organdır. Farinks kendisini destekleyen sert kemik iskelet yapıya sahip değildir. Bu yüzden açıklığını korumak için kas tonusuna ve fizyolojik destek mekanizmalarına ihtiyaç duymaktadır (36). OUAS hastalarının sefalometrik olarak incelenmesinde maksilla retropozisyonu, hyoid kemiğin aşağı yerleşimi ve mandibula uzunluğunda azalma (retrognati, mikrognati) gibi kraniofasial anormallikler saptanmıştır (37, 38). Farinks çevre yağ dokusu, dil hacmi, farinks lateral duvarı, yumuşak damak OUAS hastalarında normale göre hacim artışı gösteren yapılardır (39).

Uyanıklık sırasında nöromusküler kompensasyon mekanizmaları farinks dilatatör kaslarının etkinliğini arttırarak, farinks açıklığının korunmasını sağlar. Uykuya geçişle bu koruyucu mekanizma kaybolur ve üst hava yolu dilatatör kasları ile inspiratuar kaslar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle üst hava yolunda kollapsa yatkınlık oluşur (40). Üst hava yolu negatif inspiratuar basınca karşı koyamaz ve en zayıf noktadan kollabe olur (40). Fujita, kollaps paternini orofarengeal kollaps (Tip1), düşük palatal ark ile birlikte orofarengeal kollaps (Tip2a), düşük palatal ark

ile birlikte orohipofarengal kollaps (Tip2b), hipofarengal kollaps (Tip3) olarak tarif etmiştir (Şekil-7) (41). Bu seviyelerden bir yada daha fazlasındaki bir anatomik obstrüksiyon, artmış havayolu direnci ve artmış negatif intratorasik basıncı yaratarak değişen derecelerde uyku ilişkili obstrüksiyona neden olur.



Şekil-7: Fujita Sınıflaması

Üst hava yolu kaslarının solunum pompa kaslarına göre az aktivasyonu faringeal kapanma ile sonuçlanır. Farinkste kapanma sonucu hipoksemi ve hiperkapni gelişir, solunum çabasındaki artışla birlikte arousal gerçekleşir. Daha sonra üst hava yolu dilatör kas etkinliğinde artışla birlikte solunum düzelir. Takip eden apne esnasındaki ilerleyen hiperkapni ve hipoksi, solunum pompa kasları ve üst hava yolu kaslarına motor uyarıyı artırır. Hava yolunun açılması arteriyel PCO_2 'yi azaltır, arteriyel PO_2 'yi artırır; bu devir uykunun başlaması ile tekrarlar (42).

Farinksin anatomik, fizyolojik kompleks yapısı, kuvvetlerin balansı konseptiyle aydınlatılabilir. Bu modelde üst hava yolu açıklığı negatif intraluminal hava yolu basıncı ve dilatör kas tonusu arasındaki balansla belirlenir. Dilatasyon kuvvetleri (Pout) hava yolu duvar yapısının mekanik kuvveti, üst hava yolu kas tonusu ve pozitif intraluminal hava yolu basıncıdır. Çökme kuvvetleri ise (Pin) yüzeysel yapışkan kuvvetler, doku kitlesi ve negatif intraluminal kuvvetler olarak ayrılabilir. Bu kuvvetlerin farkı gerilme kuvvetini oluşturur ve üst hava yolu

duvarına nihai etkiyi yapar. Üst hava yolunun gerilme kuvveti hava yolunun transmural (Ptm) basıncı olarak nitelendirilir ($P_{tm}=P_{out}-P_{in}$). Bu kuvvet hava yolu ölçüsünü belirler. Gerilme kuvveti arttığı zaman hava yolu ölçüsü artar, azaldığı zaman da küçülme gösterir (43).

Yukarıda bahsedilen kuvvetler dengesi; santral, nöromüsküler, anatomik, çevresel, humoral nedenlerle Pout aleyhine bozulması hava yolunda kollapsa yatkınlığı arttırmakta ve OUAS'na neden olmaktadır (43).

2.7. OUAS TANISI

Uykuda solunum durması, horlama, huzursuz uyku, gün içinde aşırı uyuklama şikayetleri ile gelen hastalarda değerlendirme yöntemleri hikaye, fizik muayene, kapsamlı kulak burun boğaz muayenesi, fleksibl fiberoptik nazofarengoskopi, görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi(BT), magnetik rezonans(MR) , Sefalometrik analizler), polisomnografidir.

2.7.1. Hikaye

En sık şikâyet horlamadır. Horlama genellikle hastanın eşi tarafından belirtilmektedir. Bazen hastanın eşi çok net şekilde gürültülü horlamayı takiben solunumun kesildiğini, bir süre sonra hastanın uyandığını söylemektedir. Gündüz uykululuk, hafıza kaybı, konsantrasyon bozukluğu, sabah baş ağrıları ve impotans hastanın sık şikayetçi olduğu durumlardır. Anamnez sırasında hastanın horlama şikayetinin ne kadar zamandır olduğu ve yaşamını ne kadar etkilediği sorulmalıdır. Kullandığı ilaçlar, sigara-alkol alışkanlıkları, ek dâhili hastalıklar, geçirilmiş ameliyatlar sorgulanmalıdır. Hastanın uyku düzeni, psikolojik durumu, yatak alışkanlıkları (pozisyon, yastık, yatak kalitesi) değerlendirilmelidir.

Gündüz uykululuk halinin değerlendirilmesi için çeşitli skalalar kullanılmaktadır. Bu skalalardan en sık uygulanan Epworth Uykululuk Skalasıdır (EUS) (Tablo 1). EUS basit bir anket formudur. ilk kez 1991 yılında Johns tarafından kullanılmıştır (44). EUS subjektif bir test olduğu için soruları yanıtlayan kişinin günlük alışkanlıklarına ve kişinin bulunduğu topluma göre değişkenlik gösterebilir.

Tablo 1: Epworth Uykululuk Skalası

		HİÇ 0	NADİR 1	SIKLIKLA 2	HER ZAMAN 3
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?				
2	Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?				
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatroda uyuklarmısınız?				
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?				
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?				
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?				
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?				
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıktaki arabada beklerken uyuklarmısınız?				
Toplam skorun 10'dan büyük olması OUAS için anlamlıdır. Toplam skorun 8'den büyük, 10'dan küçük olması primer horlama için anlamlı kabul edilir.					

2.7.2. Fizik Muayene

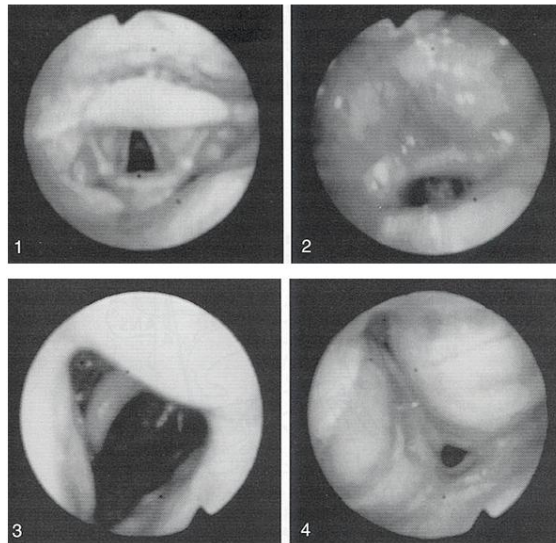
OUAS'lı olguların değerlendirilmesi esnasında üst solunum yollarının muayenesi ve maksillofasiyal değerlendirme de yapılmalı (Tablo-2). Kan basıncı ölçümü, boyun çevresi ve hastanın boy ve kilosu kullanılarak hesaplanan VKİ genel değerlendirme parametreleridir. Bunlara antropometrik ölçümlerde denmektedir.

Tablo-2: Fizik muayene bulguları

1. Nazal obstrüksiyon
✓ septal deviasyon
✓ Konka hipertrofisi
✓ Nazal valv kollapsı
✓ Adenoid hipertrofisi
✓ Nazal polipler ya da tümörler
2. Orofaringeal obstrüksiyon
✓ Flask yumuşak damak
✓ Hipertrofik palatin tonsiller
✓ Posterior faringeal bant hipertrofisi
✓ Makroglossi
✓ Büyük mandibüler toruslar
✓ Dar iskelet arkı
✓ Retrognati ve mikrognati
3. Hipofaringeal obstrüksiyon
✓ Lateral faringeal duvar kollapsı
✓ Omega epiglot
✓ Hipofaringeal tümör
✓ Lingual tonsiller hipertrofi
4. Laringeal obstrüksiyon
✓ Vokal kord paralizi
✓ Laringeal tümör
5. Servikal obstrüksiyon
✓ Kalın boyun
✓ Servikal aşırı yağ dokusu
6. Genel vücut özellikleri
✓ Obezite
✓ Akondroplazi
✓ Göğüs duvarı deformitesi
✓ Marfan sendromu

2.7.2.1. Nazofarenks Ve Nazal Muayene

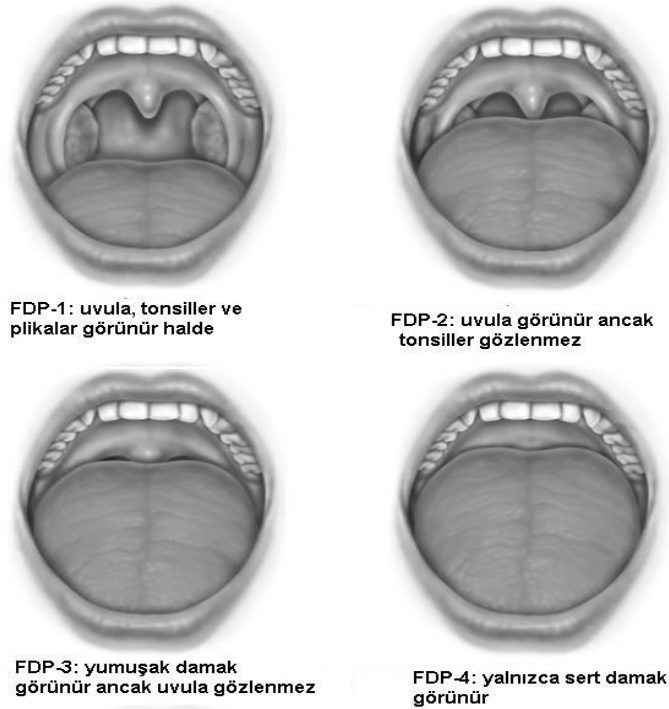
Obstrüktif uyku apne sendromulu hastalarda burun ve nazofarenks muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal yolla PAP cihazı kullanmayı tercih eden hastalarda cihaz uyumunu engelleyebilecek bir problemin tespiti amacıyla yapılır. Hava akımını engelleyen lezyonların tespiti için burun koanaya kadar değerlendirilmelidir. Septum deviasyonu, konka hipertrofisi, nazal valv kollapsı, adenoid hipertrofisi, nazal polip, nazal kitle gibi hava akımını engelleyen durumların varlığı değerlendirilmelidir. OUAS'lu olgularda burun muayenesinde anterior rinoskopi ve endoskoplarla kavite incelenmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda nazal kavite probleminin ortadan kaldırılması OUAS'lu hastalarda PSG verilerini değiştirmedeği gösterilmiştir (44,45). Nazal kavite problemleri ortadan kaldırılınca hastaların nazal PAP cihazlarına uyumunun arttığı ve yaşam kalitelerinin yükseldiği gözlenmiştir. OUAS'lu hastalarda üst solunum yolu muayenesinde fiberoptik nazofaringoskopinin eklenmesini gereklidir (Şekil-8). Müller manevrası üst solunum yolunun endoskopik muayene sırasında kollaps alanlarının belirlenmesine yardımcı bir yöntemdir. Müller manevrası burun ve ağız kapalı olarak kapalı bir glottise karşı nefes alması ile uygulanır. Bu manevrada hastanın farinksinde negatif basınç oluşturulur ve kollaps alanları gözlenir. Bu muayene cerrahi müdahalelerin verimliliği için preoperatif tahminde bulunmayı sağlar.



Şekil-8: Müller manevrası (1,2: Anterior-posterior kollaps; 3,4: Lateral kollaps)

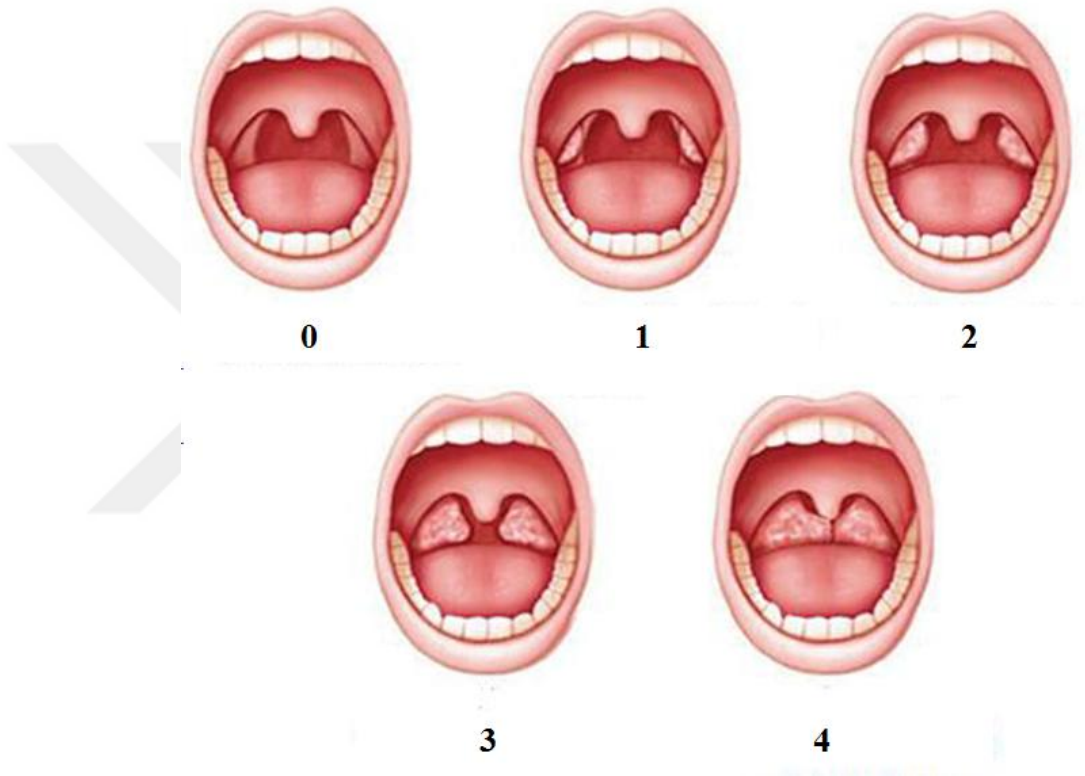
2.7.2.2. Oral Kavite Ve Orofarinks Muayenesi

Oral Kavite muayenesi dil ve yumuşak damağın muayenesi ile başlar. Fizik muayene esnasında dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilmelidir. Dilin boyutu ve yumuşak damakla ilişkisi için M. Friedman tarafından önerilen modifiye mallampati klasifikasyonu kullanılabilir (3, 46). Friedman modifiye mallampati sınıflamasında dil istirahat halindeyken hasta ağzını açar ve dilin damak ve palatin tonsillerle ilişkisine göre sınıflandırılır. Friedman modifiye mallampati sınıflamasında grade 1’de uvula, yumuşak damak ve palatin tonsiller görülürken, grade 2’de yumuşak damak ve uvula görülürken tonsiller görülmez, grade 3’de yumuşak damağın bir kısmı görülürken uvula ve tonsiller görülmez, grade 4’de sadece sert damak görülürken yumuşak damak, uvula, tonsiller görülmez (Şekil-9). Yapılan çalışmalarda OUAS’lu olgularda hastalığın şiddeti arttıkça Friedman modifiye mallampati skorlarının da arttığı tespit edilmiştir (47).



Şekil-9: Friedman damak pozisyonu sınıflaması

Daha sonra Waldeyer halkası (palatin tonsil, lingual tonsil, adenoid vejetasyon), yumuşak damak (flaş yumuşak damak), epiglot ve vokal kordlar endoskopik olarak değerlendirilmelidir. Bu organların boyutu ve faringeal mukoza ile ilişkisine bakılır. Palatin tonsiller hem oral kavite muayenesi esnasında hem de farenksin endoskopik muayenesi esnasında değerlendirilmelidir. Böylece, hem lümeneye doğru büyüyen tonsiller hem de ön-arka pilika arasındaki tonsil boyutu hakkında bilgi sahibi olunur. Tonsil boyutu 0 ile +4 arası derecelendirilir (Şekil-10).



Şekil-10: Tonsil Boyutu Derecelendirmesi (0: tonsillektomili; 1: Tonsiller plikalarda sınırlı; 2: Tonsiller plikaları aşmış; 3: Tonsiller plikaların önüne geçmiş; 4: Tonsiller orta hattı geçmiş (öpüşen tonsiller))

VKİ, damak pozisyonu ve tonsil hipertrofisini kullanarak Friedman ve ark.'ları cerrahi başarıyı tahmin etmek, faringeal cerrahi için endikasyon oluşturmak amacıyla anatomik evreleme önermişler (Tablo-3). Faringeal cerrahiden en fazla fayda gören evre 1 grubundaki hastalar olduğunu bildirmişlerdi (47).

Tablo-3: Modifiye Friedman Evreleme sistemi

	Friedman Damak Pozisyonu	Tonsil hipertrofi derecesi	Vücut kitle indeksi
Evre 1	1	3,4	<40
	2	3,4	<40
Evre 2	1,2	1,2	<40
	3,4	3,4	<40
Evre 3	3	0,1,2	<40
	4	0,1,2	<40
Evre 4	1,2,3,4	0,1,2,3,4	>40
	Bütün kraniofasial ve anatomik deformiteler		

2.7.2.3. Uyku Endoskopisi

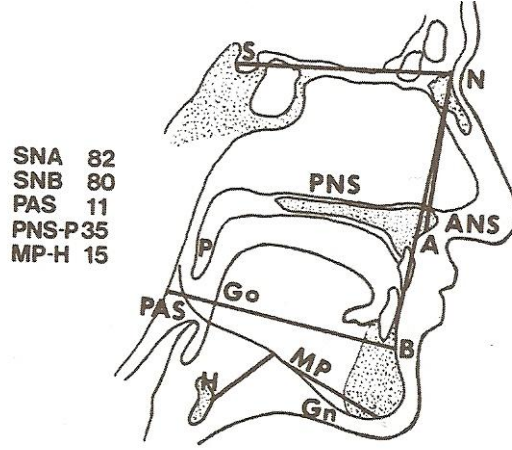
Propofol veya midozalam ile uyku stimüle edilir ve farinks endoskopik olarak değerlendirilir. Uykuya yakın bir durum elde edilerek solunum yollarında ortaya çıkan obstrüksiyonun yeri ve şiddeti görülebilir. İlk defa Croft ve Pringle tarafından tariflenmiş olan uyku endoskopisi sedasyon altında yapılmaktadır (48). Endoskopik incelemede dil kökü, orofarenks, hipofarenks, epiglot ve lateral faringeal duvarlar değerlendirilir. Obstrüksiyonun lokalizasyonu ve biçimi değerlendirilir (49).

Uyku endoskopisi ile uyanık yapılan muayene karşılaştırıldığında çok farklı bilgiler sağlamaktadır ancak bu farklılığın tedavi kararı üzerine etkisi tartışmalıdır (48, 49). Bu nedenle indüklenmiş uyku endoskopisi her OUAS'lu olguda kullanılmamalıdır. Operasyon öyküsü olan ve başarısız olunan hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir. Uyanık yapılan endoskopik değerlendirmelerde sorun tespit edilememiş ve tedavi olarak PAP kullanmak istemeyen düşük risk grubunda yer alan OUAS'lu hastalarda kullanılabilir.

2.7.3. Radyoloji

Üst solunum yollarını görüntülemeye sefalometri, sineradyografi, floroskopi, videofloroskopi, BT, MR gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır (50). Sefalometri dışındakiler rutin uygulanmamaktadır. Sefalometrik analizde film üzerinde kemiklere ve yumuşak dokulara ait çeşitli referans noktaları göz önüne alınarak çeşitli mesafe, açı ve alan ölçümlerinin yapılması mümkün olur. Standart

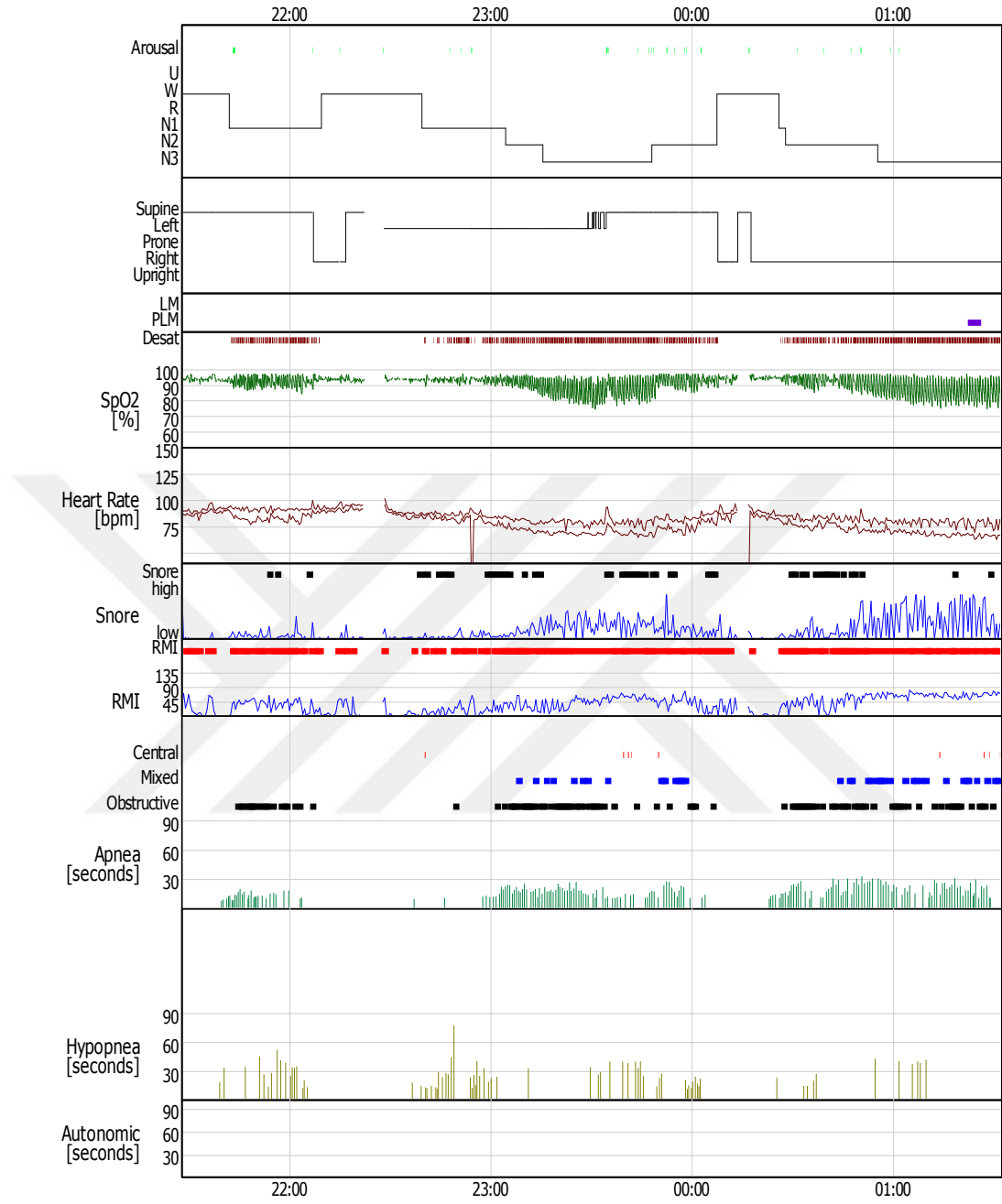
sefalometrik izlem Şekil-11 de gösterilmiştir. Sefalometri ile OUAS etiolojisindeki kraniofasial anomaliler kolaylıkla tanınabilir (50). Özellikle üç boyutlu bir alanı değerlendirmede iki boyutlu bir işlem olduğu için kısıtlamaları vardır (51, 52, 53). Bu tekniğin uygulaması basit ve ekonomiktir.



Şekil-11: Standart sefalometrik izlem. S: Sella; N: nasion; A: subnazal; B: supramental; SNA: maksilladan kranial tabana; ANS: anterior nazal spin; PNS: posterior nazal spin; P: uvula ucu; PNS-P: yumuşak damak uzunluğu; PAS: posterior havayolu boşluğu; MP: mandibüler düzlem; H: hiyoid; Go: gonion; Gn: gnathion.(23)

2.7.4 Polisomnografi

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısında altın standart yöntem PSG'dir(2). Bu test uyku laboratuvarında yatırılarak veya hastanın evinde uygulanabilir. Uyku laboratuvarında yapılan PSG'ler ambulatuvar çalışmalardan daha doğrudur (54, 55). Bu tetkik, uykunun yapısını, uykuda fizyolojik ve patolojik değişimleri, uyku dönemleri ile ilişkili olarak ortaya koymaktadır. Polisomnografi hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında kullanılır. PSG'de; Elektroensefalografi(EEG), Elektrokardiyografi(EKG), elektrookülografi(EOG), submental ve ön tibial elektromyografi(EMG), göğüs ve karın pletismografi, burun ve ağız hava akımının termistör ile, arteriyel oksijen saturasyonunun pulse oksimetre ile ölçümleri yapılmaktadır (22) (Şekil 12).



Şekil - 12: Hipnogram

2.8. TEDAVİ

2.8.1. Medikal Tedavi

Obstrüktif uyku apne sendromunun iki ana sekeli vardır. Bunlar nörodavranışsal anomaliler ve kardiyopulmoner bozukluklardır. Bu sekeller tedavi endikasyonlarını yönlendirir. AHI 5’den fazla olan hastalar için serebrovasküler olay riski artmıştır. AHI 20 den fazla olan hastalar için mortalite oranı artmıştır. Oksijen satürasyon oranı % 90’nın altına düşenler için artmış kardiyak aritmi riski vardır. Horlama ve OUAS ile baş etmede çeşitli konservatif medikal yöntemler vardır. Medikal tedavi yöntemi olarak en sık kullanılan yöntem CPAP’tır (56). Diğer yöntemler Bilevel Positive Airway Pressure (BIPAP), isteğe bağlı yada Oto-Positive Airway Pressure (auto PAP), oral aygıtlar, kilo verme ve pozisyonel terapidir (57, 58). Farmakolojik respiratuar stimulan ajanların (örn. amitriptilin, teofilin, progesteron) başarısı azdır. Son yıllarda CPAP tedavisine rağmen gündüz uykululuğu devam eden hastalarda modafinil türevi ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır. Eksternal nazal dilatör stripler bazı hastalarda non-apneik horlama için güvenli bir alternatif olabilir.

Nazal PAP, OUAS’nun medikal tedavisi için altın standart olmaya devam etmektedir (56, 59). Bu yöntemin etkinliği % 100’dür ancak hastaların kullanım oranları % 50’lerde kalmaktadır(60). Rauscher ve ark.’ları bu oranın %50 olduğu göstermişlerdir(60). BiPAP ve Auto-PAP, CPAP ile karşılaştırıldığında hasta kompliance’inde bir miktar gelişme sağlanmıştır. Benzeri şekilde, mandibula ya da dili öne çekmek için dizayn edilmiş olan oral cihazlar, % 50 gibi yüksek bir başarı oranına ancak % 15 gibi düşük bir compliance oranına sahiptir (57).

Hastalarda PAP tedavisine bağlı nazal konjesyon ve rinore, epistaksis ve ağız kuruluğu meydana gelebilir. Diğer nadir komplikasyonları klostrofobi, intraoküler basınç artışı, barotravma, pnömoensafali, timpanik membran rüptürü, masif epistaksis, atrial aritmilerdir (13).

Obezite, OUAS için değiştirilebilir bir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHI'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 azaltmaktadır (33).

Hastalar supin pozisyonda uyuduğunda yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolunu daraltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Özellikle hafif OUAS hastalarında, non-supin pozisyonda yatıldığı takdirde apne ve hipopnede azalma gözlenebilir. Bu amaçla kullanılabilecek en basit yöntem tenis topu tekniğidir. Pozisyon tedavisi için sırtta takılan çanta benzeri araçlar, pozisyonel alarmlar, yelekler ve özel yastıklar da kullanılabilir (61).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Potansiyel obstrüksiyon noktaları preoperatif muayeneler ile tespit edildikten ve OUAS PSG ile doğrulandıktan sonra üst solunum yolu rekonstrüksiyonu düşünülebilir (Tablo-4). Üst solunum yolunu tamamen by-pass yapmasından dolayı cerrahi tedavinin altın standart prosedürü trakeotomidir. Ancak trakeotomi rahatsızlıkları ve sosyal nedenlerinden dolayı tercih edilmeyen bir seçenektir. Tek başına uvulopalatofaringoplastinin (UPPP) faydaları kısıtlıdır; bu da çeşitli bölgelere spesifik prosedürler ve birden fazla seviyeye yönelik faringeal cerrahiyi ön plana çıkarmıştır.

Yumuşak damak seviyesinde izole obstrüksiyonu olan hastalar için palatal cerrahi prosedürleri uygun olmaktadır. Dil kökü seviyesinde obstrüksiyonu olan hastalara bu bölgeyi genişletmeye veya stabilize etmeye yönelik girişimler seçilebilir. Hastada hem palatal hemde dil kökü obstrüksiyonu varsa, eş zamanlı her iki alana da yönelik prosedürler düşünölmelidir.

Tablo-4: Cerrahi tedavi seçenekleri

Cerrahi tedavi seçenekleri	
Nazal cerrahi 1. Septoplasti 2. Alt konka radyofrekansı 3. Adenoidektomi 4. Nazal polip için endoskopik cerrahi 5. Nazal valv rekonstrüksiyonu Palato-faringeal cerrahi 1. Uvulopalatofaringoplasti (UPPP) 2. Uvulopalatal flep 3. Tonsillektomi 4. Transpalatal ilerletme faringoplastisi 5. Lazer asiste uvulopalatoplasti 6. Palatal radyofrekans 7. Palatal pillar 8. Lateral faringoplasti 9. Z-palatoplasti 10. Uvulopalatal Flep 11. Anterior Palatoplasti 12. Capso 13. Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti	Hipofaringeal Cerrahi 1. Maksilomandibüler osteotomi ve ilerletme 2. Geniglossal ilerletme 3. Hiyoid süspansiyonu 4. Dil kökü radyofrekansı 5. Parsiyel glossektomi 6. Lingual tonsillektomi 7. Repoze dil süspansiyonu 8. Hipoglossal sinir stimülasyonu 9. Transoral robotik dil kökü rezeksiyonu (Tors) 10. Submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (Smile) Üst Hava Yolu Bypass Prosedürü 1. Trakeotomi

2.8.2.1 Nazal Cerrahiler:

Nazal cerrahilerde amaç, fizyolojik solumayı yeniden sağlamak, nazal CPAP kullanımını kolaylaştırmak ve uyku sırasında ağız solunumunu azaltmak için nazal açıklığı genişletmektir. Uyku sırasında ağız solunumu dilin posteriora yerleşmesine ve bu durumda havayolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Nazal septum deviasyonu septoplasti ile, konka hipertrofisi alt konka redüksiyonu veya radyofrekans uygulaması ile, nazal valv kollapsı valv rekonstriksiyonu ile, nazal polipozis endoskopik cerrahi ile, adenoid hipertrofisi adenoidektomi ile düzeltilebilir.

2.8.2.2 Palato-Faringeal Cerrahiler:

Yumuşak damak cerrahisi, yumuşak damak ya da velofaringeal alana yönelik yapılır. Fujita tarafından 1981’de UPPP’nin tanıtımı sonrasında bu seviyede ki obstrüksiyonu düzeltmek için bir çok prosedür tarif edilmiştir(41). Modifiye UPPP, klasik metoda benzer bir teknikle lokal veya genel anestezi altında uygulanabilen bir işlemdir. Bu teknikle tonsiller alınmadan yumuşak doku kapatılması tonsillerin ön plikalarının üst pollerinde sonlandırılır. Bu yöntem, özellikle belirgin posterior plika kalınlaşması olan hastalarda, primer horlama tedavisi için uygulanabilir.

Tek başına UPPP’nin tatmin etmeyen sonuçları nedeni ile, araştırmacılar bir çok başarısız UPPP durumlarında, dil kökündeki obstrüksiyonu lokalize etmek için fiberoptik ve sefalometrik muayeneleri kullanmışlardır (51, 53). Bu bulgular OUAS’lu hastalarda hipofaringeal havayolu kollapsını tedavi etmek için dil ve hyoid prosedürlerin gelişmesini teşvik etmiştir.

2005 yılında Pang ve Woodson lateral faringeal duvarda gerginlik oluşturarak kollapsı engellemek ve böylelikle apneik olayların sayısını azaltmak amacıyla Ekspansiyon Sfinkter Faringoplastisi tekniğini uygulamaya başlamışlardır(62). Prosedürün amacı palatofaringeal kasını izole edip, supero-antero-laterale rotasyonunu sağlayarak lateral duvarda gerginlik oluşturmak ve lateral faringeal duvar kalınlığını azaltmaktır(62).

Anterior palatoplasti ilk kez Pang tarafından tanımlanmıştır. Sert damak yumuşak damak sınırının bir cm altından horizontal uzunluğu dört cm, genişliği bir cm yarım ay şeklinde yumuşak damak kesilir. Kesi kas dokusunu içirmez ve mukoza eksize edilmiştir. Antero-postero ekseninde sütüre edilerek kesi bölgesi kapatılır. Sütürasyon sonrası yumuşak damak öne ve süperiora doğru yer değiştirir (63).

2.8.2.3 Hipofaringeal Ve Dil Kökü İşlemleri:

Fujita ve ark.'ları OUAS'lu birçok hastada farinksin birden fazla seviyesinde obstrüksiyonları olduğunu belirtmişlerdir(64). Riley ve ark.'ları UPPP başarısızlıklarını sefalometri ile değerlendirmiş ve ısrarlı obstrüksiyonun kaynağının dil kökü olduğunu göstermişlerdir(53). Shwab ve ark.'ları OUAS'lu hastaların üst solunum yollarını MRG ile değerlendirmiş ve lateral faringeal duvar kollapsının uyku ilişkili hava yolu kollapsının komponenti olduğunu belirtmişlerdir(65). Hipofaringeal bölgeye yönelmek cerrahi başarı oranını yukarıya çekmiştir.

Bir hastada hipofaringeal tıkanıklığını düşündürmesi gereken durumlar morbid obezite, mandibüler iskelet defektleri, lateral sefalometrik grafide arka havayolu mesafesinin 11mm'den az olması, fiberoptik muayenede daralmış retrolingual hava boşluğu, Müller manevrası ile fiberoptik muayenede lateral faringeal duvar kollapsı ve orta ya da şiddetli AHI'yi içerir (66, 67).

Dil kökü ve hipofarengeal bölgelerin tedavisinde kullanılan prosedürler etki mekanizmalarına göre üç grupta toplanırlar. Bunlar dokuların azaltılması, gerginlik artırılması ve havayolu mesafesinin artırılmasını içerir.

Lazer orta hat glossektomisi intraoral uygulanan bir lazer yardımıyla dil kökünün orta hattında 2.5x5 cm'lik bir dil kökü alanı lazer yardımıyla rezeke edilir. Rezeksiyon sonrası defekt sekonder iyileşmeye bırakılır. Lingualplasti ise orta hattaki defektin ön sınırında her iki tarafından laterale doğru üçgen parçalar çıkartılarak defektin primer kapatıldığı cerrahi prosedürdür (68). Dil ve komşu bölgelerdeki doku fazlalığını eksize etmek ya da çekmesini sağlamak ve böylece havayolunu arttırmaya yönelik işlemlerdir.

Dil köküne askı (Repose ameliyatı) wharton kanalının posterioruna yapılan insizyondan sonra mandibulanın genio tüberkülüne ulaşılır. Bir vida tüberküle yerleştirilir ve buraya bağlanacak sütür dil kökünden geçirilerek diğer tarafa döndürülüp bağlanır (69).

Dil köküne radyofrekans uygulaması dil hacmini küçültmeye yönelik yapılan bir işlemdir. Radyofrekans ile gelişen koagülasyon nekrozu skarla iyileşir ve dil kökü volümü azalır. Minimal invaziv bir yöntemdir. ilk kez powell tarafından 1997 yılında uygulanmıştır (70)

SMILE (Submucozal Minimally Invasive Lingual Excision) tekniğinde 2006 yılında Maturo ve ark.'ları tarafından tarif edilen bu teknikte vallekulanın bir cm anteriorundan dil orta hattında yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapılır. Koblatör ucu bu insizyondan içeri sokulur ve vallekulaya doğru ilerletilir ve bu bölgedeki submukozal doku eksize edilir (71).

Genioglossal ilerletme işlemi sonrası genioglossus kası öne doğru çekilmekte ve retrolingual alanda genişleme olmaktadır. Uyku esnasında oluşan hipotoni ve REM uykusundaki atoni dilin geriye düşmesine yol açarken genioglossusun gerilmesiyle dilin uyku sırasında geriye doğru düşmesinin önüne geçilmiş olur (69,72).

Hipofarinks hava yolunun açıklığı, genioglossus kası ile hyoid kemiğe yapışık olan diğer kaslar tarafından sağlandığı bilinmektedir. Hyoid myotomisi ve süspansiyonu işleminde servikal bölgeden horizontal insizyonla hyoid kemiğe ulaşılır. Hyoid kemik ortaya konulduktan sonra stilohyoid ligaman disseke edilir. Tiroid kıkırdak ortaya konulduktan sonra hyoid kemik tiroid kıkırdağa yaklaştırılır (69, 72).

Maksillomandibuler osteotomi ve ilerletme prosedürü yüzün orta bölgesinin, sert damak ve mandibulanın öne kaydırılmasını içeren destrüktif bir operasyondur. Bu ameliyatta posterior hava yolu genişletilmiş, genioglossus gerginleştirilmiş olur (69, 72).

2.8.3. Cerrahi Başarının Belirlenmesi

Sher ve ark.'ları tarafından yapılmış metaanaliz AHI'nde %50 azalma veya Aİ'nde %50 azalma sağlayan bir başarı eşiğini tariflemektedir(73). Objektif polisomnografik düzelmeye paralel bir şekilde hastalar horlamalardan kurtulmuş ve uyku hijyenleri düzelmiş olmalıdır. Nörokognitif disfonksiyonun düzelmesi ve gün içi aşırı uykululuk halinin düzeltilmesi ile daha kaliteli uyku, konsantrasyon kabiliyetinin artması ve daha iyi iş performansı kazanımları elde edilebilir (67).

2.9. SCUBE-1 (Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1)

Yakın geçmişte tespit edilen SCUBE-1 erken embriyogenezis süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (74, 75). Bu proteinler, protein C1r / C1S, Uegf ve Bmp1 (CUB) ve epidermal büyüme faktörü'ne (EGF) benzer bir sinyal peptidi dizisi barındırması sebebiyle SCUBEs olarak adlandırılır (76). Memelilerde SCUBE-1' den SCUBE-3 'e kadar isimlendirilen üç farklı izoformu vardır. Bu genler, proteinin etkili yapısında en az beş tanımlanabilen motif de, 988 aminoasitle organize olmuş polipeptid molekülleri için kodlanmıştır. Bu protein N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, dokuz adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, üç sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur.

Western blot analizinde trombositlerdeki SCUBE-1 in moleküler kütlesi 135 kDa olarak gösterilmiştir (77). İn situ hibridizasyonla endotelde SCUBE-1 cDNA fragmanı 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulunmuştur (78).

Farelerde SCUBE-1 genlerinin fare embriyogenezisi sırasında ektremite tomurcukları, gonadlar, santral sinir sistemi, dijital mezenşim ve dermomyotom içeren dokuların gelişiminde predominant olarak salgılanarak bu dokuların gelişiminde önemli role sahip olabileceği gösterildi (75).

Kardiyovasküler sistemde biyolojik olarak önemli yeni bir molekül olan SCUBE-1 başlıca trombositlerden kaynaklanan matrix bağımlı veya çözünen formları trombosit-trombosit veya trombosit-matrix etkileşiminde adheziv bir rol oynayabileceği gösterilmiştir (75).

İnsan SCUBE-1'i 22q13.3 de D22S1179 ve D22S282 arasında pozisyonlandırılmış, fare SCUBE-1'in santral sinir sistem gelişiminde eksprese olduğu ve EGF motif-containing geniyle kanser progresyonu arasında ilişki araştırıldı. Bazı serilerde 22q kromozomunun delesyonu gösterildi ve bu bölgede SCUBE-1'in görevi onaylandı (78). Ayrıca SCUBE1 proteini nekroz olmadanda artabilmesi nedeniyle Akut İskemik İnme hastalarında tanı ve prognoz açısından faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Platelet aktivasyonu ve agregasyonu, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmedeki iskemik komplikasyonlardan SCUBE-1 sorumludur (79). Literatürde SCUBE 1 ile uyku ilişkisi açısından çalışma yapılmamıştır.

3.MATERYAL VE METOD

Ocak 2016 - Eylül/2017 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğine horlama, uykudan soluksuz uyanma, gündüz aşırı uykuçululuk, yorgun uyanma gibi şikayetlerle başvuran hastalar detaylı bir fizik muayeneden geçirildi. Şikayetleri ve fizik muayeneleri ile OUAS şüphesi olan tüm hastalara KBB kliniğindeki uyku laboratuvarında 32 kanallı PSG (EMBLA S 4500) uygulandı. Tüm hastaların krikoid kartilajın üst kısmından boyun çevresi, kilo ve boy uzunlukları ölçüldü, VKİ hesaplandı. Hastaların ek sistemik hastalıkları sorgulandı.

Tüm hastalardan EUS'nı doldurmaları istendi. Hastalara çalışma anlatılarak, çalışmaya katılmayı kabul ettiklerini gösteren onam formları imzalatıldı. Polisomnografik inceleme sonucunda ağır OUAS tanısı alan (AHI>30) ve yapılan KBB muayenesi sonucunda CPAP kullanmasına herhangi bir engel teşkil etmeyen hastalara; CPAP titrasyonu için yeniden randevu verildi. Kan serum örnekleri en az sekiz saat açlık sonrasında sabah 09:00 ile 10:00 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edildi.

Elde edilen SCUBE-1 için serum örnekleri analiz gününe kadar -80 °C'de porsiyonlar halinde saklandı. Eş zamanlı olarak kontrol grubu için daha önceden PSG yapılmış 25 basit horlama hastası (AHI<5) çağrıldı ve sekiz saat açlık sonrası serum kan örnekleri alındı. CPAP cihazından fayda gören hastalardan irtibat numaraları alındı. Uyku apnesi nedeniyle ameliyat öyküsü olan veya daha önce PAP tedavisi kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza başlangıçta 61 ağır OUAS (AHI>30) hastası ve 25 basit horlama (AHI<5) hastası olmak üzere 86 hasta dahil edildi. Basit horlama hastaları kontrol gurubu oldu. Ağır OUAS'lu 61 hastaya CPAP tedavisi verildi ve bir yıl sonra tekrar kliniğimize çağrıldılar. Hastaların 14'ü cihazı kullanamadıklarını ve kullanmak istemediklerini ifade ettiler. CPAP tedavisi almış 47 hastanın rutin KBB muayenesi yapıldı, cihaza uyum, gündüz ve gece semptomları açısından sorgulandı. En az 8 saat açlık sonrası serum örnekleri toplandı, örnekler santrifüj edildi.

İnsan SCUBE1 düzeyleri Elabscience (shanghai, CHINE) marka ticari kitler kullanılarak, sandviç-ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi. Bu yöntemde mikro elisa kuyucukları insan SCUBE-1'e spesifik antikorlarla kaplıdır. Bu kuyucuklara serum numuneleri pipetlenir ve 90 dakika 37⁰C de inkübe edilir. Serum numuneleri kuyucuklardan uzaklaştırılarak aynı kuyucuklara bu sefer biyotinle işaretli insan SCUBE1'e spesifik 2. antikorlar eklenerek 60 dk inkübe edilir.

Daha sonra serbest komponentler yıkanarak uzaklaştırılır. Kuyucuklara Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugat ve enzim substratı eklenir. Onbeş dk'lık inkübasyondan sonra mavi renk oluşur. Son olarak reaksiyonu durdurucu asit solüsyonu kuyucuklara eklenir ve oluşan sarı renk 450 nm de ELISA okuyucuda okutulur. Kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar hesaplanır. ELISA kitin sensitivitesi: 0.38 ng/mL, saptama aralığı: 0.63-40 ng/mL ve yüzde tekrarlanabilir (%CV):<10dur.

İstatistik: Veriler IBM SPSS ver. 23.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada yer alan sayısal değişkenler, ortalama, standart sapma, ortanca, 1. çeyreklik, 3. çeyreklik, en küçük değer ve en büyük değer olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelere ifade edilmiştir. Basit horlama ve ağır OSAS'lu hastalar arasında parametreler (yaş, VKİ, boyun çevresi, scube, Epworth, Non Rem AHI, Rem AHI, Hypopnea indeks, Total apnea indeks, ortalama SO₂, minimum SO₂, <90 Desaturation) bakımından yapılan karşılaştırmalar parametrik koşulların sağlandığı durumda iki bağımsız örneklem t testi ile parametrik koşulların sağlanmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanılarak incelendi.

Kategorik değişkenler arasında yapılan karşılaştırmalar Pearson ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Scube değerleri Wilcoxon işaret sıra sayıları testi ile incelendi; ayrıca box-plot grafiği ile görsel incelemesi yapıldı. Parametreler arası ilişkiler parametrik koşulların sağlandığı durumda Pearson korelasyon testi kullanılarak parametrik koşulların sağlanmadığı durumda ise Spearman rank korelasyon katsayısı kullanılarak araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p<0,05 alındı.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplamda 51 erkek hasta, 30 kadın hasta dahil edilmiştir. Basit horlamalı 25 hastanın 12(%48)'si erkek, 13(%52)'ü kadın hastaydı. Ağır OUAS'lu 61 hastanın 44(%72,1)'ü erkek, 17(%27,9)'si kadın hastaydı. Toplamda 56 erkek hasta, 30 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Ancak 61 ağır OUAS'lu hastanın 14 tanesi bir yıl CPAP tedavisi almadığı için daha sonra çalışmadan çıkarılmıştır. Pearson ki-kare testi kullanılarak basit horlama ve ağır OUAS hastalarındaki cinsiyet farklılığı değerlendirildi. P değeri 0,006 saptandı. Ağır OUAS erkeklerde anlamlı derecede yüksek izlendi (Tablo-5).

Tablo-5: Çalışmadaki kadın erkek sayıları (^a Pearson ki-kare testi kullanıldı)

	Basit Horlama		Ağır OUAS		Toplam		P
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							0,006^a
Erkek	12	48	44	72,1	56	65	
Kadın	13	52	17	27,9	30	35	
Toplam	25	29,1	61	70,9	86	100,0	

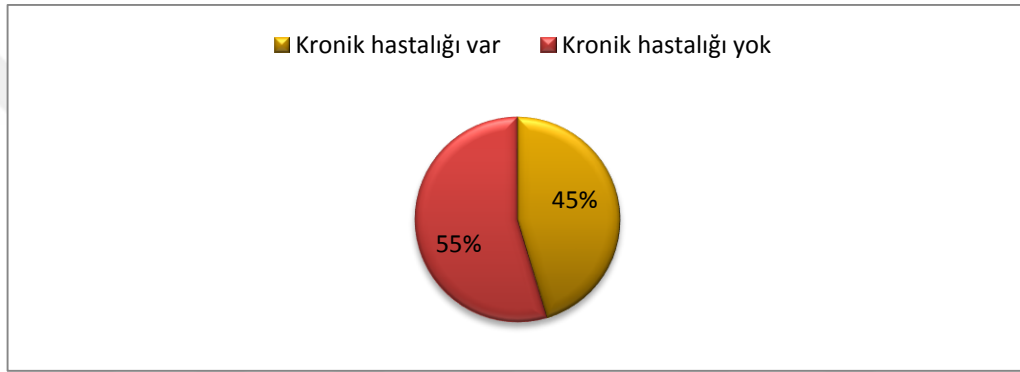
Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının $49,40 \pm 12,28$ olduğu tespit edilmiştir. Hastaların boyun çevresi ölçümlerinin ortalaması $40,12 \pm 3,84$ olduğu hesaplanmıştır. Hastaların ortalama beden kitle indekslerinin $31,60 \pm 5,63$ olduğu saptanmıştır. Hastaların Epworth Skalası ortalama skorlarının $9,35 \pm 5,53$ olduğu görülmüştür.

Hastaların ortalama SCUBE-1 değerleri $13,86 \pm 15,69$ saptandı. Basit horlama hastalarıyla ağır OUAS hastalarının yaşları, VKİ'leri, boyun çevreleri, Epworth skalaları ve SCUBE-1 değerleri karşılaştırıldı. Epworth skala ölçümleri hariç diğer parametreler anlamlı olarak ağır OUAS hastalarında yüksek saptandı. SCUBE-1 değerleri de ağır OUAS hastalarında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,05$) (Tablo-6).

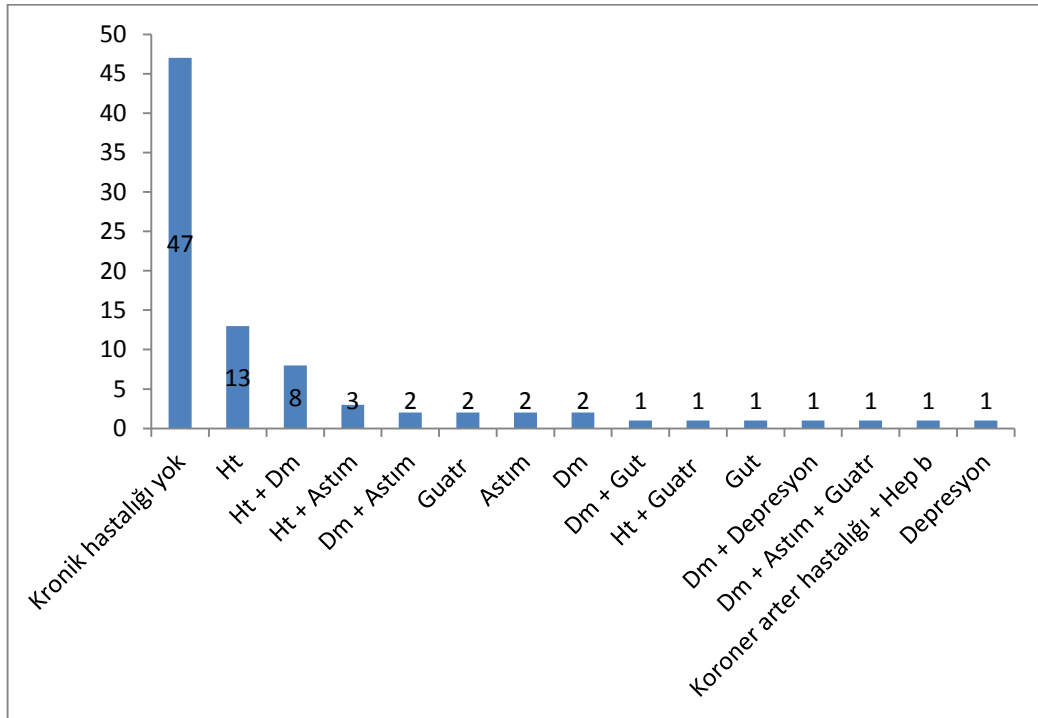
Tablo-6: Basit horlama ve Ağır OUAS hastalarının yaş, VKİ, boyun çevresi, Epworth skoru, Scube-1 açısından karşılaştırması (^a iki bağımsız örneklem t testi, ^b Mann-Whitney U testi).

		Basit Horlama	Ağır OUAS	Toplam	p
Yaş	Ortalama	43,08	51,98	49,40	0,002^a
	Standart sapma	11,93	11,54	12,28	
	En Küçük Değer	21,00	28,00	21,00	
	En Büyük Değer	66,00	79,00	79,00	
VKİ	Ortalama	28,34	32,94	31,60	0,001^b
	Standart sapma	5,82	5,02	5,63	
	En Küçük Değer	20,30	23,60	20,30	
	En Büyük Değer	42,30	46,40	46,40	
Boyun Çevresi	Ortalama	37,96	41,00	40,12	0,001^a
	Standart sapma	3,53	3,63	3,84	
	En Küçük Değer	30,00	34,00	30,00	
	En Büyük Değer	45,00	54,00	54,00	
Scube-1	Ortalama	4,72	17,61	13,86	0,001^a
	Standart sapma	2,28	17,25	15,69	
	En Küçük Değer	0,77	0,21	0,21	
	En Büyük Değer	9,27	61,77	61,77	
Epworth	Ortalama	8,20	9,83	9,35	0,221 ^b
	Standart sapma	5,63	5,46	5,53	
	En Küçük Değer	0,00	0,00	0,00	
	En Büyük Değer	19,00	21,00	21,00	

Çalışmaya dahil edilen hastaların (n=47) % 55'nin sistemik bir hastalığı olmadığı % 45'nin (n=39) sistemik hastalığı olduğu tespit edilmiştir (Şekil-13). Sistemik hastalığı olan (n=39) hastaların % 33'ünde sadece HT, % 20'sinde diyabet+HT birlikte olduğu saptanmıştır. Hastaların %28'inde sadece astım, sadece guatr, sadece diyabet, HT+astım, Diabet+astım hastası olduğu saptanmıştır. Geri kalan %19'unda da gut+diyabet, HT+guatr, gut, diyabet+depresyon, diyabet+astım+guatr, koroner arter hastalığı+ hepatit b, sadece depresyon hastalıkları saptanmıştır (Şekil-14).



Şekil-13: Çalışmadaki hastalardaki sistemik hastalık oranı

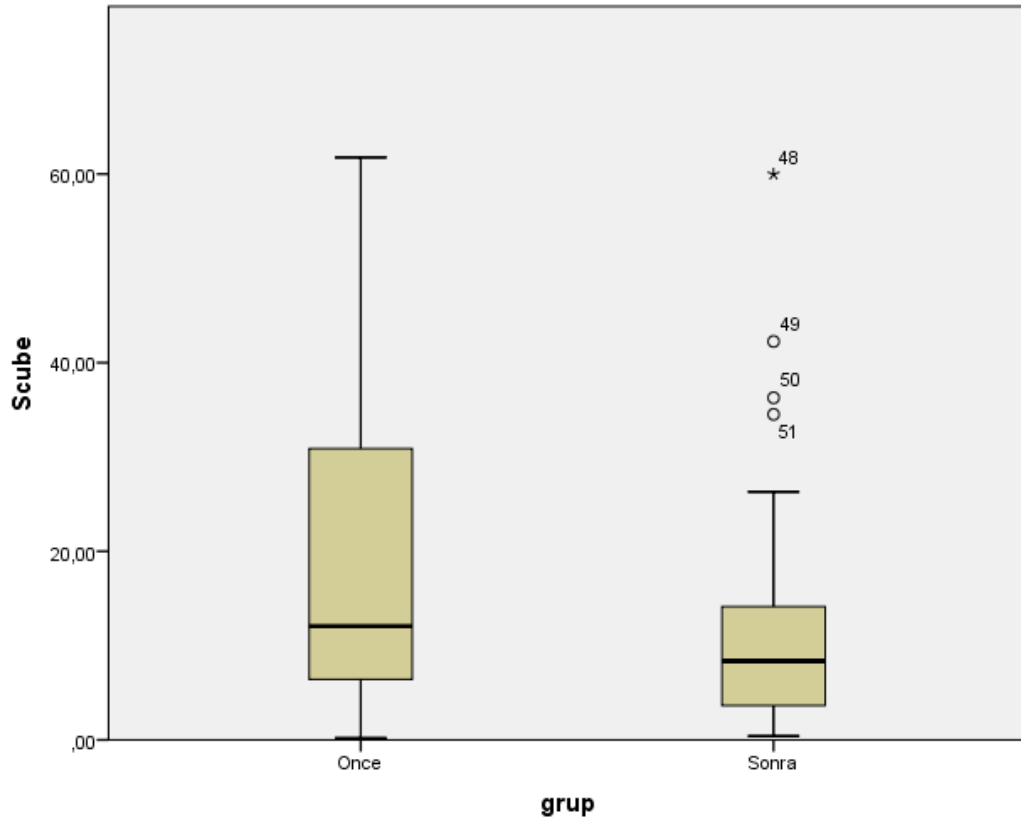


Şekil-14: Sistemik hastalıkların dağılımı

Çalışmada tedavi öncesi ölçülen SCUBE-1 değerleri ile tedavi sonrasındaki ölçülen SCUBE-1 değerlerine göre fark olup olmadığının test edilmesi amacı ile Wilcoxon testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuç aşağıdaki tabloda verildiği gibidir (Tablo-7). Sonuçlara göre tedavi öncesi hastaların ölçülen SCUBE-1 değerleri ile CPAP tedavisi sonrasındaki ölçümlere göre istatistiksel olarak farklı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005$; $p<0,05$). Farklılığın nedeni tedavi sürecinin başında hastaların ölçülen SCUBE-1 değerleri son ölçümlere göre daha yüksek olmasından kaynaklandığı görülmektedir. Özetle CPAP tedavisi SCUBE-1 değerleri üzerinde azaltıcı etkiye neden olduğu söylenebilir (Şekil-15).

Tablo-7: Ağır OUAS’lu hastalarda CPAP tedavisi öncesi ve 1 yıl CPAP tedavisi sonrası serum SCUBE-1 değerleri (^a Wilcoxon işaret sıra sayıları testi kullanıldı.).

		Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Scube-1	Ortalama	19,39	11,45	0,005^a
	Standart sapma	17,83	11,89	
	Ortanca	12,07	8,36	
	En Küçük Değer	0,21	0,42	
	En Büyük Değer	61,77	59,99	



Şekil-15: CPAP tedavisi öncesi ve sonrası SCUBE-1 değerlerinin değişimi

Çalışmaya dahil edilen hastaların SCUBE-1 ile AHI, Non-REM AHI, REM AHI, Hypopne Index(HI), total apne index, ortalama SO_2 , minimum SO_2 , $< \%90$ desaturasyon ve Epworth skalası arasındaki ilişki düzeyinin tespit edilmesi amacı ile korelasyon analizi uygulanmış olup, elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda özet olarak verilmektedir (Tablo-8). SCUBE-1 ile AHI arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p:0,028$; $p<0,05$). SCUBE-1 ile NON-REM AHI arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p:0,031$; $p<0,05$). SCUBE-1 ile HI arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p:0,006$; $p<0,05$). SCUBE-1 diğer parametreler ile ilişkisi anlamsız saptandı. VKİ, Epworth skalası hariç diğer tüm parametrelerle ilişkisi anlamlı saptandı. Boyun çevresi Epworth skalası hariç diğer tüm parametreler ile ilişkisi anlamlı saptandı. Epworth skalası ortalama SO_2 hariç bütün parametrelerle ilişkisiz saptandı.

Tablo-8: SCUBE-1 ile AHI, Non-REM AHI, REM AHI, Hypopne index, total apne index, ortalama SO₂, minimum SO₂, <%90 desaturasyon ve Epworth skalası arasındaki ilişki(^aSpearman rank korelasyon katsayısı, ^b Pearson korelasyon katsayısı)

		Age	BMI	Scube-1	Neck Circumference	Epworth
AHI	Correlation Coef.	0,193 ^a	0,360 ^a	0,237 ^a	0,478 ^a	0,168 ^{aa}
	P	0,075	0,001	0,028	<0,001	0,123
Non-REM AHI	Correlation Coef.	0,186 ^a	0,353 ^a	0,233 ^a	0,452 ^a	0,167 ^a
	P	0,087	0,001	0,031	<0,001	0,127
REM AHI	Correlation Coef.	0,150 ^a	0,371 ^a	0,177 ^a	0,427 ^a	0,065 ^a
	P	0,168	<0,001	0,102	<0,001	0,552
Hypopnea Index(Hİ)	Correlation Coef.	0,211 ^a	0,395 ^a	0,293 ^a	0,293 ^a	-0,030 ^a
	P	0,052	<0,001	0,006	0,006	0,784
Total Apnea Index	Correlation Coef.	0,169 ^a	0,237 ^a	0,194 ^a	0,401 ^a	0,167 ^a
	P	0,120	0,028	0,074	<0,001	0,127
Average SO₂	Correlation Coef.	-0,409 ^a	-0,453 ^a	-0,084 ^a	-0,495 ^a	-0,240 ^a
	P	<0,001	<0,001	,443	<0,001	0,027
Minimum SO₂	Correlation Coef.	-0,352 ^b	-0,381 ^b	-0,135 ^a	-0,345 ^b	-0,208 ^a
	P	0,001	<0,001	0,215	0,001	0,056
<90 Desaturation	Correlation Coef.	0,287 ^a	0,482 ^a	0,196 ^a	0,463 ^a	0,225 ^a
	P	0,007	<0,001	0,071	<0,001	0,039
Epworth	Correlation Coef.	-0,034 ^a	0,069 ^a	-0,033 ^a	0,172 ^a	
	P	0,757	0,533	0,766	0,116	

5.TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apne sendromu toplumda sık rastlanan bir durumdur ve bu sendrom komplikasyonları nedeni ile ciddi bir halk sağlığı problemidir (80). OUAS ani ölüm, akut miyokard infarktüsü, ritim bozuklukları ve hipertansif krizler ile sonuçlanabildiği için toplum sağlığı açısından önem taşımaktadır (81). Erkek cinsiyet OUAS için bilinen bir risk faktörüdür. Altın standart tanı yöntemi PSG'dir. Ancak PSG, her merkezde yapılamamaktadır ve günümüzde hala ulaşılması zor bir tetkiktir. Bu durum OUAS'lu hastaların PSG öncesinde kandaki SCUBE-1 değeri ile tesbit edilip edilemeyeceği sorusunu doğurmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromu en sık 40–65 yaş grubunda görüldüğü bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortalamalarının $49,40 \pm 12,28$ olduğu tespit edilmiştir.

Erkek cinsiyet OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerdeki androjenik yağ dağılımına bağlı olarak yağın özellikle boyun bölgesinde toplanması OUAS riskini artırmaktadır. Young ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada OUAS oranını kadınlar için %9 erkekler için %24 olarak hesaplamışlardır. Orta yaş popülasyonunda OUAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülür (29). Çalışma grubumuz; 56 erkek (%65), 30 kadın (%35) hastadan oluşmakta idi.

Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisinde obezite önemli bir yer tutmaktadır. Santral obezite üst hava yolu çevresinde yağ birikimi ile üst hava yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'na eğilimi arttırmaktadır (32). Obezitenin derecesini değerlendirmek için günümüzde kullanılan en yaygın parametre vücut kitle indeksidir. National Center for Health Statistics, VKİ: 25- 29.9kg/m² olan erişkinleri 'kilolu', VKİ >30kg/m² olanları ise 'obez' olarak tanımlamıştır (34). OUAS'lu hastaların %75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (33). Bizim çalışmamızda hastaların vücut kitle indekslerinin $31,6 \pm 5,63$ olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 23'ü kilolu (%26,7), 50'si (%58,1) ise obez idi. Bunun yanında sonuçlarımıza göre VKİ ile AHI arasında pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu

tespit edilmiştir ($p=0,001$; $p<0,05$). Önceki çalışmalarla uyumlu olarak OUAS hastalık şiddetiyle obezite arasında ilişki saptanmıştır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda boyun çevresi önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (32). Hastalarımızın boyun çevresi ölçümleri ile AHI'leri arasında, pozitif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001, p<0,05$).

Hipertansiyon, aritmi, koroner arter hastalığı gibi kardiovasküler; Diyabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, gibi endokrinolojik; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bronşial hiperaktivite gibi pulmoner hastalıklar başta olmak üzere birçok sisteme ait hastalık uyku apne sendromu ile ilişkilidir (82). OUAS ile hipertansiyon ilişkisi uzun süredir bilinmektedir ve sıklığı yaklaşık %50 dir (83). Kohler ve ark.'ları orta-ağır OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisinden dört hafta sonra ortalama arterial basıncın anlamlı olarak düştüğünü gözlemlemiştir (84). OUAS hastalarında hipotiroidi görülme sıklığı % 0.3-3.1 arasında değişmektedir (85).

Uyku sırasında beyindeki oksijen desatürasyonunun veya tekrarlayan arousalların depresyon gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (86). Fidan ve ark.'ları ağır OUAS'lu hastalarda 6 ay CPAP tedavisi sonrası depresyon ve anksiyete skorlarının anlamlı olarak azaldığını göstermişler (87). Bizim çalışma grubumuzda 13 hastada hipertansiyon, sekiz hastada hipertansiyonla birlikte diyabet, üç hastada hipertansiyonla birlikte astım, iki hastada diyabetle birlikte astım, iki hastada guatr, iki hastada astım, iki hastada diyabet, bir hastada diyabetle birlikte gut, bir hastada hipertansiyonla birlikte guatr, bir hastada gut, bir hastada diyabetle birlikte depresyon, bir hastada koroner arter hastalığıyla birlikte hepatit b, bir hastada diyabet,astımla birlikte guatr, bir hastada depresyon hastalığı bulunmaktaydı. Çalışma grubundaki hastaların % 45'inde ek hastalık saptandı ve ek hastalıkların büyük çoğunluğu hipertansiyondu.

Yakın zamanda bulunan SCUBE-1 yeni bir biyo belirteçtir. Grimmond ve ark.'ları in situ hibridizasyonla endotelde SCUBE-1 cDNA fragmanında 22q13 kromozomunda lokalize olarak bulmuş ve trombositlerde organize trombüs içinde fibrinden zengin alanlarda göstermiştir (78). Yang ve ark.'ları Western blot analizinde, trombositlerdeki SCUBE-1'in moleküler kütesini göstererek, inaktif trombositlerde alfa granüller içinde depolanıp küçük parçalar şeklinde salgılandığı ve trombüs içine katıldığı tespit etmişler (77). Tu ve ark.'ları SCUBE-1'in moleküler yapısını tarif etmişler ve fare embriyogenezi sırasında birçok dokuda SCUBE1'i tespit ederek erken embriyogenezden sorumlu olduğunu göstermişlerdir (75). Menteşe ve ark.'ları endotel hasarı yaparak kanamaya neden olan kırım kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığında SCUBE-1 seviyelerini araştırmışlar. KKKA olan hastalarda SCUBE-1 düzeyinin yüksek olduğunu tespit ederek, SCUBE-1'in KKKA'lı hastalar için tanı ve prognozda yeri olabileceğini göstermişlerdir (88). Bizde Basit horlama ve ağır OUAS'lu hastalarda serum SCUBE-1 düzeylerini karşılaştırdık ve ağır OUAS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğunu gösterdik.

Dai ve ark.'ları yaptığı çalışmada SCUBE-1 proteininin, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede meydana gelen trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna bağlı olarak aşırı yükseldiğini tespit etmişlerdir (79). Bizim çalışmamızda da benzer olarak metabolik sendromda önemli bir yeri olan ağır OUAS grubunda serum SCUBE-1 sonuçlarını yüksek olarak bulduk. Aynı zamanda oksidatif stresi azaltan PAP tedavisi ile SCUBE-1 seviyelerinde anlamlı bir azalma izlendi. SCUBE-1'in akut trombotik hastalıklarda iyi bir belirteç olacağını belirtmişlerdir (79). OUAS'da da trombotik olaylara yatkınlık saptanmaktadır. Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu yöndedir.

Vanpoucke ve ark.'ları prostat kanseri stromal hücrelerinde SCUBE-1 eksprese olarak karsinogenez ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (89). Menteşe ve ark.'ları çalışmalarında mide kanserli hastalarda artmış SCUBE-1 konsantrasyonlarını göstermişler (90).

Literatürde SCUBE-1'in OUAS ile ilişkili olabileceğini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sonuç olarak SCUBE-1 OUAS'lu hastalarda tanı ve tedavi açısından prognostik bir belirteç olabileceği düşünüldü. Çalışmamız bu konuda yapılmış olan ilk prospektif klinik çalışma özelliğini taşımaktadır.

Polisomnografik çalışma sonucu OUAS'nun gerek tanısı ve gerekse ağırlığının belirlenmesinde en çok kullanılan kriter AHI'dir (14). Çalışmamızda SCUBE-1 ile AHI arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,028$; $p<0,05$). Çalışmamızda SCUBE-1 ile NON-REM AHI arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,031$; $p<0,05$). Çalışmamızda SCUBE-1 ile Hypopne index arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı ($p=0,006$; $p<0,05$). Çalışmamızda AHI, NON-REM AHI ve Hypopne indeks arttıkça SCUBE-1 değerleride artmaktadır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara basit horlama ve ağır OUAS hastalarının SCUBE-1 skorları karşılaştırıldığında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0,001, p<0,05$). Yani OUAS ağırlığı arttıkça SCUBE-1 skoru yüksek bulunmuştur. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası SCUBE-1 test skorları arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p=0,005, p<0,05$). CPAP tedavisinin birinci yılı sonunda serumdaki SCUBE-1 düzeyleri azalmaktadır.

Çalışmamızda daha önce OUAS da çalışılmamış olan oksidatif stress göstergesi olan SCUBE-1, OUAS'lu hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bakılarak, SCUBE-1 değerlerinde ki azalma gösterilmiştir. Aynı zamanda OUAS'u olmayan ve PSG ile AHI değeri beşin altında olan kontrol grubunun olmasında çalışmamıza değer katmaktadır. Uyku apnesi nedeni ameliyat öyküsü olan veya daha önce PAP tedavisi kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmemiş olması pozitif yönlerinden sayılabilir. Aynı zamanda çalışma grubunda olup PAP kullanmayan hastalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışma grubundaki hastalarımızın bazılarını ek hastalıkları da bulunmaktaydı. OUAS metabolik sendrom ile ilişkili olduğundan dolayı OUAS hastalarında sistemik hastalık birlikteliği çoğunlukla saptanmaktadır. Serum SCUBE-

1 değeri bu ek hastalıklar ile de değışiklik göstermiş olabilir. SCUBE-1 değeri birçok hastalıkta daha çalışılmamış durumda olduğu için sistemik hastalıklarla ilişkisi net olarak bilinmemektedir. Çalışmamızın negatif yönlerinden biri olarak sistemik hastalığı olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi sayılabilir. Çalışma grubundaki hastalara PAP tedavisi kullanımları sözel olarak sorulmuştur. Bu hastalara haftada dört gün en az dört saat CPAP kullanımı sorulmuş ve bu kriterleri sağlamayan 14 hasta çalışmadan çıkarılmıştır. 47 hasta sözel olarak bir yıl CPAP tedavisini kullandıklarını belirttikleri için çalışmaya dahil edilmişlerdir. Kullanım durumunun PAP cihazlarında ki kartlara bakılarak yapılmaması çalışmamızın negatif yönlerinden biridir.

6.SONUÇ

Çalışmamız OUAS hastalarında serum SCUBE-1 değerlerini karşılaştıran ilk çalışmadır. Ayrıca bir yıl CPAP tedavisi sonrası serum SCUBE-1 değışimini araştırdık. OUAS hastalarında AHI arttıkça serum SCUBE-1 değeri arttığını gördük. Ayrıca CPAP tedavisi ile SCUBE-1 değeri düştüğünü gördük. CPAP tedavisi ile SCUBE-1 düzeylerindeki bu azalma oksidatif stresle ilişkili olabileceğı düşünöldü. OUAS hastalarında SCUBE-1 düzeyleri bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz. Bu konuda daha çok hasta sayısı ile daha kapsamlı prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013;177(9):1006-1014
2. Dahlqvist J, Dahlqvist A, Marklund M, Berggren D, Stenlund H, Franklin KA. Physical findings in the upper airways related to obstructive sleep apnea in men and women. *Otolaryngol* 2007; 127(6):623-630.
3. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999 ; 109(12):1901-1907.
4. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(2 Pt 1):740-748.
5. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Horlama ve obstrüktif uyku apneli hastalarda Epworth uykululuk skalasının güvenilirliği. *KBB-Forum* 2007; 6(3) :86-89.
6. Mediano O, Barceló A, de la Peña M, Gozal D, Agusti A, Barbé F . Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2007; 30(1):110-113.

7. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* 2007 ; 8(4):400-426.
8. Jons MW A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14(6):540-545.
9. Gander PH, Marshall NS, Harris R, Reid P. The Epworth Sleepiness Scale: influence of age, ethnicity, and socioeconomic deprivation. Epworth Sleepiness scores of adults in New Zealand. *Sleep* 2005; 28(2):249-253.
10. Carlson J, Davies R, Ehlenz K, Grunstein R, Hedner J, Podszus T, et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation : What is the relation? *Blood Pressure* 1993; 2(3):166-182.
11. Troell RJ, Terris DJ. Uyku apnesi ve uykuya bağılı solunum bozukluğu. Cummings Otolaringoloji Baş ve boyun cerrahisi. Ed. Koç C. Dördüncü baskı. Ankara Güneş Kitabevi 2007;6:1701-1711.
12. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976;85(6):714-719.
13. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6 (5):273-285.

14. Özcan M. Obstructive sleep apnea syndrome: Review. Turkish J Rhinology 2013;2(1):32-36.
15. Kim EJ, Choi JH, Kim YS, Kim TH, Lee SH, Lee HM et al. Upper airway changes in severe obstructive sleep apnea: upper airway length and volumetric analyses using 3D MDCT. Acta Otolaryngol 2011;131(5):527-532.
16. Stuck BA, Maurer JT. Airway evaluation in obstructive sleep apnea. Sleep Med Rev 2008;12(6): 411-436.
17. Fairbanks DNF. Snoring: An overview with historical perspectives. Vol. Second edition. New York, 1994;1-16
18. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. J Thorac Dis 2015;7(5):920-929.
19. Koktur O, Tatlıcioğlu T, Kemaloglu Y, Firat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tuberkuloz ve Toraks 1997;45:7-11.
20. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165(9):1217-1239.

21. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? Sleep 1993;16 (8 Suppl):1-2.
22. Chang JL, Kushida CA. Polysomnography, Textbook of surgical management of sleep apnea and snoring. Taylor&Farncis, 2005;81-92.
23. Selçuk ÖT. Apne- Hipopne İndeksinin fizik muayene ve Epworth uykululuk skorları ile ilişkisi. Sağlık bakanlığı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt eğitim ve araştırma hastanesi 2. KBB kliniği, Ankara, Tez, 2009
24. Brain D. The nasal septum. In: Kerr AG (Ed). Scott Brown's Otolaryngology. Oxford, Butterworth-Heinemann. 1997;4:1-27.
25. Ömür M, Dadas B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. İstanbul, Ulusal Tıp Kitapevi. 1996:41-57.
26. The Nasal Septum. Ridenour B. In: Cummings CW And Others (Eds). Otolaryngology Head And Neck Surgery. Second edition, Missouri, Mosbyyear book inc. 1993(2);50-54.
27. Sun J, Hu J, Tu C, Zhong A, Xu H. Obstructive Sleep Apnea Susceptibility Genes in Chinese Population: A Field Synopsis and Meta-Analysis of Genetic Association Studies. PLoS One 2015;10(8):e0135942.

28. Gaultier C, Guilleminault C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep Med* 2001;2(4):281-295.
29. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-1235.
30. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status. *J Appl Physiol* 1998;84(3):1055-1062.
31. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Kikins R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006;119(1):72 e9-14.
32. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol* 2010;108(2):430-435.
33. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2408-2413.
34. National Center for Health Statistics.
https://www.cdc.gov/healthyweight/assessing/bmi/adult_bmi/index.html

35. Yetkin S. Uyku ile ilişkili solunum bozukluklarında Polisomnografi. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. 2006;2:35-40.
36. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikins R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. Am J Respir Crit Care Med 2002;166(10):1388-1395.
37. Bacon WH, Turiot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. Angle Orthod 1990;60(2):115-122.
38. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. Chest 1995;107(6):1545-1551.
39. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. 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 1995;152 (5 Pt 1):1673-1689.
40. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-mora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OUAS). Review of the literature. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2012;17(6):925-929.

41. Fujita S. Pharyngeal surgery for obstructive sleep apnea and snoring. Fairbanks DNF editors: Snoring and obstructive sleep apnea. New York, Raven press. 1987;101-128.
42. Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59(2):159-163.
43. Woodson BT. Physiology of sleep disordered breathing. Vol. Textbook of Surgical Management of Sleep Apnea and Snoring. Taylor & Francis, 2005;45-62.
44. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, Bertrand B, Aubert G, Verses T, Rodenstein D. Nasal obstruction and its impact on sleep-related breathing disorders. *Rhinology* 2005;43(4):242-250.
45. Bican A, Kahraman A, Bora I, Kahveci R, Hakyemez B. What is the efficacy of nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniofac Surg* 2010;21(6):1801-1806.
46. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J* 1985;32(4):429-434.
47. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127(1):13-21.

48. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16(5):504-509.
49. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268(8):1233-1236.
50. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862-865.
51. DeBerry-Borowiecki B, Kukwa A, Blanks RH. Cephalometric analysis for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1998;98(2):226-234.
52. Riley RW. Cephalometric analysis and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1983;6(4):303-311.
53. Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Palatopharyngoplasty failure, cephalometric roentgenograms and obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1985;93(2):240-244.
54. Breughton R, Fleming J, Fleetham J. Home assesment of sleep disorder by portable monitoring. *J Clin Neurophys* 1996;13(4):272-284.

55. Emsellem HA, Corson WA, Rappaport BA, Hackett S, Smith LG, Hausfeld JN. Verification of sleep apnea using a portable sleep apnea screening device. *South Med J* 1990;83(7):748-752.
56. Kryger Mh, Roth T, Dement WC, editors: *Principles and practice of sleep medicine*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders. 1989;413-415.
57. Schmitz-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: A review. *Sleep* 1995;18(6):501-510.
58. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: Critical review. *Sleep* 1996;19(2):104-115.
59. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurements of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(4):887-895.
60. Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 1991;100(4):1019-1023.
61. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37 (5):1000-1028.

62. Pang KP, Woodson BT. Expansion sphincter pharyngoplasty: a new technique for the treatment of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(1):110-114.
63. Pang KP, Tan R, Puraviappan P, Terris DJ. Anterior palatoplasty for the treatment of OSA: three-year results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(2):253-256.
64. Fujita S, Woodson BT, Clark JL, Wittig R. Laser midline glossectomy as a treatment for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1991;101(8):805-809.
65. Schwab RJ, Geftter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Med Dis* 1993;148(5):1385-1400.
66. Riley R, Powel N, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: A review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1993;108(2):117-125.
67. Troell RJ. Long term surgical results in sleep disordered breathing. In Coleman J, editor. *Otolaryngologic Clinics of North America*, Philadelphia, WB Saunders, 1998;1031-1035.
68. Fujita S. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: UPPP and linguoplasty (laser midline glossectomy). In: Guilleminault C, Partinen M, eds. *Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment*. New York: Raven Press, 1990;129-151.

69. Won CH, Li KK, Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):193-199.
70. Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Blumen MB, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric reduction of the tongue. A porcine pilot study for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1997;111(5):1348-1355.
71. Maturo SC, Mair EA. Submucosal minimally invasive lingual excision: an effective, novel surgery for pediatric tongue base reduction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(8):624-630.
72. Coleman J. Oral and maxillofacial surgery for the management of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 1999;32(2): 235-241.
73. Sher A, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficiency of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1996;19(2):156-177.
74. Şahin A. Göğüs ağrılı hastalarda scube-1 düzeyinin tanısal değeri. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Trabzon, Tez, 2012.

75. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE-1. *J Biol Chem* 2008;283(18):12478-12488.
76. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2173-2180.
77. Yang RB, Domingos CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehreban F, et al. Identification of a Novel Family of Cell-surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium. *J Biol Chem* 2002;277(48):46364-46373.
78. Grimmond S, Larder R, Hateren NV, Siggers P, Hulsebos TJM, Arkell R, et al. Cloning, Mapping, and Expression Analysis of a Gene Encoding a Novel Mammalian EGF-Related Protein (SCUBE 1). *Genomics* 2000;70(1):74-81.
79. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a Novel Platelet Protein, is Elevated in Patients With Acute Coronary Syndrome and Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(22):2173-2180.
80. Selçuk ÖT, Saylam G, Fırat H, Özdek A, Korkmaz H et al. Apne-Hipopne İndeksinin Fizik Muayene ve Epworth Uykululuk Skalası Skorları İle İlişkisi. *KBB-Forum* 2011;10(4):62-69.

81. Selcuk ÖT, Eyigor M, Renda L, Osma U, Eyigor H, Selcuk NT et al. Can we use serum copeptin levels as a biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(6):879-882.
82. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1992;5(4):377-381.
83. Goodfriend TL. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2008;10(3):222-226.
84. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *European Respiratory Journal* 2008;32(6):1488-1496.
85. Kapur VK, Koepsell TD, Demaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 pt 1):1379-1383.
86. Kawahara S, Akashiba T, Akahoshi T, Horie T. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2005;44(5):422-427.
87. Fidan F, Ünlü M, Sezer M, Geçici Ö, Kara Z. "Uyku apne sendromlu hastalarda CPAP tedavisine uyum ve tedavinin anksiyete ve depresyon üzerine etkisi." *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007;55(3):271-277.

88. Mentese A, Yilmaz G, Sumer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis* 2013;17(11):1042-1045.
89. Vanpoucke G, Orr B, Grace C, Chan R, Ashley GR, Williams K, et al. Transcriptional profiling of inductive mesenchyme to identify molecules involved in prostate development and disease. *Genome Biology* 2007;8(10):R213.
90. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark* 2012;11(5):191-195.

EK. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Oğuzhan İLDEN

Doğum yeri ve tarihi: Beyşehir, 22.06.1987

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Bedelli

İletişim adresi ve telefonu: Bayındır mahallesi 344. Sokak aksu apartmanı
no:7 daire:7 Muratpaşa/ANTALYA, 05058622565

Yabancı Dili: İngilizce

E-posta: oguzhanilden@hotmail.com

II-Eğitimi

2014-2018: Tıpta uzmanlık eğitimi (Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Kulak Burun Boğaz kliniği)

2006-2012: Lisans eğitimi (İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Fatih/İstanbul)

2002-2006: Lise eğitimi (Antalya Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi)

1994-2002: İlk ve orta öğretim (Merkez İlköğretim Okulu Gölhisar/Burdur)