

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU TROMBOEMBOLİZM
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Adnan ÇETİN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI
Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK

ŞANLIURFA
2023

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU TROMBOEMBOLİZM
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Adnan ÇETİN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI
Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü tarafından 20.02.2023 tarih ve 23001 protokol numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA
2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hayattaki ve meslek hayatındaki tecrübelerini bize aktaran, tez çalışmam süresince gece gündüz desteğini asla esirgemeyen ve kliniğe ilk geldiğim günden beri gösterdiği yakınlığı ile ailem gibi gördüğüm kıymetli hocam ve tez danışmanım Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Dursun ÇADIRCI'ya,

Eğitimim boyunca büyük katkı sağlayan, her konuda anlayışlı, samimi ve yardımsever olan, beni çalışmak için her zaman hayat dolu enerjisiyle motive eden, yapabileceğime inandıran, bu yolda deneyimleri ile farklı bakış açıları kazandıran değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Şenay KOÇAKOĞLU'na,

Tez yazım sürecinde bilimsel katkı ve önerileriyle bana çok büyük desteği olan Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem ÖZ hocamıza, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zafer Hasan Ali SAK hocamıza,

3 yıllık asistanlık hayatım süresince hastaneyi ve yaşadığım şehri daha da güzelleştiren, birlikte omuz omuza çalışmış olmaktan her zaman mutlu olduğum tüm asistan, hemşire ve diğer yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Bugüne gelmemde şüphesiz ki en fazla emeği olan, bana daima yürekten inanan, benden maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Zeynep ÇETİN, canım babam Ziya ÇETİN ve kardeşlerime,

Her zaman olduğu gibi bu zorlu süreçte de tüm varlığıyla yanımda olan, yükümü hafifleten; değerli dostum Dr. Yakup Coşkun'a, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Adnan ÇETİN

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uyku Fizyolojisi	3
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	4
2.2.1. Uyku Apnesi Risk faktörleri	5
2.2.2. Uyku Apnesi Patofizyolojisi	7
2.2.3. Klinik Belirtiler ve Tanı	9
2.2.4. Yardımcı Tanı Yöntemleri	11
2.2.4.1. Kan Tetkikleri	11
2.2.4.2. İdrar Tetkikleri	11
2.2.4.3. Akciğer Grafisi	11
2.2.4.4. Solunum fonksiyon Testleri (SFT)	12
2.2.4.5. Arteriyel Kan Gazları (AKG)	12
2.2.4.6. Arteriyel Kan Basıncı (AKB)	12
2.2.4.7. Elektrokardiyografi (EKG)	13
2.2.4.8. Ekokardiyografi (EKO)	13
2.2.4.9. Gündüz Aşırı Uyku Halinin Değerlendirilmesi	13
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Laboratuvar Parametreleri	14
2.4. OUAS ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi	15
2.4.1. OUAS homosistein düzeyi ve Kardiyovasküler Sistem	15
2.4.2. OUAS biyokimyasal parametreler ve Kardiyovasküler Sistem	16
2.4.3. OUAS Koagülasyon Parametreleri ve Kardiyovasküler Sistem	17
2.4.4. OUAS ve Oksidatif stres	18
2.5. OUAS ve Kardiyovasküler Hastalıklar	19
2.5.1. OUAS hastalarında hipertansiyon	20
2.5.2. OUAS hastalarında kalp aritmisi	21
2.5.3. OUAS Hastalarında Kalp Yetmezliği	21

2.5.4. OUAS Hastalarında İskemik Kalp Hastalığı	21
2.5.5. OUAS Hastalarında Atrial Fibrilasyon	22
2.5.6. OUAS Hastalarında Venöz Tromboembolizm	22
2.5.7. OUAS Hastalarında Derin Ven Trombozu	24
3. MATERYAL ve METHOD	25
3.1. Çalışma Grupları	25
3.2. Etik Kurul	25
3.3. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	67
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER	77
Ek-1: Etik Kurul Kararı	77
Ek-2: Turnittin Raporu	78

Tablo-1: AHİ değerlerine bağlı Obstrüktif uyku sınıflanması	10
Tablo-2: Obstrüktif uyku apne tanı kriterleri	10
Tablo-3: Katılımcıların fiziksel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistik değerleri	27
Tablo-3: Katılımcıların fiziksel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistik değerleri	30
Tablo-5: Fiziksel özellikler ile AHİ grupları arasındaki korelasyon	32
Tablo-6: Polisomnografi parametreleri ve kan biyokimyası normallik analizi	33
Tablo-7: Polisomnografi parametreleri ile fiziksel özellikler arasındaki korelasyon	35
Tablo-8: Polisomnografi parametreleri ile cinsiyet durumu arasındaki korelasyon	36
Tablo-9: Fiziksel özellikler ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu	38
Tablo-10: Polisomnografi parametreleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	39
Tablo-11: Fiziksel özelliklerin kan gazı parametreleri, INR ve Homosistein değerleri arasındaki korelasyon	40
Tablo-12: Polisomnografi parametreleri ile kan gazı parametreleri, INR ve Homosistein değerleri arasındaki korelasyon	41
Tablo-13: MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörlerinin Normal ve Mutant Gruplarının AHİ kategorilerine Göre Farklılaşması	42
Tablo-14: Polisomnografi parametreleri genetik trombofili tipleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	49
Tablo-15: Genetik trombofili tiplerine göre polisomnografi, kan gazı, INR, Homosistein parametreleri arasındaki korelasyon	58

KISALTMALAR

AHI : Apnea-Hypopnea Index
ANP : Atrial natriuretic peptide
APO : Apolipoprotein
BMI : Body mass index
CRP : C-reactive protein
DM : Diabetes mellitus
EKG : Elektrokardiogram
HDL : High-density lipoprotein
HT : Hypertension
HIF-1 : Hypoxia-inducible factor
IL-6 : Interleukin 6
INR : International normalized ratio
KAH : Coronary artery disease
KG : Kilogram
LDL : Low density lipoprotein
MPV : Mean platelet volume
NA : Sodium
ODI : Oxygen desaturation index
PT : Prothrombin time
aPTT : Activated partial thromboplastin time
PLT : Platelet
PCT : Plateletcrit
PO2 : Partial oxygen pressure
PCO2 : Partial pressure of carbon dioxide
REM : Rapid eye movements
nREM: Non-rapid eye movements
RDW : Red cell distribution width
SO2 : Oxygen saturation
SVO : Cerebrovascular disease
SOD : Superoxide dismutase
TNF : Tumor necrosis factor
VTE : Venous thromboembolism
WBC : White blood cell

ÖZET

Obstrüktif uyku apnesi sendromu tromboembolizm ilişkisi

Dr. Adnan ÇETİN

Aile Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Amaç: Bu çalışmada amacımız OSUS tanılı hastalarda Hemogram, Biyokimya, Kan gazı, Sedimentasyon, PT, APTT, C-reaktif protein(CRP), Fibrinojen, D-dimer, Trombofili paneli, Homosistein, bakmak olup; elde edilen verilerle OSAS'ın tromboza eğilimde etkisi olup olmadığının gösterilmesi ve bu hastaların tedavi ve takiplerine yönelik planlamalara olumlu yönde katkı sağlamaktır

Yöntem: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Eylül 2022 haziran 2023 tarihleri arasında Obstrüktif uyku apne ön tanısı ile başvuran hastalara Polisomnografi cihazıyla uyku laboratuvar ortamında uyku testi yapıldı. Eş zamanlı olarak hastalardan kan alındı. Ouar tanılı hastalar kendi içinde polisomnografi cihazı verilerine göre normal, hafif, orta ve ağır olmak üzere 4 grupta incelendi. Bu gruplardan alınan kan sonuçlarına göre trombo-embolizm açısından laboratuvar parametrelerinde meydana gelen değişiklikler ve gruplar arası sonuç korelasyon düzeyleri incelendi. İstatistiksel analizler için SPSS 22,0 programı kullanıldı, uygun istatistiksel analizler kullanılarak ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

Bulgular: Araştırmaya 34 (%37,4) kadın, 57 (%62,6) erkek olmak üzere toplam 91 katılımcı dahil edilmiştir. Katılımcıların %35,2'sinde (n=32) hipertansiyon (HT), %22,0'sinde (n=20) koroner arter hastalığı (KAH), %26,4'ünde (n=24) diyabet (DM), %50,5'inde (n=46) hiperlipidemi ve %5,5'inde (n=5) serebrovasküler hastalık olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların %63,7'sinde (n= 58) yüksek düzeyde horlama, %6,6'sında (n=6) orta düzeyde horlama ve %28,6'sında (n= 26) ise hafif düzeyde horlama olduğu tespit edilmiştir. AHİ ve ODİ puanları ile kandaki CRP ($\rho= 0,27$ ve $p < 0,05$), Fibrinojen ($\rho=0,25$ ve $p < 0,05$) ve % (PT) ($\rho=0,22$ ve $p < 0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. REM uyku süresi ile kandaki Fibrinojen ($\rho= -0,23$ ve $p < 0,05$) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. MTHFR C677T geni mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP ve D-Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,37$ ve $p < 0,05$; $\rho=0,35$ ve $p < 0,05$) bulunmuştur. PAI-1 4G/5G geni mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,34$ ve $p < 0,05$; $\rho=0,32$ ve $p < 0,05$; $\rho=0,31$ ve $p < 0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T geni mutant grubunun toplam uyku süresi ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,35$ ve $p<0,05$) bulunmuştur. PAI-1 4G/5G geni mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,31$ ve $p<0,05$) bulunmuştur. Faktör XIII V35L geni mutant grubunun AHİ ve ODİ puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,62$ ve $p<0,05$) bulunmuştur. PAI-1 4G/5G geni mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,32$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamıza katılan hastalar demografik ve polisomnografik özellikler açısından literatürle paralellik gösterdi. Çalışmamızda AHİ ve ODİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen, D Dimer ve %(PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bu durum OSAS ile tromboembolizm arasında anlamlı bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Analiz etmiş olduğumuz CRP ve D Dimer başta REM uyku süresi olmak üzere pek çok durumda proinflatuvar mekanizmalarla etki etmektedir. MTHFR C677T ve PAI-1 4G/5G mutasyonlarının Faktör XIII V35L mutasyonuna oranla uyku parametreleri üzerinde daha etkili olduğu belirlendi. Uyku apnesi değişkenleri ile venöz tromboembolik olaylar arasındaki bağlantının anlaşılabilmesi açısından genom dizileme ve diğer genetik analizlerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Daha çok araştırma ile birlikte hastalığın patogenezinde rol alan temel mekanizmaların aydınlatılması, progresyon, ilişkili hastalıkların etki düzeyi ve semptomatik ayırıcı tanı açısından literatürde gelişme sağlanacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Obstruktif Uyku apnesi, Tromboemboli, REM uykusu, Horlama, Apne-Hipopne indeksi

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome and thromboembolism relationship

Adnan ÇETİN, MD

Speciality Thesis, Department of Family Medicine

Objective: Our aim in this study is to look at Complete Blood Count (CBC), Comprehensive Metabolic Panel (CMP), Arterial Blood Gas, Sedimentation, PT, APTT, C-reactive protein (CRP), Fibrinogen, D-dimer, Thrombophilia panel, Homocysteine, in patients diagnosed with OSA; to show whether OSA has an effect on the tendency to thrombosis with the obtained data and to contribute positively to the planning for the treatment and follow-up of these patients

Method: Sleep tests were performed with a polysomnography device in a sleep laboratory environment at Harran University Faculty of Medicine Chest Diseases Clinic between September 2022 and June 2023 for patients who applied with a preliminary diagnosis of obstructive sleep apnea. The patient's blood was taken simultaneously. Patients diagnosed with OSA were classified into 4 groups, normal, light, moderate, and severe, according to the polysomnography device data. According to the blood results obtained from these groups, the changes in laboratory parameters in terms of thrombo-embolism and the correlation levels of blood between the groups were examined. SPSS 22.0 program was used for statistical analyses, using appropriate statistical analyses, and the p-value < 0.05 as the significance level.

Findings: A total of 91 participants, 34 (37.4%) women, and 57 (62.6%) men, were included in the study. 35.2% of the participants (n=32) had Hypertension (HTN), in 22.0% (n=20) coronary artery disease (CAD), in 26.4% (n=24) diabetes mellitus (DM), in 50.5% (n=46) hyperlipidemia and in 5.5% of (n=5) it has been found that there is a cerebrovascular disease. 63.7% of the participants (n=58) high level of snoring, 6.6% (n=6) moderate snoring, and 28.6% (n=26) on the other hand, it has been found that there is a slight level of snoring. It was found that there were positive significant relationships between AHI and ODI scores and blood CRP ($\rho=0.27$ and $p<0.05$), Fibrinogen ($\rho=0.25$ and $p<0.05$) and % (PT) ($\rho=0.22$ and $p<0.05$) values. It has been found that there is a significant negative relationship between REM sleep duration and Fibrinogen values in the blood ($\rho=-0.23$ and $p<0.05$). There are positive significant differences between the MTHFR C677T gene mutant group ODI scores and blood CRP and D-Dimer values ($\rho=0.37$ and $p<0.05$; $\rho=0.35$ and $p<0.05$). It was found that there were positive significant relationships between ODI scores of the

PAI-1 4G/5G gene mutant group and CRP, Fibrinogen, and % (PT) values in the blood ($\rho=0.34$ and $p<0.05$; $\rho=0.32$ and $p<0.05$; $\rho=0.31$ and $p<0.05$). The MTHFR C677T gene mutant group has a positive and significant relationship between total sleep time and blood CRP values ($\rho=0.35$ and $p<0.05$). It was found that there was a negative significant relationship between the AHI scores of the PAI-1 4G/5G gene mutant group and the INR values in the blood ($\rho=-0.31$ and $p<0.05$). It was found that there was a significant positive relationship between the AHI and ODI scores of the Factor XIII V35L gene mutant group and the Homocysteine values in the blood ($\rho=0.62$ and $p<0.05$). It was found that there was a significant negative relationship between ODI scores and blood INR values of the PAI-1 4G/5G gene mutant group ($\rho=-0.32$ and $p<0.05$).

Results: The patients who participated in our study showed parallels with the literature in terms of demographic and polysomnographic characteristics. In our study, it was found that there are positive significant relationships between AHI and ODI scores and CRP, Fibrinogen, D-dimer, and % (PT) values in the blood. This situation suggests that there is a significant relationship between OSAS and thromboembolism. CRP and D dimer that we have analyzed acts by proinflammatory mechanisms in many situations, especially during REM sleep. It was determined that MTHFR C677T and PAI-1 4G/5G mutations were more effective on sleep parameters compared to Factor XIII V35L mutation. Genome sequencing and other genetic analyses are needed to understand the connection between sleep apnea variables and venous thromboembolic events. It is thought that with more research studies, the literature will improve in terms of elucidation of the basic mechanisms involved in the pathogenesis of the disease, progression, the level of impact of related diseases, and symptomatic differential diagnosis.

Key words: Obstructive Sleep apnea, Thromboembolism, REM sleep, Snoring, Apnea-Hypopnea index

1. GİRİŞ

Uyku solunum bozuklukları arasında en sık görüleni olan obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) uyku boyunca; üst havayolunda tekrarlayan parsiyel ve komplet kollapslarla karakterize bir sendromdur (1). Toplumda %1-5 arasında görülme oranına sahiptir (2).

OUAS'nun beyin ve kalp hastalıkları morbidite ve mortalitesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir (3,4). Kardiyovasküler hastalık gelişimi, negatif toraks içi basınçta büyük dalgalanmalar, aralıklı olarak hipoksi ile hiperkapniyi, sempatik sinir sistemi deşarjı, vasküler endotel hasarı, oksidatif stresi, sistemik inflamasyonu ve metabolik düzensizliği içeren çokyönlü bir süreçtir(5).

Artan fibrinojen seviyeleri, trombosit aktivitesi ve fibrinolitik kapasitede azalma ile tromboz gelişme riskinde artış olduğuna dair kanıtlar vardır (6). Son dönemde uyku apne sendromu ile vasküler tıkanıklık arasında bir ilişki olduğunu düşündüren çalışmaların artmıştır (7). 2002 ile 2014 yılları arasında uyku apne sendromu ve tromboembolizm arasındaki ilişkiyi ortaya koyan yaklaşık 15 adet çalışma yapılmıştır (8).

PSG uyku apne sendromunda halen altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Birçok hastalıkta olduğu gibi uyku apne sendromu için de klinik ve laboratuara dayalı anketler yol gösterici olabilir.

Epworth uyku anketi toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hasta tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın sakin bir gününde uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda hastanın uykuya dalma ihtimali hiç yoksa 0, uykuya dalma düşük ihtimali düşük ise 1, orta ise 2 ve yüksek ihtimalli ise 3 puan alır. 10 puan ve üzeri alan hastanın gündüz aşırı uykulu olduğu kabul edilir (9)

Berlin Anketi ise uyku apne sendromunda toplum taramaları için yol göstericidir. 3 farklı kategoriden ve 10 sorudan oluşmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa uyku apne sendromu riski yüksek kabul edilmektedir (10).

Bu çalışmada amacımız OSAS ön tanılı hastalarda Hemogram, Biyokimya, Kan gazı, Sedimentasyon, PT, APTT, C-reaktif protein (CRP), Fibrinojen, D-dimer, Protein C, Protein S, Trombofil paneli, Homosistein, Total antioksidan (tas-tos), Prokalsitonin bakmak olup; elde edilen

verilerle OSAS'ın trombo-embolizme eğilimde etkisi olup olmadığının gösterilmesi ve bu hastaların tedavi ve takiplerine yönelik planlamalara olumlu yönde katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

Uyku beyin fonksiyonlarından biridir. Uyku terminolojik olarak dış etkenlere fizyolojik yanıtın verilmediği veya minimum seviyede olduğu reversibl durum olarak açıklanmaktadır(11). Uyku düzeninin, sinir sisteminin onarılması ve korunması başta olmak üzere, enerji metabolizması, hücrel mekanizmalar ve bilişsel süreçler üzerinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (12).

Ortalama yaşam süresine sahip olan bir bireyin yaşamının yaklaşık olarak 1/3' ü uyku durumunda geçmektedir (13). Uyku genel olarak iki dönem olarak değerlendirilmektedir. Bunlar hızlı göz hareketlerinin tespit edildiği REM, ve bu hareketlerin gözlenmediği non-REM dönemleridir. Bu döngülerin 4-6 kez tekrarlandığı belirlenmiştir (11,13).

Non-REM dönemi uyku sürecinin yaklaşık olarak % 80' inde görülebilir. Non-REM döneminin evreler halinde incelendiği görülmektedir. Bu evreler, polisomnografide belirlenen dalga süresi, frekansı ve fizyolojik değişimlerin farklılaşması ele alınarak belirlenmiştir (11,13).

Evre-1, uyanıklık evresi ile uyku evresi arasındaki geçiş dönemi olarak tanımlanmıştır. Polisomnogramda izlendiğinde normal bir uyku seyri içerisinde bu evrenin 0.5-7 dakika arasında sürebildiği ölçülmüştür. Aktivite değerinin 3-7 Hertz arasında değiştiği görülür. Dalga formu, genel olarak teta beyin dalgası formundadır ve mikst dalga olarak seyreder. Birey kendisini uyanık hisseder. Fizyolojik olarak meydana gelen değişimler; yavaş ve düzenli solunum, kalp atış oranında düşme, kas tonusunda düşüş ve gözlerde yavaş dönme hareketleridir. Bilişsel düzeyde meydana gelen değişimler arasında dış uyaranlara karşı cevapta azalma, kısa süreli düşünce geçişleri ve kısa rüyalar görülmektedir (11).

Evre-2, yüzeysel evrelerden bir diğeridir. Uykunun yaklaşık olarak yarısı bu evrede geçmektedir. EEG ölçümlerinde uyku iğcikleri ve K komplekslerinin karakteristik olarak görüldüğü belirlenmiştir. Uyku iğcikleri inhibitör etkileri GABA etkili retikülotalamik nöronların aktivasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Frontosantral aktivitenin 12-14 Hz arasında olduğu 2 sn süren sinüzoidal ve bifazik aktiviteler gözlenir. Fizyolojik olarak göz hareketlerinde azalma, kaslarda düşük tonik aktivite ve çok az vücut hareketi meydana gelir. Bilişsel olarak düşünce bütünlüğünün kaybolması söz konusudur (11).

Evre-3, derin uyku evresidir. Dalga formu olarak delta beyin dalgasına geçiş olduğu görülmektedir. Kas tonusunun iyice azaldığı görülmektedir. EEG ölçümlerinde %20-50 arasında delta aktivitesi gözlenir (11,13). Evre-4, en derin uyku sürecidir. Delta aktivitesinin % 50' nin üzerinde izlendiği belirlenmiştir. Uyandırılma sonrasında bireylerde konfüzyona yakın bir durum gözlenebilmektedir (11).

REM uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu evredir. Bu evrede önemli kaslar haricindeki tüm kas sisteminin atoniye girdiği görülmektedir. REM uyku süresi genel olarak 90 dakika sınırındadır. Ancak infantlarda 60 dakika seviyesinde olduğu belirlenmiştir. REM uyku sırasında teta-delta dalga dönüşümleri görmek mümkündür. Bu dalgaların pons bölgesinin aktivasyonu ile meydana geldiği tespit edilmiştir. Beyin yapılarından laterodorsal tegmentum ve pedunkülopontin tegmentum yapılarının da REM uykusunda etkili olduğu görülmektedir. Karakteristik olarak hızlı göz hareketleri ve yüksek beyin aktivitesi, düzensiz solunum ve kalp atış hızında artış görülmektedir. Rüyaların parlak ve canlı olduğu belirlenmiştir. Karakteristik olarak kabul edilen hızlı göz hareketlerinin seviyesinde düşme veya durma gözlenebilir (11).

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

Amerikan Uyku Bozuklukları Tıbbi akademisi tarafından hazırlanan Uluslararası Uyku Bozuklukları Klasifikasyonu 2. Versiyonu tanımlamalar, tanı ve sistemik tedavi yaklaşımları geliştirmek açısından gelinen noktayı ortaya koymaktadır. Kategorizasyon temel olarak 8 ana başlık altında incelenmektedir. Bunlar; insomnia, uykuda solunum bozuklukları, solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler, sirkadyen ritim uyku bozuklukları, parasomni, uyku ile ilişkili hareket bozuklukları, izole semptomlar, normal varyantları ve diğer uyku bozukluklarıdır (13,14,15). Uyku bozuklukları solunum problemleri kendi içerisinde 3 kategoride incelenmektedir. Bunlar santral uyku apnesi, obstrüktif uyku apnesi ve uyku aracılıklı hipoventilasyon ve hipoksik sendromlar olarak ele alınmaktadır (14). Obstrüktif hastalıklar, akciğer hastalıklar, nöromusküler hastalıklar ve üst solunum yolu hastalıkları gibi durumlarda yardımcı kasların inaktivasyonu hipoventilasyon, santral apne sendromu, obstrüktif apne sendromu, biot solunumu ve Cheyne-stokes solunumuna neden olabilmektedir.

Obstrüktif uyku apnesi, uyku esnasında üst solunum yolunda tekrarlayan laringeal kollapsın neden olduğu obstrüktif apneler (solunumun 10 sn tamamen kesilmesi), parsiyal tıkanmalarla (10 sn sürede solunumda %30 oranında azalma) ilişkili olarak (hipopne) ve/veya solunum çabasına bağlı

uyarılmalarla karakterize bir hastalıktır (13,16,17). Yetişkinlerdeki prevalansı, erkeklerde %1-4, kadınlarda %1-2 civarında seyretmektedir (13,16).

Obstrüktif uyku apnesi ile birlikte, kan gazı bozulmaları (oksijen saturasyonunda düşme) ve sempatik aktivite artımı ile solunumun düzenlenmesi gözlenir. Obstrüktif uyku apnesi gözlenen bireylerde bu mekanizmaların etkisi ile kardiyovasküler, metabolik, nörokognitif problemler ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca yapılan araştırmalar ile birlikte arteriyel hipertansiyon, hiperkoagülabilité, azalmış beyin kanlanması, ateroskleroz, kalpte ritim bozukluğu, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, iskemik inme, aksonal periferik nöropati ve diabetes mellitus ile ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur (13,16).

Obstrüktif uyku apnesi hastalarında gözlenen semptomlar arasında, horlama, uykululuk hali, boğulma hissi, uykuyu sürdürmede zorluklar, noktürnal göğüs ağrısı aritmi, noktüri, enürezis, gece terlemesi, ağız kuruluğu, reflü semptomları, öksürük, konsantrasyon bozukluğu, unutkanlık, ruh hali değişkenliği, sabah baş ağrıları, libido azalması, işitme kaybı ve dikkat eksikliği olarak belirlenmiştir (13,16).

2.2.1. Uyku Apnesi Risk faktörleri

Obstrüktif uyku apnesi multifaktöriyel bir hastalık olarak tanımlanmıştır (13). Risk faktörlerinden ilki yaş olarak belirlenmiştir. Yaş genel olarak uyku sürdürülebilirliğini etkilemektedir. Yaş artışı ile birlikte gece uyanma sayısı ve uyanıklık süresinde artış gözleendiği belirlenmiştir. Bu durum aynı zamanda derin uykuya geçiş sürecinde de azalmaya neden olmaktadır. Yetişkin bireylerde yaş faktörü total uyku süresi üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Yetişkinler üzerinde yapılan araştırmalar yaş ilerledikçe başlangıçta yaklaşık 10 saat olan uyku süresinin 8 saate indiğini belirlemiştir. Bu farklılaşma gündüz gerçekleştirilen kısa süreli uyuklamalar için de geçerli bulunmuştur. En bariz farklılığın 60 yaş sonrası bireylerde gözleendiği bildirilmiştir. Yaş ile birlikte uyku kalitesi açısından değerlendirilen hemen her parametrede farklılıklar meydana gelmektedir. Uykuya dalma süresi, etkin uyku dönemi, uyku sürekliliği ve uyku evrelerinde değişimin meydana geldiği parametreler arasında yer almaktadır (18). Çocukluk çağında daha az görülmele birlikte uyku apnesinin 2-6 yaş arasında prevalansında sıklık gözleendiği bildirilmiştir. İlerleyen yaşam sürecinde her 10 yılda bir görülme sıklığında 2 kat artış gözleendiği bildirilmiştir. Yaşlılık döneminde görülme sıklığı artarak devam etmektedir. Ancak yaşlı bireylerde uyku apnesinin şiddetinde azalma gözlenmektedir (13).

Obstrüktif uyku apnesi erkeklerde daha sık karşılaşılan bir durumdur. Bunun nedeni olarak erkeklerin havayolundaki yağ dokusu dağılımı ve kranofasiyal yapılanmaların etkili olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda erkeklerden daha az obstrüktif uyku apnesi bozukluğunun tespit edilmesinin temel sebeplerinden biri de kadınların semptomlarının farklılaşması ile ilişkilidir. Erkeklerde horlama olarak gözlenen durum kadınlarda enerji yetersizliği, insomnia, sabah baş ağrısı ve halsizlik gibi semptomlarla kendisini göstermektedir. Menopoz öncesi kadınlarda obstrüktif uyku apnesi görülme insidansının çok daha az olduğu bildirilmiştir. Menopoz ile birlikte kadınlarda gözlenen OUAS sendrom oranının yaklaşık olarak iki kat arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte kadın OUAS hastalarında hastalığın derecesi neredeyse tüm parametreler açısından erkeklerinkinden daha düşük seyretmektedir. Cinsiyet düzeyinde farklılığın bir diğer nedeninin hormonal farklılıklardan ileri geldiği düşünülmektedir. Ayrıca polikistik over sendromu da hormonal düzeyde farklılaşmalara neden olarak OUAS' a neden olabilmektedir. Obezite durumunda ise kadınlarda OUAS gelişiminin erkeklere oranla çok daha yüksek olduğu kaydedilmiştir (13,17,19).

Literatürde yer alan çalışmalar obezite ile obstrüktif apne prevalansı arasında kesin bir ilişkinin varlığını kanıtlamaktadır. Obezite durumunda paraferingeal duvardaki yağ oranlarındaki artışın apne durumunu etkilediği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra obez bireylerde hormonal dengesizlikler ve sirkadiyen ritim bozukluklarının OUAS' a sebep olduğu düşünülmektedir. Obezitenin Obstrüktif uyku apnesi risk faktörü olarak etkili olabilecek bir diğer mekanizma ise dilin yağlanması sonucunda genioglossus kaslarının işlevini yitirmesi olarak açıklanmıştır (13,17,20,21). Obezitenin uyku üzerindeki etkisi genel olarak hem total uyku süresi hem de uyku kalitesi açısından belirgindir. Ghrelin ve Leptin direnci ile birlikte OUAS mekanizmasının devreye girdiği düşünülmektedir (20).

Gebelik durumu Obstrüktif uyku apnesi görülme sıklığının arttığı bir dönem olarak bildirilmiştir (17). Gebeliğin ilerlemesi ile birlikte orofarengeal çapın azalması, nazal mukozada ödem ve hiperemi, progesteron düzeyinde artış ve diğer etiyolojik nedenlerle gebelerde horlama ve Obstrüktif uyku apnesi prevalansında artış görülmektedir. Şu ana dek yapılmış olan büyük çaplı araştırmalarda Obstrüktif uyku apnesi prevalansının erken gebelik durumunda yaklaşık olarak % 3.6 ve geç gebelik durumunda ise yaklaşık olarak % 8 olduğu belirlenmiştir (22). Gebelik sürecinde progesteron seviyesindeki artışın dilatör kaslardaki aktivasyona etki ettiği düşünülmektedir (19).

Obstrüktif uyku apnesi için tanımlanmış olan genetik faktörler iki kategoride incelenebilmektedir. Bunlardan ilki herediter kalıtım yolu ile bireylerde yatkınlık görülmesinden ileri gelmektedir. İkinci kategori ise genetik kökenli hastalıkların sekonder olarak obstrüktif uyku

apnesine neden olabilmesi durumudur. Literatürde yaygın olarak apolipoprotein epsilon 4 (*APOE ε4*), üzerinde durulmaktadır. Bununla birlikte OUAS oluşumuna neden olan hastalıkların da genetik yatkınlığın saptanması açısından etkili olabileceği bildirilmiştir. Yapılan araştırmalarda Fragile X, Trisomi 21 ve Marfan Sendromu tanısı almış olan bireylerde daha sık obstrüktif apne sendromu görüldüğü bildirilmiştir (13,17,23). Ayrıca bu durum risk faktörlerinden köken farklılıklarının da etkisini ortaya koymaktadır. Araştırmalarla birlikte Afro-Amerikan ve Asya kökenli bireylerde ön plana çıkmaktadır (13).

Bireylerdeki anatomik yapılanmanın Obstrüktif uyku apnesine neden olabildiği bilinmektedir. Anatomik morfolojide üst havayolunun genişliğini etkileyebilecek tüm tıbbi durumlar bu kategori altında incelenebilmektedir. Örnek olarak kraniofasiyal anomaliler, nazal septum deviasyonu, retrognati ve mikrognati verilebilir. Kadınlar ve erkeklerdeki anatomik farklılıkların cinsiyet farklılığı bazında OUAS görülme düzeyi ve derecesine etki ettiği belirlenmiştir (13,19,21).

Metabolizma kökenli hastalıklarda üst havayolunun daralmasına neden olabilmektedir. Bu durumun bir sonucu olarak Obstrüktif uyku apnesi gelişme riski artmaktadır. Diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, son evre böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, nörolojik bozukluklar, akromegali ve hipotroidizm Obstrüktif uyku apnesi için risk faktörü olarak etkili olabileceği düşünülen metabolik hastalıklardandır (13,17).

Davranışsal olarak sırt üstü uyumanın dilin üst havayolunun tıkanmasına neden olabileceği ve bu nedenle Obstrüktif uyku apnesi görülmesine neden olabileceği bildirilmiştir (13,17).

Davranışsal açıdan ele alınabilecek bir diğer durum bağımlılık olarak bildirilmiştir. Alkol bağımlılığının farinks dilatör kaslarında fizyolojik bozulmalara yol açarak Obstrüktif uyku apnesi prognozunda artışa neden olduğu belirlenmiştir. Alkol alımına bağlı olarak ilk bir saat içerisindeki Obstrüktif uyku apnesi derecesi çok daha yüksektir. Sigara bağımlılığının Obstrüktif uyku apnesi için risk faktörü olarak değerlendirilip değerlendirilmemesi için yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara ulaşıldığı görülmektedir (13). Son olarak bazı ilaçların Obstrüktif uyku apnesinin görülme riskini artırma potansiyeli olduğu belirlenmiştir (17).

2.2.2. Uyku Apnesi Patofizyolojisi

Obstrüktif uyku apnesinin patofizyolojisinin temeli çeşitli faktörler aracılığı ile üst havayolunun daralmasıdır. Kapanma oranının %90'ın üstüne çıkması ile obstrüktif uyku apnesini

tanımlamak mümkündür. Uyku sırasında faringeal koruyucu refleks eksilme ve nöromusküler kompensasyonda azalma gerçekleşir. Bunun sonucunda faringeal kollapsibilitede artış görülmektedir. Bu patofizyolojinin bir sonucu ortaya horlama semptomu çıkmaktadır. Apne sırasında meydana gelen desatürasyon ve aralıklı hipoksi hipoapnelerin patofizyolojik olarak meydana gelmesine neden olur (17).

Uyanıklık süresince ventilasyon sayısı karbondioksit ve oksijenin transportunun sağlanması için kullanılmaktadır. Uyku sürecinde ise metabolik homeostazı ve karbondioksit düzeyini destekleyecek sabit düzeyde ventilasyon sayısına ihtiyaç duyulmaktadır. Obstrüksiyon temel bazı faktörlere dayalı olarak gelişmektedir. Bu faktörler, üst havayolunun anatomisi, inspirasyon esnasında oluşan negatif basınç ve farengeal kasların tonusu olarak tanımlanmıştır (13),

Uykunun başlaması ile birlikte üst havayolu kompliyansı, lüman çapının azaldığı ve havayolu direncinin anlamlı derecede arttığı görülmektedir. Ventilasyon sayısı Non-REM'de %6-16 ve REM'de %25 azalır. Azalmış ventilasyon ve artmış hava yolu direnci parsiyel O₂ ve CO₂ oranlarında değişime neden olur (PaCO₂'de, 2-4 mmHg artış, PaO₂'de 3-9 mmHg azalma).

Üst havayolunu oluşturan yapılar, nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks' tir. Bu yapılar kemik ve kıkırdak desteği almazlar ve bu nedenle uyku durumunda kolaylıkla kapanabilmektedir. Bunun yanı sıra anatomik yapılarda fizyolojik süreci etkileyecek bir patoloji varlığında kollaps sonucu apne gelişimi gözlemlenmek mümkündür. Ayrıca burun ucu ve ağız içinden trakeaya kadar uzanan üst havayolunu daraltan patolojik durumların (tonsiller hipertrofi, büyük uvula, dil kökünde hipertrofi, farengeal mukozada darlık oluşturan plikalar) negatif basınca katkı sağladığı görülmektedir. Sonuç olarak obstrüktif uyku apnesi gelişmektedir (14).

Bunun yanı sıra uyku durumunda negatif basınç refleksinde dereceli bir azalma gözlenir. Üst hava yollarında negatif intralumar basınçta artış görülmektedir. İspirasyon havasının üst solunum yolundaki artışı emme kuvvetinin ve havayolu cidarında negatif basınç artışına neden olmaktadır. Bu etkilerin güçlenmesi ile birlikte havayolunun kollabe olduğu ve apne gelişimi görülmektedir (13).

Farengeal kas tonusu direnci inspriasyon sırasında meydana gelen emme kuvveti ve negatif basınca karşı direnç oluşturması açısından önemlidir. Çökmeyi engelleyen lümen içi negatif basınç ve çevre dokuların uyaran sistemlerindeki azalma sonucunda larengeal kas tonusunda total azalma gerçekleşir ve hava yolunda çökme riski artar. Çökmenin engellenmesinde fizyolojik rol üstlenen

hava yolu dilatör kaslarının (genioglossus ve tensör palatini) REM fazında inhibisyonu söz konusudur (13).

2.2.3. Klinik Belirtiler ve Tanı

Obstrüktif uyku apne sendromundan şüphe edilen hastalarda öncelikli olarak yapılması gereken klinik muayene bulgularının elde edilmesidir. Bu bulgular karakteristik semptomların saptanması aracılığı ile tanıyı kolaylaştırmaktadır. Horlama ve tanıklı apne (%70-90), Obstrüktif uyku apnesi spesifik semptomlar olarak tanımlanmıştır. Horlama üst hava yolunda azalma, ve artan direnç nedeni ile yumuşak damak, uvula ve farinks duvarlarında meydana gelen titreşim sonucunda oluşmaktadır. Tanıklı apne ise apneik durumun başkası tarafından fark edilmesidir. Tanıda belirlenecek olan diğer semptomlar katkı sağlayıcı nitelikte kabul edilmektedir. Hastanın belirtmiş olduğu boğulma veya nefes nefese kalma hissi gibi bilgiler tanının konulması açısından avantaj sağlamaktadır. Benzer şiddette etkili olan diğer semptomlar ise gündüz uykululuk hali ve uykuya dalma olarak ifade edilmiştir (13,17).

Hastada gündüz uykululuk derecesinin belirlenmesi için sekiz sorudan oluşan Epworth uykululuk skalası uygulanabilir. Skala gün içerisinde belirli durumlarda uykuya dalma olasılığının belirlenmesi amacı ile oluşturulmuştur ve subjektif değerlendirmeye dayanmaktadır. Bu skala her bir sorunun 0-3 arasında skorlandığı ve toplamalarının 10 puan ve üzeri olduğu durumların pozitif kabul edildiği bir anket uygulamasıdır (13,17,21).

Muayene esnasında semptomların yanısıra obstrüksiyona neden olabilecek veya Obstrüktif uyku apnesine bağlı olarak gelişebilecek tıbbi durumların incelenmesi gerekmektedir. Net bir değerlendirme yapılabilmesi için nöroloji, göğüs hastalıkları, kulak-burunboğaz, kardiyojoloji, endokrinoloji, psikiyatri ve diş hekimliği alanlarından uzmanların katkı sağlayacağı multidisipliner bir yaklaşım sergilenmesi önemlidir. Hastanın obezite, hipertansiyon ve retrognati gibi kraniyofasiyal anomali durumu irdelenmelidir. Obstrüktif uyku apnesi tüm üst solunum yolu morfolojisini kapsayan bir hastalık olması nedeni ile tüm kulak burun boğaz muayenesi gerektirmektedir. Değerlendirme sırasında septal deviasyon, alt konka hipertrofileri, nazal polip, sinüzit, nazofarenks de adenoid doku varlığı, retropalatal bölge açıklığı, retrolingual bölge açıklığı ve larenks patolojileri dikkate alınmalıdır. Klinikte müller manevrası aracılığı ile obstrüksiyon yeri tespit edilebilir (13,21).

Obstrüktif uyku apnesi kesin tanısı polisomnografi (PSG) aracılığı ile konulmaktadır. PSG Obstrüktif uyku apnesi varlığının saptanması ve prognozunun belirlenmesi açısından altın standart

olarak kabul edilmektedir. PSG ile birlikte elektroensefalogram (EEG), submental elektromyogram (EMG), elektrookulogram (EOG), respiratuvar hava akımı, oksijen saturasyonu, elektrokardiyogram (EKG), kalp hızı, trokoabdominal hareketler ve vücut pozisyonu değerlendirilebilir (13,17,21). EEG, EMG ve EOG uyku evreleri ile ilgili verilerin elde edilmesi amacı ile kullanılmaktadır(24). Skorlanan parametrelerden biri de 1 saat içerisinde meydana gelen apne ve hipopne sayısıdır. Apne hipopne indeksi (AHİ) olarak adlandırılan bu parametre Obstrüktif uyku apnesi düzeyini sınıflama amacı ile kullanılmaktadır (Tablo 1) (21,24).

Tablo-1: AHİ değerlerine bağlı Obstrüktif uyku sınıflanması

AHİ<5	Basit horlama
5≤AHİ<15	Hafif OUAS
15≤AHİ<30	Orta Düzeyde OUAS
AHİ≥30	Ağır OUAS

PSG' den elde edilen verilere bağlı olarak Obstrüktif uyku apne sendromu tanı kriterleri göz önünde bulundurulur ve tanı konulmasına karar verilir. Polisomnografide elde edilen veriler skorlanarak Obstrüktif uyku apnesi tanısı konulur. Bunun için iki farklı yaklaşım izlenmektedir (Tablo-2) (13,17).

Tablo-2: Obstrüktif uyku apne tanı kriterleri

En az birinin görülmesi durumunda Obstrüktif uyku apne tanısı konulan semptom veya klinik bulgular	AHİ>5 Gündüz aşırı uyku durumu Kaliteli olmayan uyku Yorgunluk ve uykusuzluk Tanıklı sürekli horlama ve/veya apne Yüksek tansiyon Duygudurum bozukluğu Bilişsel işlev bozukluğu Koroner arter hastalığı İnme Konjestif kalp yetmezliği Atriyal fibrilasyon Tip 2 diabetes mellitus
	AHİ≥15
Obstrüktif uyku apne tanısı için tek başına yeterli olan durumlar	

2.2.4. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Polisomnografi uyku apnesi için optimize edilmiş bir testtir. Ancak dezavantajlarının olması alternatif tanı yöntemlerinin kullanımını gerektirmektedir. Bu dezavantajlar uyku laboratuvarı gereksinimi, zaman alıcı olması, pahalı olması ve uzman ekip gerektirmesidir. Bu nedenle yardımcı tanı yöntemlerinin kullanımı önem kazanmaktadır. Diğer tanı yöntemlerinden ise akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, nazofarenjogolarenjoscopi, kan tetkikleri, idrar tetkikleri, solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları incelemesini yapmak mümkündür (13).

2.2.4.1. Kan Tetkikleri

Kan tetkikleri OUAS'a neden olabilecek hastalıkların belirlenmesi amacı ile kullanılmaktadır. Hipotiroidi ve akromegali öncelikli olarak kan testleri aracılığı ile ekarte edilmesi gereken hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu hastalıkların yanı sıra tip 2 diyabet ve polisitemi de laboratuvar testleri aracılığı ile saptanabilmektedir. Ayrıca OUAS' lu hastalarda atrial natriüretik peptid (ANP) salınımında artış görüldüğü belirlenmiştir. ANP ile birlikte Na atılımında da artış kan testleri ile tespit edilebilmektedir. Aynı zamanda ANP renin anjiyotensin-aldosteron sistemini suprese etmekle görevlidir. Sonuç olarak renin ve aldosteron düzeylerindeki düşüş kan testleri aracılığı ile saptanabilir (25).

2.2.4.2. İdrar Tetkikleri

OUAS' lı hastalarda idrar tetkikleri hem tanı hem de tedavi etkinliğinin takibi amacı ile kullanılabilir. Hastalarda erken dönem renal fonksiyon bozukluklarının görülmesi sonucunda proteinüri saptamak mümkündür. ANP aracılıklı Na atılımının saptanması tanı amacı ile kullanılan bir diğer durumdur. Tedavinin seyrinin takip edilebilmesi için noktürnal hipoksi varlığında ürik asit artışının tedavi ile birlikte normale dönmesi beklenmektedir (25).

2.2.4.3. Akciğer Grafisi

Akciğer grafisi özellikle OUAS'a eşlik eden akciğer hastalıklarının belirlenerek hastalık düzeyinin anlaşılması amacı ile kullanılmaktadır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), interstisyel akciğer hastalığı ve komplikasyon olarak meydana gelen Kor pulmonale bunlardan bazılarıdır (25).

2.2.4.4. Solunum fonksiyon Testleri (SFT)

Obstrüktif uyku apnesi şüphesi bulunan hastalarda solunum fonksiyon testleri normal olabilmektedir. Bu hastaların bir bölümünde restriktif paternin de izlenebileceği bildirilmiştir. Uyku esnasında akciğer hastalığı olan bireylerde fonksiyonel rezidüel kapasitenin azaldığı belirlenmiştir. Ekstratorasik fonksiyonel problemler de ise fonksiyonel rezidüel kapasite sağlıklı bireylerle aynı kalırken vital kapasitede azalma meydana geldiği belirlenmiştir. Bu nedenle FEV/FVC oranının birin üstünde seyrettiği durumlar OUAS hastaları için belirleyici olabilmektedir. Bunun yanısıra yumuşak doku titreşimlerine bağlı olarak kaydedilen testere dışı paterninin gözleendiği durumlarda da OUAS' tan bahsetmek mümkündür. Ancak testere dışı paterninin bazı nörolojik hastalıklarda da gözleendiğinin saptanmış olması SFT testinin OUAS spesifik olmadığını ortaya koymaktadır (25).

2.2.4.5. Arteriyel Kan Gazları (AKG)

Obstrüktif uyku apnesi hastalarında arteriyel kan gazı gündüz normal seyretmektedir. Ancak supin pozisyonunda minimum 20 dakika yatırılması ile birlikte hastalıkla ilişkili değişimler gözlelemek mümkündür. Bu değişim testere dışı paterninde derinleşme olduğu belirlenmiştir. Solunum fonksiyon testi overlap sendromu, obezite hipoventilasyon sendromu, KOAH ve nöromusküler hastalıkların OUAS açısından değerlendirilmesi için önem taşımaktadır (25).

2.2.4.6. Arteriyel Kan Basıncı (AKB)

Obstrüktif uyku apnesi hastalarının yarısına yakını sistemik hipertansiyon belirtileri göstermektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarla sıklıkla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni sık tekrarlanan apneik epizodlardır. Apne oksijen desatürasyonuna neden olarak kan basıncında artışa neden olur. Bu süreçte kan basıncının 200/120 mm Hg' yi aşabildiği görülmektedir. Apneik epizodun sonunda basıncın normale döndüğü gözlenir. OUAS hastalarında arteriyel kan basıncı çok kısa süreler, kısa sürelerde, günlük olarak ve her muayenede ölçülebilir. Çok kısa süreler atımlar arası kan basıncının hesaplanması olarak ifade edilmektedir. Kısa sürede ölçüm ise 24 saatlik hesaplama olarak bilinmektedir. 24 saatlik ölçümlerde gün içerisinde geceye geçişte derinleşmeme probleminin ortaya çıktığı ve kardiyovasküler hastalıklara bu yolla neden olabildiği ortaya konulmuştur. Hipertansiyon ile OUAS arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır. Buna rağmen OUAS tedavisi alan hastalarda hipertansiyon probleminin de ortadan kalktığı görülmektedir. Ancak kan basıncındaki varyasyonlar ve patern farklılıkları net bir sonuç alınmasına engeldir (25,26).

2.2.4.7. Elektrokardiyografi (EKG)

OUAS hastalarında tanı konulabilmesi amacı ile kullanılabilir daha ekonomik bir yöntem olarak EKG sıkça çalışılmaktadır. OUAS hastalarında taşikardi ve bradikardi görülmesi mümkündür. Bu hastalarda apne epizodları sırasında orta dereceli bradikardi ve epizod bitiminde meydana gelen taşikardi görülmektedir. EKG R dalga amplitüdü ve QRS aralığının incelenmesi ile birlikte bu epizodların tespit edilebileceği belirlenmiştir. Ancak bu alternatif yöntemin kullanımı varyasyonları fazlalığı nedeni ile kısıtlılığa sahiptir. Farklı seviyelerde gözlenebilen ritim bozukluklarının ani ölümlere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle OUAS' lı hastalarda EKG takibi önem taşımaktadır (25,27).

2.2.4.8. Ekokardiyografi (EKO)

OUAS hastalarında sağ kalp yetmezliği, siyanoz, kor pulmonale saptanması mümkündür. Hastaların kliniğine bağlı olarak ortaya çıkabilecek bu problemlerin saptanması hastanın tedavi sürecine katkıda bulunacağından saptanması gerekmektedir (25). Ekokardiyografi ile birlikte OUAS hastalarının kardiyovasküler pek çok parametrenin saptanabileceği bildirilmiştir. Bu parametreler genel olarak, lineer ölçümler, ventriküler akış analizleri, valvular akış ölçümleri, hesaplanan pulmoner hemodinamik parametreler olarak incelenebilir. Yapılan analizler ile birlikte parametrelerin OUAS varlığı ve derecesine bağlı olarak farklı şekillerde değişim gösterdiği belirlenmiştir (28).

2.2.4.9. Gündüz Aşırı Uyku Halinin Değerlendirilmesi

Gündüz aşırı uykululuk hali genel popülasyonun %18' ine etki etmektedir. Depresyon, yaş ve obezite ile birlikte yeterli uyku alınamamasının da uykululuk hali üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. OUAS hastalarında belirgin bir semptom olarak belirlenmiş olan gündüz uykululuk halinin psikolojik problemler, gündüz fonksiyonel yetersizlik, yaşam kalitesinde bozulma ve bilişsel sorunlara yol açabildiği bildirilmiştir. Problemin daha çok uyku süresince devamlı pozitif hava yolu basıncında (CPAP) meydana gelen değişimlerden kaynaklandığı belirlenmiştir (29). Gündüz aşırı uykululuk hali iş kazaları ve trafik kazalarına sebep olması nedeni ile önem taşımaktadır. Gündüz aşırı uyku hali uygun olmayan durumlarda gelişen uykululuk durumunu ifade etmektedir ve bireyin gündüz yaptığı işi etkilemektedir. OUAS hastalarında apneik epizod sıklığına bağlı olarak gözlenen uykululuk halinin değişebildiği saptanmıştır. Uykululuk hali için belirlenmiş olan herhangi bir semptom ya da belirteç bulunmamaktadır. Bireyin beyanına dayalı olarak ortaya çıkan tabloda halsizlik, yorgunluk ve bitkinlik gibi durumların irdelenmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak çoğu

durumda bireylerin beyanında enerji düşüklüğü yer almaz. Düşük seviyede OUAS hastası olan bireyler için spesifik değildir. Ancak ileri düzeyde OUAS hastalarında karakterizedir. OUAS hastalarının yaklaşık olarak 1/3' ünde gündüz aşırı uykuluk hali saptanabilmektedir (25,30).

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Laboratuvar Parametreleri

OUAS hastalarının epidemiyolojik etkenleri ve komorbiditeleri pek çok laboratuvar parametresinin olası belirteç olarak değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ancak literatürde yer alan araştırmalar arasında polisomnografi analizine alternatif olabilecek herhangi bir parametre yer almamaktadır. Ersoy ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırma ile birlikte OUAS' ın erkeklerde genellikle obezite ile birlikte geliştiği belirlenmiştir. Yapılan araştırmada OUAS ile birlikte bozulan kan parametreleri arasında kan şekeri, ürik asit, fibrinojen ve homosistein parametrelerinde hastalığın derecesine bağlı olarak artan düzeyde değişimler gözlenebildiği belirtilmiştir.

OUAS hastalarında uyku sırasında meydana gelen desatürasyon ve reoksinjenizasyon döngülerinin sitokin salınımı ve dolaylı olarak eritrosit dağılımı ile birlikte hematolojik değerlere etki ettiği düşünülmektedir. Bunun bir sonucu olarak OUAS hastalarının kan parametrelerinde RDW, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı ve benzeri parametrelerde değişiklik gözlenebileceği bildirilmiştir. Bu değişimin derecesi ve hangilerinde değişimin meydana geldiğinin hastalığın derecesi ile ilişkili olarak varyasyonlar sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca hematolojik parametrelerin inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar açısından bir uyarıcı olarak tanımlanabileceği düşünülmektedir (31). WBC, nötrofil, lenfosit, trombosit, MPV, PDV, hematokrit ve RDW değerlerinin inflamasyonun bir göstergesi olarak OUAS hastalarında artış sergileyebildiği düşünülmektedir. Nötrofillerin lenfosit değerlerinin düzenleyicisi olarak artış gösterebildiği, MPV ve PDV' nin trombosit aktivasyonuna bağlı olarak artış sergilediği, hematokrit ve RDW' nin ise hipoksiye yanıt olarak artışa geçtiği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur (32,33).

Trombin aktivasyonunun OUAS hastalığının derecesine bağlı olarak artış sergilediğine dair pek çok kanıt bulunmuştur. OUAS hastalarında AHİ derecesi ile ilişkili olduğu görülmektedir. Özellikle pıhtılaşma zamanında anlamlı derecede uzama olduğu görülmektedir. Belirlenmiş olan AHİ düzeyi ile özellikle protrombin zamanı (PT) açısından korelasyon olduğu bilinmektedir. Ancak aPTT ve INR açısından benzer bir sonuç bulunamamaktadır. PT ve INR değerleri ile oksijen saturasyonu arasında korelasyon olduğu ortaya konulmuştur. Kanama süresi ile aPTT ve oksijen desatürasyonu arasında ise net bir bağlantı kurulamadığı ifade edilmektedir (34).

Çocuk OUAS hastalarında da benzer sonuçlar ortaya konduğu görülmektedir. Barceló ve arkadaşlarının (35) çocuklar üzerinde yürütmüş oldukları çalışmada ise protrombin zamanının parsiyal oksijen düzeyi ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. INR ve aPTT düzeylerinde ise anlamlı bir değişim görülmediği belirlenmiştir.

2.4. OUAS ve Kardiyovasküler Sistem İlişkisi

Uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, uyanma reaksiyonları sonucu sempatik sinir sistemi deşarjı oluşumuna sebep olarak uyku bozukluklarıyla beraber kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır (36,37).

Uyku esnasında apneik epizodlar ile ortaya çıkan hipoksemi, katekolamin deşarjı, hiperkarbi, disritmiler ve taşikardi, miyokardiyal oksijen ihtiyacında artış gibi mekanizmalar ile OUAS'lı hastaların kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduğu birçok merkezce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (36). Kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde etkili olduğu belirlenmiş olan pek çok yolak olduğu bilinmektedir. OUAS' a bağlı olarak meydana gelen klinik belirtilerden deoksijenasyon-reoksijenasyon evreleri ve hiperkapni, solunum çabasında artış, negatif intratorasik kuvvetler ve uyanmaların sempatik sistem uyarılarını da devreye sokarak kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıkların etiyolojisinde bireysel, biyokimyasal ve fizyolojik etkenlerin etkili olabileceği tespit edilmiştir (38).

OUAS görülen hastalarda belirlenen hipoksi, otonom sistem aktivasyonu, sistemik inflamasyon, oksidatif stres, endotel disfonksiyonu ve insülin direncinin kardiyovasküler hastalık etiyolojisine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir (39,40). CPAP tedavisinin genel olarak OUAS düzeyinin indirilmesinde başarılı olduğu halde OUAS aracılıklı kardiyovasküler sorunların ortadan kaldırılmasına katkıda bulunmadığı belirlenmiştir. Bunun nedeni olarak OUAS hastalığının farklı mekanizmaları tetikleme olduğu bildirilmiştir (40)

2.4.1. OUAS homosistein düzeyi ve Kardiyovasküler Sistem

OUAS, kimyasal parametrelerle birlikte yüksek homosistein düzeyiyle de ilişkilidir. Bu aracılık ile birlikte vasküler hasar ve OUAS arasında dolaylı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (41).Homosistein, ilk olarak 1932 yılında Butz ve du Vigneaud tarafından bulunmuştur. Yapılan araştırmalar sonucunda 1962 yılında Carson ve Neil tarafından mental retardasyon tanısı almış olan

çocukların idrarında homosistein seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu durum literatürde hipersistinüri olarak adlandırılmaktadır. 1969 yılında ise McCully tarafından metionin ve ateroskleroz hastalığının bağlantılı olduğu ortaya konmuştur(42). Homosisteinin belirlenmiş olan bu hastalıklar üzerindeki etkisinin miktarında meydana gelen artışın etkili olduğu ortaya konmuştur. Bu artış, endotelial hasar, düz kas poliferasyonu ve antikoagulan inhibisyonuna neden olarak kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü oluşturduğu gözlemlenmektedir (43).

Laboratuvar analizlerinde homosistein düzeylerinin yaklaşık olarak sağlıklı bir insanda 5-10 µmol/L civarında olduğu düşünülmektedir. Homosistein düzeyinin 15 µmol/L üzerindeki değerler patolojik kabul edilmekte ve hiperhomosisteinemi olarak adlandırılmaktadır. Hiperhomosisteinemi durumunda arteriyal ve venöz trombozis, inme, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetmezlik açısından risk oluşturmaktadır. Hiperhomosisteinemi endotel hücreleri üzerinde doğrudan etkileri olduğu gibi dolaylı mekanizmalar aracılığı ile de hasar verebildiği tespit edilmiştir. Bunun nedeni endotelial hücreler ve nötrofiller arasında bağlantı sağlaması ile ilişkilendirilmiştir. Bu fonksiyonunun bir sonucu olarak homosisteinin trombosit oluşumunu etkileyen mekanizmalarının aynı zamanda endotel yapısına etki ettiği görülmektedir (42).

2.4.2. OUAS biyokimyasal parametreler ve Kardiyovasküler Sistem

OUAS hastalarında farengial boşluğun tıkanması durumundaki artışı hipoksi ve reoksenijasyon döngülerinde artışa sebep olmaktadır. Bu döngünün bir sonucu olarak proinflatuvar sitokinlerin salınımında artış olduğu belirlenmiştir. Sitokinlerden bir bölümünün aterosklerozis mekanizmasının aktive olmasında başlatıcı rol üstlendiği ve aterosklerozun ilerlemesine katkıda bulunduğu görülmektedir. Çalışmalarla birlikte ortaya konmuş olan İnterlökin-6 (IL-6), C reaktif protein (CRP), Tümör Necrosis Factor- α (TNF- α) kardiyovasküler mekanizmaya etki eden temel bileşenler olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte hiperkoagülasyon mekanizmalarının OUAS hastalarında kronik arter hastalıklarının gelişiminde rol aldıkları görülmektedir. Bu durumda mean platelet hacmi (MPV), kırmızı kan hücreleri oranı (RDW), nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve platelet-lenfosit oranı (PLR) değerlendirilmesi gereken parametreler olarak belirlenmiştir (44).

OUAS, yüksek dansiteli lipoproteinlerde, yüksek C-reaktif protein (CRP), lökosit adezyon faktörlerinde ve glukoz intoleransında artış gibi pek çok vasküler risk faktörü ile ilişkilidir. Bu mekanizmalar aracılığı ile OUAS ve vasküler morbidite arasında bir bağlantı bulunduğu kabul edilmektedir (41).

CRP, sistemik inflamasyonun bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bazal CRP düzeyinin 3 mg/L' den daha yüksek olduğu belirlenen hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından risk altında oldukları belirlenmiştir. Ancak CRP düzeyi multifaktöriyel olarak hızla artış gösterebilmektedir. Bu durum CRP' nin etki derecesinin net olarak tespit edilmesine engel olmaktadır (45).

Yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) endotel hücrelerin düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)' nin zararlı etkilerinin bertaraf edilebilmesi ve LDL oksidasyonunun engellenebilmesi gibi önemli görevlerde rol almaktadır (39).

HDL'nin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisinin anlaşılabilmesi için PON1, Apolipoprotein A-1 (APOA1) ve Apolipoprotein E (APOE) gibi metabolitlerin analiz edilmesi de bir başka yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır (45,46). PON1' in dolaşımında HDL üzerinde taşındığı ve obezite şeker hastalığı, hipertansiyon gibi parametrelerin PON1 ile ilişkili olduğuna vurgu yapan çalışmalar bulunmaktadır (46). APOA1 HDL' nin en büyük yapısal proteindir ve HDL seviyesindeki artışı gösterir. APOE'nin farklı izoformları bulunmaktadır ve farklı formlar LDL seviyeleri açısından farklılıklar arz ettiği belirlenmiştir (45).

5-Lipooksijenaz (5-LO), araşidonik asitten (AA) proinflamatuvar lökotrienlerin üretilmesinden sorumlu bir enzim olarak bilinmektedir. 5-LO ateroskleroza yol açarak inflamasyonu arttırabilir. Bununla birlikte miyokard infarktüs açısından da risk teşkil ettiği belirlenmiştir (45).

2.4.3. OUAS Koagülasyon Parametreleri ve Kardiyovasküler Sistem

OUAS hastalarında yaygın olarak lokal ve sistemik inflamasyon bulgusuna rastlanmaktadır. Karaciğerden sentezlenen fibrinojen inflamasyon ile birlikte çok daha fazla sentezlenmekte ve koagülasyon sürecinde rol almaktadır. Artan bu fibrinojen değerlerinin trombus formasyonu ve dolaylı olarak koroner arter hastalığının meydana gelmesindeki mekanizmalardan biri olduğu bilinmektedir. Trombusa ek olarak aterogenezis gelişiminin bir belirteci olduğu kabul edilmektedir. Literatürde yer alan veriler fibrinojen düzeyindeki 100 mg / dl'lik uzun süreli artış ile birlikte kardiyovasküler hastalık meydana gelme oranını iki kat arttırdığını ortaya koymuştur. Fibrinojen düzey artışı ile kardiyovasküler mortalitenin de ilişkili olduğu yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen veriler arasında yer almaktadır (41).

OUAS' ın özellikle Virchow üçlüsü mekanizmasını aktive ederek kardiyovasküler sistem üzerinde dejeneratif etki gösterdiği bilinmektedir. Gerçekleştirilen bir hayvan çalışması ile birlikte 4 hastalık hipoksik düzeydeki yükselmelerin fibrinojen, Pıhtılaşma Faktörü XIII, Von Willebrand faktöründe (VWF) artış görüldüğü belirlenmiştir. Aynı zamanda OUAS süresince aralıklı hipoksik epizodların kandaki koagulan-antikoagulan mekanizmasının işleyişine de etki ettiği görülmektedir. Belirlenmiş olan OUAS hastaları kardiyovasküler koagülasyon parametrelerinden Hiposi-indükleyici faktör-1 (HIF-1), Tanskripsyon faktörü Kappa B (TN- κ B) hepatik olarak üretilen proteinler arasında yer almaktadır. Bu iki maddenin prokoagulan, doku faktörü (TF) ve Faktör XIII ekspresyonunu arttırmaktadır (47).

OUAS hastalarının kardiyovasküler sistem üzerinde etkili olan koagülasyon düzeyinin değerlendirilebileceği klinik parametreler ise Protrombin zamanı (Protrombin time: PT) ve Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (activated partial thromboplastin time: aPTT)' dir. PT ekstrinsik yolakların kontrol edilmesini sağlarken aPTT ise intrinsik yolakların fizyolojik durumlarının değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. OUAS hastalarında özellikle aPTT değeri sabitken PT değerinin düşerek ekstrinsik koagülasyon yolağının aktive olduğu görülmektedir (47).

2.4.4. OUAS ve Oksidatif stres

OUAS'lı hastalarda tekrarlayan apne-hipopne epizodları ve kan oksijen saturasyonunun azalması, iskemi/reperfüzyon hasarına benzer bir şekilde hücre metabolizmasında değişime neden olmaktadır. Tekrarlayan apne-hipopne epizodları hipoksemiye neden olur. Hipoksemi oksijen türevlerinin azalmasına ve oksidatif stres türevlerinde artışa neden olmaktadır. Bu maddeler nükleik asit, lipid ve proteinleri ile reaksiyonu sonucu hücre hasarının meydana gelmesine aracılık etmektedir. Bu mekanizmanın bir sonucu olarak hücresel yapıların bir bölümünün kaybı söz konusudur. Hücresel olarak meydana gelen bu yıkım süreçlerinin sistemik arteriyel hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite aterosklerozun meydana gelmesine katkıda bulunmaktadır. OUAS'lı hastalarda oksidatif stres mortalite ve morbidite oranlarının gelişimine en büyük katkıyı sağlayan mekanizmadır (48).

OUAS hastalarında oksidatif stresin etkinliğinin pek çok farklı parametre ile değerlendirilebileceği ifade edilmiştir. Oksidatif stresin en çok bağlantılı olduğu belirtecin reaktif oksijen düzeyi (ROS) olduğu bilinmektedir. OUAS hastalarında endotelial disfonksiyonun ROS aracılığı ile meydana gelebileceği belirlenmiştir. Bu hastalarda ROS düzeyinin artışının ise aralıklı hipoksik epizodlar ve bunların ekspresyonunu tetiklediği HIF-1 olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca literatürde yer alan çalışmalarla birlikte yüksek hassasiyetli CRP, gebelik bağımlı plazma proteini-A

(PAPP-A), süperoksid dismutaz aktivasyonu (SOD), hücre dışı DNA fragmentleri, 8-hidroksi-2-deoksiganosin (8-OHdG), gelişmiş oksidasyon protein ürünleri (AOPP), lipid peroksidasyon ürünleri, glutatyon son ürünleri (AGE) ve Tiyoradoksin (Trx) olarak bildirilmiştir (49).

2.5. OUAS ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Obstrüktif uyku apnesinin özellikle, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi ve koroner arter hastalığı olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların meydana gelme olasılığını arttıran bir risk faktörü olarak görülmektedir (39).

Yeni tanı konmuş OUAS hastalarının %18'inde sol atriyal genişleme olduğu bildirilmiştir. Atriyal genişlemenin, apne-hipopne indeksi (AHI) <15 olan hastalara (%31) kıyasla orta-şiddetli OUAS hastası olduğu tespit edilen bireylerde (%52.1) daha yaygın olarak görülmektedir. Çalışmalar, sol atriyum çapının şiddetli OUAS'lı hastalarda hafif düzeyde uyku apnesi olanlara kıyasla daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, sol atriyal hacmin (LAVI) ve sol atriyal alanın (LAA) OUAS şiddeti ile paralel olarak artış gösterdiğini ifade eden verilere rastlamak mümkündür. Sol ventrikül arka duvar (LVPW) kalınlığı, interventriküler septum (IVS) kalınlığı ve sol ventrikül kütleindeki (LVM) artış ile OUAS arasında diyabet ve obezite gibi komorbiditelerden bağımsız olarak da bir ilişki bulunmaktadır. OUAS şiddetindeki artış ile ventrikül hipertrofisindeki artış arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Ayrıca yapılan yayınlarla birlikte her hipoksi epizodu ile birlikte sol ventrikül ard yükünü artırarak diyastolik fonksiyonunu etkilediğini ve 3 ay sonrasında sistolik disfonksiyonunun geliştiği gösterilmiştir. Bu disfonksiyonun görülme sıklığının OUAS prognozuna ve komorbiditelere de bağlı olduğu bildirilmiştir. AHI' de gözlenen artış mitral E dalgasında azalma ve mitral A dalgasında artışla ortaya konabilmektedir. E/A oranı açısından literatürde yer alan veriler tartışmalıdır. Bunun yanı sıra AHI' de gözlenen artışın E dalgası yavaşlama süresi (E-DecT) ile de değerlendirilebileceği bildirilmiştir. Benzer bir paternin sol ventrikül izovolümik gevşeme süresi (IVRT) ile ilgili olarak da rapor edildiği gözlenmektedir. Son olarak sol ventrikül Tei indeksinin (LV-MPI) OUAS derecesinin artışına bağlı olarak artış gösterdiği ortaya konmuştur (50).

Sağ ventrikül disfonksiyonunun OUAS hastalarında yaygın görüldüğü belirlenmiştir. Sağ atriyal hacim indeksi (RAVI) hem kontrol hastaları verilerine hem de hafif düzeyde OUAS hastaları verilerine kıyasla çok daha yüksek kaydedilmiştir. Ancak diğer parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde sağ ventrikül disfonksiyon analizinin dezavantajları olduğu belirlenmiştir (50).

Visseral adipozitenin dolaylı bir belirteci olan epikardiyal yağ kalınlığı, orta veya şiddetli OUAS hastalarında (AHİ>15) anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sürecinde CPAP tedavisi, BMI veya bel çevresinde herhangi bir önemli değişiklik olmasa bile, epikardiyal yağ kalınlığında önemli bir gerilemeye neden olduğu ifade edilmektedir. Kalp yetmezliği olan hastalarda ve epikardiyal yağ kalınlığının uykuda solunum bozukluğu olan hastalarda uyku apnesi olmayan hastalardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu yapılan araştırmalarla kanıtlanmıştır (50).

2.5.1. OUAS hastalarında hipertansiyon

Obstrüktif uyku apne sendromu tanısı konan hastalarda en sık gözlenen kardiyovasküler komplikasyonun hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların yaklaşık olarak %12 ile %70' ine hipertansiyon tanısı konmaktadır. Bu oran çalışmalarda hastaların izlenme süreleri, ölçüm yöntemi, diğer risk faktörlerinin varlığı, katılımcıların yaş aralığı, OUAS derecesi ve horlama gibi davranışsal edinimlerin varlığına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda OUAS' ın hipertansiyon için güçlü bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (50,55). OUAS ve hipertansiyonun etkisi kardiyovasküler sistem aracılıklı morbidite ve mortalite oranlarının artışına neden olması bakımından önem taşımaktadır (52). Pulmoner hipertansiyonun analiz yöntemi olarak çalışmalarda önerilen yöntemin değiştirilmiş Bernoulli denklemi olduğu ifade edilmektedir. Bu yöntem aracılığı ile hastalarda pulmoner arter sistolik basıncı (PASP) değerlendirilebilir. Ancak triküspid yetmezlik tanısı konan hastalar açısından bu yöntemin yetersiz kaldığı ve farklı formüllere ihtiyaç duyulduğu tespit edilmiştir (50).

OUAS hastalarında pulmoner hipertansiyon gelişiminin hipoksi epizodlarına bağlı olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Bu hipertansiyon mekanizmasının hipoksiye yanıt olarak pulmoner arterde sıkça ani basınç artışlarının bir sonucu olarak geliştiği görülmektedir. Pulmoner arterlerdeki kan gazı değerlerinin değişimi bu mekanizmayı tetiklemektedir. OUAS hastalarında kan basıncı hipertansiyon varlığından bağımsız olarak yüksek düzeyde seyretmektedir (52,53). Benzer şekilde OUAS hastalarında hipertansiyon varlığından bağımsız olarak pulmoner arter sertliği saptamak mümkündür. Her iki durumda da hastalığın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyonun meydana gelmesi beklenmektedir (50,52). Bu hastalarda genellikle diyastolik kan basıncının sistolik kan basıncına oranla daha yüksek olduğu belirlenmiştir (52). Tüm bu değişimler sempatik aktivite artışının bir göstergesidir ve ilerleyen dönemlerde gündüz tansiyon değerlerinin de yüksek seyretmesine neden olacak şekilde ilerleme gösterir (52,53).

2.5.2. OUAS hastalarında kalp aritmis

Normal uyku sırasına en sık gözlenen ritim değışikliği, kalp hızının dakikada 40'ın altına indiği sinus bradikardisidir. Ancak sinus aritmisinin de gözlenebildiği ifade edilmektedir. Bu durum OUAS hastalarında çok daha yaygındır. Apneik nöbetler esnasında belirli parametrelere bağlı olarak bradiaritmiler gözlenmektedir. Etkili olduğu belirlenen parametrelerden biri vagus sinirinin uyarılmasıdır. Bir diğer etken ise hipokseminin bir sonucu olarak karotis cisimciğine etki etmesi olarak bilinmektedir. Bu iki mekanizmaya bağlı olarak, orta dereceli bradikardi (30-50/ dk), 90-120/dk hızdaki taşıkardi, birinci, ikinci, üçüncü derece AV blok ve sinoatrial nodal blok gelişebildiği görülmektedir. Özellikle oksijen satürasyonunun %60'ın altına indiği durumlarda ventriküler aritmi görölme sıklığında da artış saptanmaktadır. En sık saptanan taşiaritmi ise prematür ventriküler vurulardır (52,53,54).

2.5.3. OUAS Hastalarında Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık olarak %40-60 arasında OUAS tanısı aldıkları görülmektedir (53). OUAS hastalarında apneik epizodlar sırasında gözlenen hipoksemi oksijen ihtiyacı artmış olan miyokardın kontraktilesini bozarak yetmezliğe gidişi hızlandırmaktadır. Bu hastalarda akut iskemik olaylar ve pulmoner ödem gelişiminin çok daha sık meydana geldiği belirlenmiştir. Erkek OUAS hastalarında kalp yetmezliği gelişiminin BMI artışına paralel olarak artış gösterdiği kadınlarda ise yaş faktörünün çok daha etkili olduğu belirlenmiştir (52).OUAS hastalarında intratorasik negatif basıncın -80 cmH₂O'un altında seyretmeye başlaması sağ kalbe venöz dönüşün artması sonucunda interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalma gözlenmektedir. Bunun yanı sıra sol ventrikül ard yükünü arttırdığı da belirlenmiştir. Tüm bunlar bradikardi gelişiminin belirlenmiş mekanizmaları arasında yer almaktadır. Kardiyak debide meydana gelen düşme ile birlikte bu hastalarda hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığının da yetmezliğin meydana gelmesine katkıda bulabileceği bildirilmiştir (55).

2.5.4. OUAS Hastalarında İskemik Kalp Hastalığı

İskemik kalp hastalığı ile OUAS hastalıklarının ilişkili olduğuna dair literatürde bazı çalışmalar yer almaktadır. Bu benzerlik her iki tıbbi durumun risk faktörlerindeki benzerliklerin saptanmış olmasından kaynaklanmaktadır. Obezite, yaş, erkek cinsiyet, metabolik sendrom, sigara, CRP artışı ve insulin direnci gibi risk faktörlerinin her iki hastalık açısından ortak olduğu

gözlenmiştir. Koroner hastalığı olduğu belirlenen erkek hastaların %37'sinde, kadınların ise %30'unda OUAS saptanmıştır (52,55).

2.5.5. OUAS Hastalarında Atrial Fibrilasyon

Atrial fibrilasyon en yaygın gözlenen kardiyak aritmi olarak bilinmektedir. Çalışmalar atrial fibrilasyonun OUAS hastalığı ile ciddi düzeyde korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. AHI indeksinin beş saati aştığı durumlarda atrial fibrilasyon olasılığı kesin olarak göz önünde bulundurulmalıdır (53).

2.5.6. OUAS Hastalarında Venöz Tromboembolizm

Obezite uyku apnesi için bir risk faktörü oluşturduğu gibi venöz tromboembolizm (VTE) açısından da risk teşkil etmektedir. OUAS ve venöz tromboembolizm arasındaki ilişki ilk olarak 1856 yılında Rudolf Virchow tarafından ortaya konmuştur. Tromboembolizm ile birlikte pulmoner embolizm gelişimi hastalarda mortaliteye neden olan en büyük etmenlerden biri olarak kabul edilmektedir (56,57). Patofizyolojik olarak OUAS ve VTE açısından açıklanmış olan 3 farklı mekanizma mevcuttur. Bu mekanizmalar hiperkoagülasyon, endotelial hücre hasarı ve venöz yetmezlik olarak belirlenmiştir(56,57).

Hiperkoagülasyon mekanizması aralıklı hipoksik epizodların oksidatif stresi tetiklemesi ve bu sürecin proinflamatuvar sitokin salınımını başlatarak kan koagülasyon sistemini aktive etmesi ile şekillenmektedir. Bu trombosit oluşum mekanizması immüntrombozis olarak adlandırılmaktadır (58,59,60). Uyku deprivasyonunun aynı zamanda monosit proinflamatuvar sitokin cevap mekanizması üzerinden de etkili olduğu belirlenmiştir. Özellikle nükleer faktör kappa B (nuclear factor kappa B: NF- κ B) transkripsiyonunun aktivasyonunda düşüş ile bu durumun sağlandığı belirlenmiştir. Bu durumda hücrel olarak salgılanan sitokin moleküllerinin yanı sıra plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (plasminogen activator inhibitor: PAI-1) gibi prokoagulan maddeler ve adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinin salınımının düzenlenmesinde rol almaktadır (61). Birçok çalışma koagulan-antikoagulan sisteminin OUAS hastalarında çok daha yüksek oranda bulunduğuna dair veriler sunmaktadır (62). Ayrıca bazı çalışmalarda pıhtılaşma faktörlerinin (Pıhtılaşma Faktörü VII (FVIIa) ve XII (FXIIa), Von Willebrand faktörü (VWF)) de etkili olduğunu ifade edilmiştir (63).

OUAS hastalarında meydana gelen hipoksik durumların neden olduğu bir diğer VTE mekanizması ise endotel hücre disfonksiyonudur. Endotel hücre hasarının iki farklı şekilde meydana gelebileceği gösterilmiştir. Bunlardan ilki hipoksik dönemlerde doku faktörü'nün azalmasına yol açarak koagülasyon sisteminin aktive olmasına neden olmasıdır (64). Bu mekanizmanın antikogülasyon mekanizmasının aktivasyonundan sorumlu olan trombomodülin' in tranlasyonunun pasifize edilmesi aracılığı ile gerçekleştirildiği belirlenmiştir. Tespit edilen bir diğer mekanizma ise hücrelerin nitrik oksit (NO) korunma mekanizmasının düşmesi ile ilintilidir. NO koruyucu mekanizma antiinflamatuvar, vazodilatör ve hasardan korunma için vasküler bariyer rolü gibi özelliklere sahip olması nedeni ile önem kazanmaktadır (65).

OUAS hastalarında hematokrit düzeylerinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Hematokrit seviyelerindeki artışın kan akışkanlığı üzerinde etkisi bulunmaktadır. Sonuç olarak venöz yetmezlik ve 'Virchow üçlüsü'nün meydana geldiği görülmektedir (66). Hematokrit düzeyindeki artışın bir diğer olumsuz etkisi kırmızı kan hücrelerinin preferantiyal aksiyal alana toplanmalarına neden olmasıdır. Bu toplanmanın sonucunda plateletler endotele yapışarak platelet-endotelyum aktivasyonunu meydana getirir. Sonuç olarak trombozisin ve hemostazisin meydana geldiği görülmektedir. Nitrik oksit düzenleyici mekanizmasının da bu durumdan etkilendiği ve venöz yetmezliğe katkıda bulunduğu OUAS hastalarında belirlenmiş olan bir diğer mekanizma olarak bildirilmiştir. Venöz yetmezlik ile birlikte gözlenen kontrolsüz kan akışının VTE için çok büyük risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir (67).

Daha önce OUAS hastalarında VTE ile ilgili olarak gerçekleştirilen pek çok literatür çalışması bulunmaktadır. Bosanquet ve arkadaşları, OUAS ve VTE hastası olanların obezite ile ilişkili olduklarına dair veriler sunmuştur (68). Chung ve arkadaşları, kitlesel araştırmada OUAS hastalarında diğer bireylere oranla VTE insidansının çok daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (69). Abd El-Azem ve arkadaşları, 72 OUAS hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada hastaların %25' nin VTE belirtisi gösterdiğini ve bunların yaklaşık olarak %70' inin yüksek derecede OUAS hastası olduğunu ortaya koymuşlardır (70). Berhgaus ve arkadaşları yapmış oldukları araştırmada OUAS derecesinin artışı ile birlikte VTE aracılıklı pulmoner embolizm riskinin yaklaşık olarak 3.8 kat artış gösterdiğini tespit etmişlerdir (71). Ülkemizde yapılan bir araştırmada Kezban ve arkadaşları, normal popülasyonda %1-5 aralığında olduğu gözlenen pulmoner embolizm oranının OUAS hastalarında VTE etkisi ile yaklaşık olarak %60' a yükseldiğini belirlemişlerdir (72).

2.5.7. OUAS Hastalarında Derin Ven Trombozu

OUAS tanısı almış olan hastalarda özellikle derin venöz trombozunun (DVT) gözleendiği belirlenmiştir (73). OUAS hastalarında DVT' nin aracılıklı olduğu pulmoner embolizm oranlarının 2 ila 4 kat arasında artış gösterdiği belirtilmiştir. Benzer şekilde bu hastalarda AHİ düzeyinin yüksek olması OUAS prognozunun ilerlemesi ile DVT arasında belirgin bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır (74). OUAS hastalarında DVT' nin meydana gelmesinde pek çok farklı komorbiditenin de riski arttırdığı belirlenmiştir. Ancak bu hastalıkların risk derecesi çok daha düşük seyretmektedir (75).

Chou ve arkadaşları, yaptıkları araştırma ile özellikle CPAP tedavisine ihtiyaç duyan ileri derecede OUAS hastalarında DVT riskinin yaklaşık 3 kat daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (76). Bir başka kontrollü çalışmada ise bu oranın 3.5 kat olduğu ifade edilmiştir (75). Bahar ve arkadaşları, 239 hasta ile yapmış oldukları çalışmada, OUAS hastalarında DVT görülme sıklığının yaklaşık olarak %2 daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada hastaların D-dimer düzeylerinin ise normalden yaklaşık olarak %17.6 daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (77).

3. MATERYAL ve METHOD

3.1. Çalışma Grupları

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde Eylül 2022 Haziran 2023 tarihleri arasında Obstruktif uyku apne ön tanısı ile başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu araştırma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje (HÜBAP) birimi tarafından desteklenen proje ile yürütüldü. Hastalar polisomnografi cihazıyla değerlendirildi. Uyku testi verilerine göre OUAS tanılı hastalar kendi içinde normal, hafif, orta ve ağır olmak üzere 4 grupta incelendi.

3.2. Etik kurul

Bu çalışma için gerekli izinler ekte de belirtilerek etik kurul onayına sunuldu. Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.10.2022 tarih, 22/21/29 sayılı karar ile onayı alındı.

Etik kurul onayı sonrası proje başvurusunda bulunuldu. Gerekli belgeler HÜBAP sistemine yüklendi ve elden teslim edildi. Proje başvurusunda çalışma için gerekli olan malzemelerin ücreti hesaplanarak alımı için bütçe isteğinde bulunuldu. Proje onayı sonrası çalışma için gerekli malzemelerin istemi yapıldı. Malzemeler tarafımıza ulaştığında hasta gruplarından alınan kanlar biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Sonuç verileri toplanarak elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Örneklerin Hazırlanması

OUAS açısından normal, hafif, orta ve ağır olmak üzere 4 grupta incelenen hastalardan eş zamanlı 1 tüp biyokimya 1 tüp hemogram, kan alınıp -80 derecede saklandı. Katılımcıların rutin bakılan biyokimya, kan gazı, koagülasyon faktörlerinin yanı sıra genetik trombofili tiplerinden MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L açısından değerlendirildi. Ayrıca yürütülen proje desteği ile Homosistein, total antioksidan (TAS-TOS) elisa kitleri alınan kanlardan çalışıldı.

Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya AR-GE

Laboratuvarı, uyku laboratuvarı ve genetik laboratuvarında alınan kanlar çalışıldı Kullanılan malzemeler: Santrifüj, vorteks, spektroflore metre, mikroplate washer, derin dondurucu, etüv, pipet makinesi, otomatik biyokimya analizörü idi. Homosistein Elisa Kit, TAS Elisa Kit ve TOS Elisa Kit kullanıldı.

Hastalara Uygulanmış Polisomnografik İnceleme Metodu

Uyku apne sendromu şüphesiyle ünitemize başvurmuş hastalara gerekli tetkikleri yapıldıktan sonra PSG için sıraya alınıp, ön hazırlıklar yapılmış olan tüm hastaların PSG tetkikleri uyku ünitemizde bulunan 55 kanallı Alice-5 Diagnostic Sleep System (Philips Respironics, Murrysville, USA) polisomnograf ile video monitorizasyonu eşliğinde, solunum ve yüzeyel bacak EMG kaydıyla tüm gece polisomnografi yapıldı. Kayıtlar AASM 3 Skorlama kurallarına göre manüel olarak skorlandı. OSAS varlığı AHİ'ye göre her saat başı apne ve hipopne ataklarının sıklığına dayanarak belirlendi. Apne en az 10 saniye süreyle termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde %90 azalması şeklinde kabul edilirken, hipopne ise en az 10 saniye süreli nazal basınç sinyalinde bazale göre %30'luk azalmayla oksijen saturasyonunda %3' lük düşüş veya arousal (uyanma reaksiyonu) ile sonuçlanması kabul edildi. AHİ'ne göre saatte 5'ten az olay basit horlama veya normal kabul edilirken, 5 ve daha fazla olayın gözlenmesi OUAS olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan olgular 4 gruba ayrıldı. AHİ:< normal 5 AHİ: 5-15 hafif OUAS, AHİ: 16-30 orta OUAS, AHİ ≥ 30 ağır OUAS grubu kabul edildi.

Hastalara Uygulanmış tıbbi genetik İnceleme Metodu

Kullanılan Gereçler

- Santrifüj (Isolab, Almanya)
- -20 °C Derin dondurucu (Vestel, Türkiye)
- -80 °C Derin dondurucu (ARCTIKO, Danimarka)
- +4 °C Soğutucu (Vestel, Türkiye)
- 1,5 ml'lik kapaklı ependorf tüp (Isolab, Isolab, Almanya)
- Otomatik ayarlanabilir pipet (GILSON, ABD)
- Gerçek zamanlı PCR cihazı (QIAGEN ROTORGENE Q, ALMANYA)
- Digital Cooling Dry Bath (ThermoScientific, ABD)
- Vorteks (Isolab, Almanya)
- Striptubewhite0.1mL
- 96 well PCR Plate

- Plate sealing film for qPCR
- Mikropipet ucu 10µl, 20µl, 100µl, 200µl, 1000µl (Axygen, ABD)
- Mikro-volum Spektrofotometre (MerintonSMA Nanodrop 1000, ÇİN)

Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- DETAGEN Tam Kan DNA İzolasyon kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly Faktör V Leiden Trombofili Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly PAİ 4G/5G Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly MTHFR 1298 Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly MTHFR 677 Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly Faktör XIII Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- GeneAly Faktör II Protrombin Real-Time PCR Kiti (Detagen Genetik Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Türkiye)
- Distile su (Polyfarma, Türkiye)
- Etanol (%96) (Merck, Almanya)
- Propanol (Merck, Almanya)

DNA İzolasyon İşlemi

Hasta ve kontrol grubundaki her bireyden EDTA'lı tüplere 4ml periferik kan örnekleri alındı. Çalışmaya dahil edilecek bireylerden EDTA'lı tüpe alınan periferik venöz kan örneği çalışma aşamasına kadar +4°C'de muhafaza edildi. Harran Üniversitesi Genetik Tanı Birimi Laboratuvarı'nda olgunun periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu DETAGEN Tam Kan DNA İzolasyon kiti kullanılarak gerçekleştirildi. DNA izolasyon kiti içerisinde belirtilen protokole uygun şekilde gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce bir defaya mahsus olarak WASH buffer şişelerinin üzerinde yazan miktarda etanol (%96-100) eklendi. Proteinaz K için üzerinde yazan miktarda distile su eklendi ve kullanılacak miktarlarda porsiyonlandı ve -20°C'de saklandı. Sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı.

1. Kuru ısı bloğu 70°C'ye ayarlandı.
2. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne sırasıyla 40 mikrolitre (µl) Proteinaz K, 200µl Binding Buffer, 200 µl kan örneği (öncesinde kan örnekleri ile yavaşça alt üst edildi) eklendi ve vorteks edilerek 70°C de 10 dk inkübe edildi.
3. 100 µl izopropanol ekleyip vortekslendi.
4. İçerisinde filtrelili tüp olan kilit kapaklı Spin kolonlara ürünümüzün tamamını eklendi.
5. Oda sıcaklığına ayarlı santrifüj ile 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi.
6. DNA'lar filtrede kaldığı için filtrelili kolon alınarak ikinci boş bir toplama tüpüne aktarıldı.
7. Inhibitor Removal Buffer'dan ürün üzerine 500 µl eklendi.
8. İkinci kez 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi, sonra filtrelili üst kısmı yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.
9. WASH Buffer'dan ürün üzerine 500 µl eklendi.
10. Oda sıcaklığında 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi. Sonra filtrelili üst kısmı yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.
11. Tekrardan WASH Buffer'dan ürün üzerine 500 µl eklendi.
12. Oda sıcaklığında 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi. Sonra filtrelili üst kısmı yeni bir toplama tüpüne aktarıldı. Bir şey eklenmeyip oda sıcaklığında 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi.
13. Spin kolonu 1,5 ml' likependorfa alınarak 200µl elution buffer ekleyip 8.000 c' de 1 dk santrifüj edildi. Nanodrop cihazında DNA konsantrasyonlarına bakıldı ve konsantrasyon 200 ng/µl olarak ayarlandı.
14. Elde edilen DNA -20°C'de muhafaza edildi.

DNA Konsantrasyon ve Kalitesinin Tayini

Elde edilen DNA örneklerinde konsantrasyon ve miktar tayini yapmadan önce her örnekten spektrofotometre yardımıyla 260 nm ve 280 nm dalga boylarında optik dansite (OD) ölçümleri yapıldı. Spektrofotometrede 260 nm ve 280 nm dalga boylarında yapılan ölçümlerle DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi. OD260 / OD280 oranı 1,5-1,8 olan DNA'lar temiz olarak kabul edildi. DNA'nın 50µg/ml çift iplikçikli içeriğinin 260 nm dalga boyunda bir optik dansite verdiği kabul edilmektedir.

DNA örneklerinin saflığı OD260/OD280 oranı kullanılarak belirlendi. Yeterince iyi saflıkta kabul edilen DNA'nın OD260/ OD280 değeri yaklaşık 1,8'dir. Ortamda fenol veya protein mevcutsa bu oran 1,8'den küçük olacaktır. OD260/OD280 değeri 2'den büyükse ortamda RNA bulunduğu anlamına gelir.

Real Time PCR

Real Time PCR kiti, insan genomik DNA'sına spesifik olarak tüm mutasyon primerleri tasarlanmış olup tek tüp içerisinde Real-Time PCR tekniğine dayanmaktadır. DNA izolatlarının amplifikasyon için PCR prosedürleri uygulandı. Çalışmaya ait bütün hedef gen bölgeleri için belirtilen protokole uygun olarak farklı tüplerde mixler hazırlandı. Total reaksiyon hacmi 20µl olacak şekilde 10µl Mix A, 8µl Mix B, 2µl Genomik DNA eklenerek hedef gen bölgelerine ait mixler hazırlandı.

Analiz ve Sonuç Değerlendirme

Verilerin analizi Bio-Rad CFX Connect managersoftware da gerçekleştirildi. FAM artışı wildtype, FAM ve HEX artışı heterozigot, HEX artışı homozigot olarak belirlendi. Her bir parametre için analizler yapıldı

3.3. İstatistiksel Yöntem

Araştırmanın verileri SPSS 26.0 programı üzerinde analiz edilmiştir. Katılımcıların özelliklerini tanımlamak için minimum ve maksimum değerler, frekans ve yüzdeler, aritmetik medyan, ortalama ve standart sapma gibi tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Veri dağılımlarının normalliğini test etmek için Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Veri dağılımlarının normal olmadığı anlaşıldığından sonraki analizler parametrik olmayan testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişkilerin analizi için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Yordayıcılık özelliğini test etmek için çoklu doğrusal regresyon analizi kullanılmıştır. Fark analizi yapılırken ise bağımsız değişkeninin grup sayısına ve bağımlı değişkenin aritmetik ortalama veya yüzde ile ifade edilmesine bağlı Man Whitney U, Kruskal Wallis ve Ki Kare testleri kullanılmıştır. İstatistiki anlamlılık %95 düzeyinde aranmıştır.

4. BULGULAR

Uyku apne sendromu ve tromboembolizm ilişkisinin değerlendirildiği bu çalışmada bulgulara göre katılımcıların yaşları 22 ila 77 arasında değişmektedir ve yaş ortalaması $49\pm 12,63$ idi. Erkeklerin oranı %62,6 (n=57) olup kadınların oranı %37,4'ü (n=34) idi. Boy ortalaması $168,23\pm 10,31$ (150-190) cm, ağırlık ortalaması $93,01\pm 18,34$ (61-155) kg ve vücut yağ yüzdesi (fat) $32,10\pm 7,24$ (16,20-48,20), vücut kitle indeksi (BMI) $32,75\pm 6,1$ (21,60 -53,20), bel çevreleri $115,7\pm 14,72$ (88-153) cm, boyun çevresi ortalaması $40,74\pm 3,85$ (32-52) cm olarak bulundu. Katılımcıların fiziksel özellikleri ile ilgili bulgular Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo-3: Katılımcıların fiziksel özelliklerine ait tanımlayıcı istatistik değerleri

Değişken	Min.	Mak.	Ort.	SS	Med.
Yaş	22,00	77,00	49,00	12,63	49,00
Boy	150,00	190,00	168,23	10,31	169,00
Kilo	61,00	155,00	93,01	18,34	90,00
Vücut Yağ Yüzdesi	16,20	48,30	32,10	7,24	31,20
BMI	21,60	53,20	32,75	6,10	31,90
Bel Çevresi	88,00	153,00	115,7	14,72	112,00
Boyun Çevresi	32,00	52,00	40,74	3,85	41,00

Min.-minimum, Mak.-maksimum, Ort.-Ortalama, SS –Standart sapma, Med.-Medyan

Katılımcıların %35,2'sinde (n=32) hipertansiyon (HT), %22,0'sinde (n=20) koroner arter hastalığı (KAH), %26,4'ünde (n=24) diyabet (DM), %50,5'inde (n=46) hiperlipidemi ve %5,5'inde (n=5) serebrovasküler hastalık olduğu tespit edilmiştir. Katılımcıların %63,7'sinde (n=58) yüksek düzeyde horlama, %6,6'sında (n=6) orta düzeyde horlama ve %28,6'sında (n=26) ise hafif düzeyde horlama olduğu bulunmuştur. Tablo 4'te, katılımcıların kategorik olarak tanımlanmış ek hastalık ve horlama durumu ile ilgili bulgular sunulmuştur.

Tablo-4: Katılımcıların Kategorik Olarak Tanımlanmış Ek hastalık ve Horlama durumu

Değişken	Alt grup	n	%
Hipertansiyon	Var	32	35,2
	Yok	59	64,8
Koroner Arter Hastalığı	Var	20	22,0
	Yok	71	78,0
Diabetes Mellitus	Var	24	26,4
	Yok	67	73,6
Hiperlipidemi	Var	46	50,5
	Yok	45	49,5
Serebrovasküler Hastalık	Var	5	5,5
	Yok	86	94,5
Horlama	Hafif	26	28,6
	Orta	6	6,6
	Yüksek	58	63,7
	Yok	1	1,1

Katılımcıların fiziksel özellikleri ve AHİ gruplarına göre dağılımları ve bu dağılımlar arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığı Tablo 5’te sunulmuştur. Tablo incelendiğinde cinsiyet açısından AHİ grupları dağılımlarında anlamlı bir farklılık olmadığı, AHİ gruplarındaki kadın ve erkek oranlarının birbirine benzer olduğu tespit edilmiştir ($p>0,05$). Benzer olarak, farklı AHİ gruplarındaki katılımcıların boyları ve vücut yağ oranları arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Katılımcıların yaşları açısından AHİ gruplarına dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi AHİ grupları arasında olduğuna Bonferroni Post Hoc testiyle bakıldığında, anlamlı farklılığın ağır ve orta AHİ grubu ile normal ve hafif grupları arasında ve ağır ve orta AHİ grubu lehine olduğu belirlenmiştir. Diğer bir deyişle, ağır ve orta AHİ grubundaki katılımcıların yaşlarının normal ve hafif grubundaki katılımcıların yaşlarından yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Katılımcıların kiloları açısından AHİ gruplarına dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi AHİ grupları arasında olduğuna Bonferroni Post Hoc testiyle bakıldığında, anlamlı farklılığın ağır AHİ grubu ile orta AHİ grubu arasında ve ağır AHİ grubu lehine olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle, ağır AHİ grubundaki katılımcıların kilolarının orta grubundaki katılımcıların kilolarından yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Katılımcıların BMI puanları açısından AHİ gruplarına dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi AHİ grupları arasında olduğuna Bonferroni Post Hoc testiyle bakıldığında, anlamlı farklılığın ağır AHİ grubu ile

orta AHİ grubu arasında ve ağır AHİ grubu lehine olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle, ağır AHİ grubundaki katılımcıların BMI puanlarının orta grubundaki katılımcıların BMI puanlarından yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Katılımcıların bel çevreleri açısından AHİ gruplarına dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi AHİ grupları arasında olduğuna Bonferroni Post Hoc testiyle bakıldığında, anlamlı farklılığın ağır AHİ grubu ile diğer AHİ grupları arasında ve ağır AHİ grubu lehine olduğu saptanmıştır. Diğer bir deyişle, ağır AHİ grubundaki katılımcıların bel çevrelerinin diğer katılımcıların bel çevrelerinden yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Katılımcıların boyun çevreleri açısından AHİ gruplarına dağılımlarında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu ortaya çıkartılmıştır ($p<0,05$). Anlamlı farklılığın hangi AHİ grupları arasında olduğuna Bonferroni Post Hoc testiyle bakıldığında, anlamlı farklılığın ağır AHİ grubu ile hafif ve orta AHİ grupları arasında ve ağır AHİ grubu lehine olduğu bulunmuştur. Diğer bir deyişle, ağır AHİ grubundaki katılımcıların boyun çevrelerinin hafif ve orta grubundaki katılımcıların boyun çevrelerinden yüksek olduğu anlaşılmıştır.

Tablo-5: Fiziksel özellikler ile AHİ grupları arasındaki korelasyon

Değişken	AHİ Grupları				<i>p</i>
	Normal (n=9)	Hafif (n=21)	Orta (n=20)	Ağır (n=41)	
Cinsiyet					
Kadın	4(11,8)	10(%29,4)	7(%20,6)	13(%38,2)	0,63
Erkek	5(%8,8)	11(19,3)	13(22,8)	4(49,1)	
Yaş	37,22±12,78	43,24±11,91	53,20±11,46	52,49±11,10	0,00 (c>a, c>b, d>a, d>b)
Boy	168,89±11,15	166,38±11,83	169,50±11,81	168,41±8,69	0,80
Kilo	87,22±22,53	88,05±15,88	85,55±13,54	100,46±18,36	0,00 (d>c)
Vücut yağ yüzdesi	29,93±8,30	31,42±6,20	29,95±6,73	33,97±7,50	0,14
BMI	30,21±7,81	31,76±4,72	30,08±4,52	35,11±6,28	0,01 (d>c)
Bel	107,11±20,00	110,90±12,70	108,85±10,35	120,88±14,12	0,00 (d>a,b,c)
Boyun Çevresi	39,78±4,82	38,81±3,22	39,70±4,07	42,44±3,15	0,00 (d>b,c)

Bu araştırmada korelasyon ve fark analizlerinde kullanılacak değişkenlerin verilerinin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testi kullanılarak analiz edilmiştir. Normallik analizi bulguları Tablo 6’da gösterilmiştir. Tablodaki bulgulara göre *p* değeri 0,05’in üzerinde olan REM süre (0,07), yaş (0,20), boy (0,20), boyun çevresi (0,20), kalsiyum (0,07) değişkenlerinin verilerin dağılımının normal olduğu kabul edilmiştir. Geriye kalan diğer tüm değişkenlerin ise veri dağılımlarının normal olmadığı kabul edilmiştir. Korelasyon ve fark analizlerinde kullanılacak değişkenlerin en az birisinde veri dağılımlarının normal olmadığı grldğinden sonraki istatistiki analizler parametrik olmayan testler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo-6: Polisomnografi parametreleri ve kan biyokimyası normallik analizi

Değişken	Kolmogorov Smirnov		
	İstatistik	df	<i>p</i>
AHI	0,15	86	0,00
ODİ	0,18	86	0,00
Toplam Uyku süresi	0,10	86	0,02
Evre 1 uyku süresi	0,14	86	0,00
Evre 2 uyku süresi	0,09	86	0,06
Evre 3 uyku süresi	0,16	86	0,00
REM uyku süresi	0,09	86	0,07
NREM AHI	0,16	86	0,00
REM AHI	0,16	86	0,00
Ortalama santral apne süresi	0,24	86	0,00
Ortalama obstruktif apne süresi	0,18	86	0,00
Ortalama mikst apne süresi	0,23	86	0,00
Santral apne sayısı	0,32	86	0,00
Obstruktif apne sayısı	0,26	86	0,00
Mikst apne sayısı	0,37	86	0,00
Yaş	0,07	86	0,20
Boy	0,07	86	0,20
Kg	0,10	86	0,03
BMI	0,12	86	0,00
Boyun evresi	0,07	86	0,20
PLT	0,12	86	0,00
PCT	0,11	86	0,01
PDW	0,29	86	0,00
MPV	0,18	86	0,00
Kalsiyum	0,09	86	0,07
B12	0,11	86	0,02
CRP	0,25	86	0,00
Fibrinojen	0,11	86	0,01
D-dimer	0,27	86	0,00
% (PT)	0,10	86	0,05

APTT	0,11	86	0,01
INR	0,16	86	0,00
PO2	0,11	86	0,01
PCO2	0,16	86	0,00
SO2	0,29	86	0,00
Laktat	0,14	86	0,00
Homosistein	0,26	86	0,00

Katılımcıların Polisomnografi verleri ile yaş, boy, kilo, BMI ve boyun çevresi ile korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 7’de sunulmuştur. Tablodaki bulgulara göre;

AHI puanları ile boy uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, AHI puanları ile yaş (rho=0,327 ve $p<0,05$), kilo (rho=0,371 ve $p<0,05$), BMI puanları (rho=0,349 ve $p<0,05$) ve boyun çevresi (rho=0,358 ve $p<0,05$) arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça AHI puanlarının da arttığı görülmüştür.

ODI puanları ile boy uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, ODI puanları ile yaş (rho=0,35 ve $p<0,05$), kilo (rho=0,44 ve $p<0,05$), BMI (rho=0,47 ve $p<0,05$) ve boyun çevresi (rho=0,37 ve $p<0,05$) arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça ODI puanlarının da arttığı görülmüştür.

Evre 1 uyku süresi ile boy, kilo, BMI ve boyun çevresi değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, Evre 1 uyku süresi ile yaş (rho=0,41 ve $p<0,05$) arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş arttıkça Evre 1 uyku süresinin de arttığı görülmüştür.

Evre 2 uyku süresi ile yaş, boy, kilo, BMI ve boyun çevresi değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) tespit edilmiştir.

Evre 3 uyku süresi ile boy, kilo ve BMI değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, Evre 3 uyku süresi ile yaş (rho=-0,26 ve $p<0,05$) ve boyun çevresi (rho=-0,31 ve $p<0,05$) arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş ve boyun çevresi arttıkça Evre 3 uyku süresi azalmaktadır.

REM uyku süresi ile boy, kilo, BMI ve boyun çevresi değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, REM uyku süresi ile yaş (rho=-0,22 ve $p<0,05$) arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş arttıkça REM uyku süresinin azaldığı görülmüştür.

NREM AHİ puanı ile boy uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, NREM AHİ puanı ile yaş (rho=0,32 ve $p<0,05$), kilo (rho=0,35 ve $p<0,05$), BMI (rho=0,33 ve $p<0,05$) ve boyun çevresi (rho=0,35 ve $p<0,05$) arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça NREM AHİ puanlarının da arttığı görülmüştür.

REM AHİ puanı ile yaş ve boy uzunluğu arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, REM AHİ puanı ile kilo (rho=0,33 ve $p<0,05$), BMI (rho=0,35 ve $p<0,05$) ve boyun çevresi (rho=0,34 ve $p<0,05$) arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça REM AHİ puanlarının da arttığı görülmüştür.

Tablo-7: Polisomnografi parametreleri ile fiziksel özellikler arasındaki korelasyon

Değişken	Yaş	Boy	Kg	BMI	Boyun Çevresi	İstatistik
AHİ	0,327	0,011	0,371	0,349	0,358	<i>rho</i>
	0,00	0,90	0,00	0,00	0,00	<i>p</i>
ODİ	0,357	-0,044	0,444	0,477	0,370	<i>rho</i>
	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	<i>p</i>
Toplam Uyku süresi	-0,063	-0,171	0,019	0,072	-0,148	<i>rho</i>
	0,60	0,11	0,90	0,52	0,17	<i>p</i>
Evre 1 Uyku süresi	0,411	0,010	0,208	0,195	0,180	<i>rho</i>
	0,00	0,90	0,06	0,07	0,09	<i>p</i>
Evre 2 Uyku süresi	-0,103	-0,171	-0,081	0,000	-0,086	<i>rho</i>
	0,33	0,10	0,43	0,99	0,47	<i>p</i>
Evre 3 Uyku süresi	-0,262	-0,131	-0,155	-0,055	-0,314	<i>rho</i>
	0,01	0,21	0,15	0,63	0,00	<i>p</i>
REM Uyku süresi	-0,222	0,103	-0,014	-0,117	-0,062	<i>rho</i>
	0,04	0,37	0,93	0,30	0,55	<i>p</i>
NREM AHİ	0,325	0,021	0,355	0,339	0,356	<i>rho</i>
	0,00	0,84	0,00	0,00	0,00	<i>p</i>
REM AHİ	0,108	-0,022	0,333	0,352	0,342	<i>rho</i>
	0,35	0,83	0,00	0,00	0,00	<i>p</i>

Polisomnografi verileri ile cinsiyet durumu karşılaştırılmış ve bu iki grup katılımcı arasında anlamlı farklılık olup olmadığı analiz edilmiştir. Tablo 8'deki bulgulara göre katılımcıların AHİ puanları, ODİ puanları, toplam uyku süreleri, Evre 1 süreleri, Evre 2 süreleri, Evre 3 süreleri, REM süreleri, NREM AHİ puanları, REM AHİ puanları, uyku süresince oluşan santral apnelerin sayısı ve uyku süresince oluşan obstrüktif apnelerin sayısı cinsiyete göre anlamlı bir biçimde farklılaşmamaktadır (Mann Whitney U değerleri için; $p>0,05$). Diğer taraftan, uyku süresince oluşan santral apnelerin süresi ($U=548,00$ ve $p<0,05$), uyku süresince oluşan obstrüktif apnelerin süresi ($U=728,00$ ve $p<0,05$), uyku süresince oluşan mikst apnelerin süresi ($U=684,00$ ve $p<0,05$) ve uyku süresince oluşan mikst apnelerin sayısının ($U=713,50$ ve $p<0,05$) cinsiyete göre anlamlı bir biçimde farklılaştığı ve tüm bu değişkenler için erkeklerin değerlerinin anlamlı bir biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Tablo-8: Polisomnografi parametreleri ile cinsiyet durumu arasındaki korelasyon

Değişken	Cinsiyet	N	Ort.	Ss.	Ortalama Sırası	Mann Whitney-U	<i>p</i>
AHİ	Erkek	57	38,36	30,89	49,55	766,50	0,10
	Kadın	34	27,79	27,41	40,04		
ODİ	Erkek	57	36,79	32,43	48,61	820,50	0,22
	Kadın	34	30,04	33,20	41,63		
Toplam Uyku süresi	Erkek	57	365,33	73,63	42,32	759,00	0,09
	Kadın	34	392,22	57,31	52,18		
Evre 1 Süre	Erkek	57	72,90	54,18	46,18	958,50	0,93
	Kadın	34	67,03	37,22	45,69		
Evre 2 Süre	Erkek	57	231,09	76,03	43,75	840,50	0,29
	Kadın	34	246,00	53,73	49,78		
Evre 3 Süre	Erkek	57	24,14	26,07	40,53	657,00	0,01
	Kadın	34	38,46	30,61	55,18		
REM Süre	Erkek	57	37,20	28,49	43,97	853,50	0,34
	Kadın	34	40,68	22,99	49,40		
NREM AHİ	Erkek	57	38,79	31,45	49,85	749,50	0,07
	Kadın	34	27,41	28,03	39,54		
REM AHİ	Erkek	57	31,54	28,61	46,08	964,50	0,97
	Kadın	34	30,64	29,05	45,87		
Santral apne süresi	Erkek	57	12,81	6,00	53,39	548,00	0,00
	Kadın	34	8,39	6,10	33,62		
Obstrüktif apne süresi	Erkek	57	15,61	5,41	50,23	728,00	0,05
	Kadın	34	13,48	5,39	38,91		
Mikst apne süresi	Erkek	57	15,39	12,61	51,00	684,00	0,02
	Kadın	34	8,74	9,40	37,62		
Santral apne sayısı	Erkek	57	7,56	9,09	49,91	746,00	0,07
	Kadın	34	8,97	25,97	39,44		
Obstrüktif apne sayısı	Erkek	57	159,46	196,67	49,96	743,50	0,06
	Kadın	34	81,91	133,67	39,37		
	Erkek	57	17,14	37,78	50,48	713,50	0,03

Mikst apne sayısı	Kadın	34	8,88	26,72	38,49		
--------------------------	--------------	----	------	-------	-------	--	--

Katılımcıların Fiziksel özellikleri ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri ile korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 9’da sunulmuştur. Tablodaki bulgulara göre;

Yaş ile kandaki B12, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, yaş ile kandaki kalsiyum ($\rho=-0,372$ ve $p<0,05$) değerleri arasında negatif yönlü, CRP ($\rho=0,342$ ve $p<0,05$), Fibrinojen ($\rho=0,325$ ve $p<0,05$) ve D Dimer ($\rho=0,40$ ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş arttıkça kandaki kalsiyum miktarı azalırken CRP, Fibrinojen ve D Dimer değerleri artmaktadır.

Boy ile kandaki B12, CRP, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, boy ile kandaki kalsiyum ($\rho=0,33$ ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü, Fibrinojen ($\rho=-0,25$ ve $p<0,05$) ve D Dimer ($\rho=-0,300$ ve $p<0,05$) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, boy arttıkça kandaki kalsiyum miktarı artarken Fibrinojen ve D Dimer değerleri azalmaktadır.

Kilo ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, kilo ile kandaki CRP ($\rho=0,33$ ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kilo arttıkça kandaki CRP değerinin de arttığı görülmüştür.

BMI puanları ile kandaki B12 ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, BMI puanları ile kandaki kalsiyum ($\rho=-0,31$ ve $p<0,05$) değerleri arasında negatif yönlü, CRP ($\rho=0,47$ ve $p<0,05$), Fibrinojen ($\rho=0,35$ ve $p<0,05$), D Dimer ($\rho=0,30$ ve $p<0,05$), %(PT) ($\rho=0,21$ ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, BMI puanları arttıkça kandaki kalsiyum miktarı azalırken CRP, Fibrinojen, D Dimer ve PT değerleri artmaktadır.

Tablo-9: Fiziksel özellikler ile biyokimyasal parametrelerin korelasyonu

Değişken	Ca	B12	CRP	Fibrinojen	D-Dimer	% (PT)	APTT	İstatistik
Yaş	-0,302	0,104	0,342	0,325	0,405	0,000	-0,062	<i>rho</i>
	0,00	0,34	0,00	0,00	0,00	0,99	0,55	<i>p</i>
Boy	0,333	0,045	-0,141	-0,252	-0,300	-0,171	0,099	<i>rho</i>
	0,00	0,74	0,17	0,02	0,00	0,10	0,40	<i>p</i>
Kg	-0,094	-0,091	0,331	0,175	0,097	0,157	-0,143	<i>rho</i>
	0,41	0,39	0,00	0,11	0,42	0,15	0,18	<i>p</i>
BMI	-0,312	-0,112	0,474	0,355	0,303	0,215	-0,205	<i>rho</i>
	0,00	0,29	0,00	0,00	0,00	0,05	0,06	<i>p</i>
Boyun Çevresi	0,210	-0,040	0,122	0,021	-0,067	-0,051	-0,030	<i>rho</i>
	0,04	0,70	0,25	0,87	0,56	0,67	0,80	<i>p</i>

Katılımcıların Polisomnografi parametrelerinin kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri ile korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 10'da sunulmuştur.

Tablodaki bulgulara göre;

AHI puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) ancak, AHI puanları ile kandaki CRP (rho=0,27 ve $p < 0,05$), Fibrinojen (rho=0,25 ve $p < 0,05$) ve % (PT) (rho=0,22 ve $p < 0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki CRP, Fibrinojen ve %(PT) değerleri arttıkça AHI puanlarının da arttığı görülmüştür.

ODI puanları ile kandaki kalsiyum, B12 ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) ancak,

Toplam uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) tespit edilmiştir. Evre 1 uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) ancak, Evre 1 uyku süresi ile kandaki D Dimer (rho=0,25 ve $p < 0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki D Dimer değerleri arttıkça Evre 1 uyku süresinde arttığı görülmüştür.

Evre 2 uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) tespit edilmiştir.

Evre 3 uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) tespit edilmiştir.

REM uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, REM uyku süresi ile kandaki Fibrinojen (rho=-0,23 ve $p<0,05$) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki Fibrinojen değerleri arttıkça REM uyku süresinin azaldığı görülmüştür.

NREM AHİ puanı ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, NREM AHİ puanı ile kandaki CRP (rho=0,27 ve $p<0,05$) ve Fibrinojen (rho=0,27 ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arttıkça NREM AHİ puanının da arttığı görülmüştür.

REM AHİ puanı ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, REM AHİ puanı ile kandaki CRP (rho=0,27 ve $p<0,05$) ve Fibrinojen (rho=0,23 ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arttıkça REM AHİ puanının da arttığı görülmüştür.

Tablo-10: Polisomnografi parametreleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Değişken	Ca	B12	CRP	Fibrinojen	D-Dimer	%(PT)	APTT	İstatistik
AHİ	-0,110	-0,101	0,272	0,253	0,186	0,221	-0,086	<i>rho</i>
	0,29	0,37	0,01	0,02	0,09	0,05	0,44	<i>p</i>
ODİ	-0,192	-0,143	0,375	0,301	0,220	0,244	-0,162	<i>rho</i>
	0,07	0,18	0,00	0,00	0,03	0,02	0,13	<i>p</i>
Toplam Uyku süresi	-0,012	-0,035	0,014	-0,115	-0,122	0,000	0,065	<i>rho</i>
	0,90	0,79	0,90	0,33	0,25	1,00	0,54	<i>p</i>
Evre 1 uyku süresi	-0,084	0,015	0,111	0,094	0,257	-0,149	-0,029	<i>rho</i>
	0,43	0,89	0,31	0,39	0,02	0,18	0,85	<i>p</i>
Evre 2 uyku süresi	-0,073	0,053	-0,019	-0,107	-0,098	0,035	0,010	<i>rho</i>
	0,49	0,66	0,96	0,33	0,40	0,80	0,93	<i>p</i>
Evre 3 uyku süresi	0,025	0,000	-0,092	0,056	-0,046	0,064	0,140	<i>rho</i>
	0,88	0,98	0,41	0,63	0,72	0,58	0,17	<i>p</i>

REM Süre	0,208	0,024	-0,177	-0,239	-0,095	0,041	0,046	<i>rho</i>
	0,06	0,86	0,10	0,03	0,41	0,71	0,72	<i>p</i>
NREM AHİ	-0,135	-0,085	0,278	0,277	0,203	0,201	-0,086	<i>rho</i>
	0,22	0,43	0,01	0,01	0,06	0,05	0,43	<i>p</i>
REM AHİ	-0,025	-0,041	0,274	0,235	0,148	0,109	-0,127	<i>rho</i>
	0,85	0,68	0,01	0,03	0,20	0,36	0,27	<i>p</i>

Katılımcıların Fiziksel özelliklerinin kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri ile korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 11’de sunulmuştur.

Tablodaki bulgulara göre;

Boyun çevresi ile kandaki INR, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) ancak, boyun çevresi ile kandaki PO₂ (rho=-0,271 ve $p < 0,05$) değerleri arasında negatif yönlü ve PCO₂ (rho=0,293 ve $p < 0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, boyun çevresi arttığı zaman kandaki PO₂ değerinin azaldığı ancak PCO₂ değerlerinin arttığı görülmüştür.

Tablo-11: Fiziksel özelliklerin kan gazı parametreleri, INR ve Homosistein değerleri arasındaki korelasyon

Değişken	INR	PO ₂	PCO ₂	SO ₂	Laktat	Homosistein	İstatistik
Yaş	0,093	0,101	-0,062	0,118	0,174	-0,074	<i>rho</i>
	0,37	0,35	0,57	0,28	0,10	0,51	<i>p</i>
Boy	0,071	-0,175	0,185	-0,143	0,017	0,109	<i>rho</i>
	0,51	0,10	0,09	0,19	0,93	0,34	<i>p</i>
Kg	-0,172	-0,182	0,181	-0,112	0,094	-0,025	<i>rho</i>
	0,10	0,08	0,08	0,32	0,38	0,83	<i>p</i>
BMI	-0,203	-0,121	0,096	-0,086	0,074	-0,078	<i>rho</i>
	0,05	0,25	0,39	0,48	0,50	0,53	<i>p</i>
Boyun Çevresi	0,11	-0,271	0,293	-0,205	0,065	0,080	<i>rho</i>
	0,32	0,01	0,01	0,06	0,56	0,45	<i>p</i>

Katılımcıların Polisomnografi verilerinin kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri ile korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir. Tablodaki bulgulara göre;

AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p > 0,05$) tespit edilmiştir.

ODİ puanları ile kandaki INR, PO2, SO2, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı (rho değerleri için $p>0,05$) ancak, ODİ puanları ile kandaki PCO2 (rho=0,21 ve $p<0,05$) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki PCO2 değerleri arttıkça ODİ puanlarının da arttığı görülmüştür.

Tablo-12: Polisomnografi parametreleri ile kan gazı parametreleri, INR ve Homosistein değerleri arasındaki korelasyon

Değişken	INR	PO2	PCO2	SO2	Laktat	Homosistein	İstatistik
AHİ	-0,205	0,055	0,163	0,041	0,151	0,041	<i>rho</i>
	0,05	0,66	0,14	0,70	0,16	0,72	<i>p</i>
ODİ	-0,202	-0,045	0,212	-0,052	0,156	0,026	<i>rho</i>
	0,06	0,68	0,04	0,65	0,15	0,88	<i>p</i>
Toplam Uyku süresi	-0,107	0,187	-0,195	0,195	0,054	0,139	<i>rho</i>
	0,33	0,09	0,07	0,08	0,65	0,23	<i>p</i>
Evre 1 uyku Süresi	0,164	0,044	0,081	0,043	0,113	-0,021	<i>rho</i>
	0,14	0,68	0,47	0,74	0,31	0,83	<i>p</i>
Evre 2 uyku süresi	-0,148	0,119	-0,188	0,116	0,036	0,093	<i>rho</i>
	0,19	0,28	0,09	0,31	0,77	0,38	<i>p</i>
Evre 3 uyku süresi	-0,074	-0,034	-0,123	-0,033	-0,091	-0,135	<i>rho</i>
	0,49	0,76	0,24	0,75	0,42	0,24	<i>p</i>
REM uyku süresi	-0,182	-0,022	-0,066	0,026	0,066	0,081	<i>rho</i>
	0,09	0,83	0,57	0,85	0,57	0,43	<i>p</i>
NREM AHİ	-0,195	0,025	0,184	0,013	0,141	0,055	<i>rho</i>
	0,07	0,82	0,09	0,90	0,18	0,66	<i>p</i>
REM AHİ	-0,184	-0,014	0,043	-0,018	0,194	0,000	<i>rho</i>
	0,08	0,95	0,74	0,91	0,07	0,97	<i>p</i>

Genetik Trombofili Faktörleri Korelasyon Analizleri

Bu kısımda, yukarıda 91 katılımcının geneli için ve her genetik Faktör grubu için ayrı ayrı yapılmış olan korelasyon analizleri katılımcıların genetik MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörleri normal ve mutant (Homozigot+Heterozigot) grupları olmak üzere ilgili parametrelerin korelasyon analizi yapılmış ve tablolarda birlikte gösterilerek karşılaştırılmaları sağlanmıştır.

Katılımcıların taşıdıkları MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörlerinin normal ve mutant gruplarına göre AHİ kategorilerinin farklılaşp farklılaşmadığıyla ilgili yapılan Ki

kare testi analizinin sonuçları Tablo 13’de sunulmuştur. Bulgular MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının AHİ kategorilerine göre anlamlı bir biçimde farklılaşmadığını göstermiştir ($X^2=0,58$ ve $p>0,05$; $X^2=2,62$ ve $p>0,05$; $X^2=3,62$ ve $p>0,05$). Bir diğer deyişle, katılımcıların taşıdıkları MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L genetik Faktörleri ile AHİ kategorilerine ayrılma durumları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo-13: MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörlerinin Normal ve Mutant Gruplarının AHİ kategorilerine Göre Farklılaşması

		AHİ Kategorileri								Fark Analizi	
		Normal		Hafif		Orta		Ağır			
		n	%	n	%	n	%	n	%	X^2	p
MTHFR C677T	Normal	5	9,6	12	23,1	10	19,2	25	48,1	0,58	0,90
	Mutant	3	9,4	8	25,0	8	25,0	13	40,6		
Toplam		8	9,5	20	23,3	18	21,4	38	45,2		
PAI-1 4G/5G	Normal	2	7,7	7	26,9	3	11,5	14	53,8	2,62	0,45
	Mutant	6	10,3	13	22,4	15	25,9	24	41,4		
Toplam		8	9,5	20	23,8	18	21,4	38	45,2		
FAKTÖR R XIII V35L	Normal	8	12,3	16	24,6	12	18,5	29	44,6	3,62	0,31
	Mutant	0	0,0	4	21,1	6	31,6	9	47,4		
Toplam		8	12,3	20	23,8	18	21,4	38	45,2		

Katılımcıların MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörleri normal ve mutant grupları için AHİ, ODİ, toplam uyku süresi, Evre 1 uyku süresi, Evre 2 uyku süresi ve Evre 3 uyku süresi, REM uyku süresi, NREM AHİ ve REM AHİ değişkenleri ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, %(PT) ve APTT değerleri arasındaki korelasyon analizlerinin bulguları Tablo-14’de sunulmuştur. Tablodaki bulgulara göre;

MTHFR C677T mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T normal grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer

taftan, normal grubunun AHİ puanları ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,303$ ve $p<0,05$; $\rho=0,293$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, D Dimer ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,304$ ve $p<0,05$; $\rho=0,305$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L normal grubunun AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun AHİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,323$ ve $p<0,05$; $\rho=0,272$ ve $p<0,05$; $\rho=0,275$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,386$ ve $p<0,05$; $\rho=0,347$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,377$ ve $p<0,05$; $\rho=0,357$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için

$p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,481$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,343$ ve $p<0,05$; $\rho=0,325$ ve $p<0,05$; $\rho=0,314$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Faktör XIII V35L normal grubunun ODİ puanları ile kandaki B12, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun ODİ puanları ile kandaki kalsiyum değerleri arasında negatif yönlü ($\rho=-0,275$ ve $p<0,05$), CRP, Fibrinojen ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,424$ ve $p<0,05$; $\rho=0,292$ ve $p<0,05$; $\rho=0,323$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun toplam uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun toplam uyku süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,355$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T mutant grubunun toplam uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun toplam uyku süresi ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,352$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal ve mutant gruplarının ve Faktör XIII V35L normal ve mutant gruplarının toplam uyku süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T normal grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun Evre 1 süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,376$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,308$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L normal grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun Evre 1 süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,313$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki % (PT) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,476$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun Evre 2 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun Evre 2 süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,366$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T mutant grubunun Evre 2 süresi ile kandaki kalsiyum, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 2 süresi ile kandaki B12 değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,405$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal ve mutant gruplarının ve Faktör XIII V35L normal ve mutant gruplarının Evre 2 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G normal grubunun Evre 3 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun Evre 3 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 3 süresi ile kandaki Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,271 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal ve mutant gruplarının ve Faktör XIII V35L normal ve mutant gruplarının Evre 3 süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T mutant grubunun REM süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T normal grubunun REM süresi ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun REM süresi ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=-0,404 ve $p<0,05$; rho=-0,424 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal ve mutant gruplarının REM süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L mutant grubunun REM süresi ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L normal grubunun REM süresi ile kandaki B12, CRP, Fibrinojen D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun REM süresi ile kandaki kalsiyum değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,326 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=0,304 ve $p<0,05$; rho=0,324 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,365 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, D Dimer ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=0,308 ve $p<0,05$; rho=0,292 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=0,324 ve $p<0,05$; rho=0,295 ve $p<0,05$; rho=0,285 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=0,294 ve $p<0,05$; rho=0,286 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,344 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=0,512 ve $p<0,05$; rho=0,454 ve $p<0,05$; rho=0,433 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, CRP, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki kalsiyum, B12, Fibrinojen, D Dimer, % (PT) ve APTT arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,295 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Tablo-14: Polisomnografi parametreleri genetik trombofili tipleri ve biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

Değişken	Grup	Ca	B12	CRP	Fibrinojen	D-Dimer	% (PT)	APT T	İstatistik
AHI	MTHFR C677T N.	-	-	0,303	0,291	0,066	0,161	-	<i>rho</i>
		0,074	0,104	0,03	0,04	0,66	0,25	0,141	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	-	-	0,295	0,195	0,343	0,245	0,050	<i>rho</i>
		0,201	0,071	0,10	0,30	0,06	0,18	0,81	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-	0,134	0,340	0,210	0,302	-0,130	-	<i>rho</i>
		0,024	0,51	0,09	0,30	0,14	0,54	0,192	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	-	-	0,267	0,304	0,147	0,305	0,017	<i>rho</i>
		0,172	0,193	0,05	0,03	0,29	0,02	0,95	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	-	-	0,323	0,272	0,275	0,205	-	<i>rho</i>
		0,218	0,068	0,01	0,03	0,03	0,11	0,088	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	-	-	0,292	0,321	0,035	0,094	0,063	<i>rho</i>
		0,164	0,174	0,23	0,18	0,92	0,70	0,81	<i>p</i>
ODİ	MTHFR C677T N.	-	-	0,386	0,347	0,119	0,219	-	<i>rho</i>
		0,170	0,120	0,01	0,01	0,43	0,13	0,213	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	-	-	0,377	0,190	0,357	0,250	-	<i>rho</i>
		0,240	0,171	0,04	0,31	0,05	0,16	0,031	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-	0,092	0,481	0,255	0,283	-0,030	-	<i>rho</i>
		0,062	0,67	0,01	0,22	0,17	0,87	0,240	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	-	-	0,343	0,325	0,206	0,314	-	<i>rho</i>
		0,240	0,222	0,01	0,02	0,13	0,02	0,086	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	-	-	0,424	0,292	0,323	0,220	-	<i>rho</i>
		0,275	0,095	0,00	0,02	0,01	0,09	0,180	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	-	-	0,351	0,361	0,000	0,196	0,076	<i>rho</i>
		0,094	0,184	0,14	0,13	0,99	0,42	0,77	<i>p</i>
MTHFR C677T N.	-	-	-0,162	-0,201	-0,355	-0,044	0,124	<i>rho</i>	
		0,011	0,241						

Toplam Uyku süresi		0,96	0,09	0,26	0,16	0,01	0,80	0,40	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,130	0,230	0,352	0,134	0,134	0,066	0,036	<i>rho</i>
		0,49	0,21	0,05	0,47	0,47	0,73	0,89	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,034	-0,122	0,194	-0,123	-0,192	-0,367	0,052	<i>rho</i>
		0,88	0,56	0,36	0,56	0,35	0,07	0,82	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,048	-0,092	0,018	0,000	-0,125	0,123	0,114	<i>rho</i>
		0,78	0,48	0,91	0,98	0,38	0,37	0,41	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	0,164	0,015	0,000	-0,065	-0,202	0,034	0,095	<i>rho</i>
		0,21	0,96	0,98	0,64	0,10	0,84	0,47	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	-0,445	-0,385	0,092	-0,084	-0,066	-0,073	0,173	<i>rho</i>
		0,06	0,11	0,72	0,75	0,80	0,77	0,48	<i>p</i>
	Evre 1 uyku süresi	MTHFR C677T N.	-0,114	0,115	0,165	0,223	0,376	-0,250	0,070
0,44			0,44	0,26	0,13	0,01	0,08	0,62	<i>p</i>
MTHFR C677T M.		-0,084	-0,055	0,026	-0,114	0,210	0,000	0,222	<i>rho</i>
		0,66	0,80	0,93	0,55	0,24	0,99	0,23	<i>p</i>
PAI-1 4G/5G N.		-0,150	0,180	0,000	0,282	0,332	-0,436*	0,114	<i>rho</i>
		0,48	0,38	0,98	0,17	0,10	0,03	0,61	<i>p</i>
PAI-1 4G/5G M.		-0,084	0,016	0,125	0,034	0,308	-0,076	0,026	<i>rho</i>
		0,57	0,97	0,37	0,80	0,02	0,58	0,89	<i>p</i>
FKTR XIII V35L N.		-0,140	0,081	0,111	0,082	0,313	-0,096	0,041	<i>rho</i>
		0,26	0,55	0,37	0,52	0,01	0,49	0,74	<i>p</i>
FKTR XIII V35L M.		0,084	-0,022	0,032	0,072	0,075	-0,476	0,060	<i>rho</i>
		0,74	0,94	0,91	0,77	0,79	0,04	0,80	<i>p</i>
Evre 2 uyku süresi	MTHFR C677T N.	0,020	-0,186	-0,094	-0,155	-0,364	0,085	0,000	<i>rho</i>
		0,90	0,20	0,54	0,31	0,01	0,59	0,99	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,000	0,405	0,233	0,035	0,111	-0,080	0,091	<i>rho</i>
		0,98	0,03	0,20	0,89	0,56	0,64	0,61	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-0,030	-0,015	0,225	-0,093	-0,161	-0,074	0,023	<i>rho</i>
		0,89	0,97	0,27	0,68	0,43	0,73	0,91	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,003	-0,055	-0,065	-0,084	-0,203	0,071	0,051	<i>rho</i>
		1,00	0,72	0,65	0,57	0,14	0,62	0,69	<i>p</i>

	FKTR XIII V35L N.	0,051	0,000	0,091	-0,022	-0,174	-0,064	0,07 5	<i>rho</i>
		0,67	0,99	0,49	0,90	0,17	0,61	0,58	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	- 0,205	- 0,025	-0,251	-0,250	-0,254	0,395	0,11 0	<i>rho</i>
		0,40	0,93	0,31	0,29	0,30	0,10	0,65	<i>p</i>
Evre 3 uyku süresi	MTHFR C677T N.	0,065	0,015	-0,012	0,022	0,054	0,093	0,10 4	<i>rho</i>
		0,67	0,94	0,92	0,87	0,72	0,50	0,47	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,065	- 0,174	-0,086	0,161	-0,231	0,000	0,21 1	<i>rho</i>
		0,73	0,35	0,67	0,37	0,20	0,99	0,25	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,101	- 0,061	-0,301	-0,282	-0,321	0,263	0,03 3	<i>rho</i>
		0,62	0,76	0,14	0,17	0,12	0,20	0,90	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,021	- 0,044	0,153	0,271	0,033	-0,045	0,16 5	<i>rho</i>
		0,87	0,76	0,28	0,04	0,80	0,75	0,23	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	0,095	- 0,066	-0,131	0,051	-0,162	0,111	0,13 4	<i>rho</i>
		0,50	0,62	0,28	0,72	0,21	0,39	0,31	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	- 0,182	- 0,172	0,353	0,264	0,194	-0,132	0,13 2	<i>rho</i>
		0,45	0,49	0,14	0,28	0,44	0,59	0,60	<i>p</i>
REM Süre	MTHFR C677T N.	0,272	- 0,082	-0,404	-0,424	-0,222	0,064	0,02 2	<i>rho</i>
		0,05	0,55	0,00	0,00	0,11	0,70	0,87	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,182	0,132	0,168	0,106	0,116	0,205	0,09 5	<i>rho</i>
		0,33	0,47	0,37	0,60	0,53	0,27	0,61	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,244	0,045	-0,057	-0,308	-0,056	-0,014	0,21 5	<i>rho</i>
		0,23	0,85	0,80	0,14	0,80	0,97	0,30	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,215	- 0,044	-0,151	-0,121	-0,092	0,121	- 0,05 2	<i>rho</i>
		0,11	0,79	0,26	0,38	0,51	0,37	0,74	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	0,326	- 0,032	-0,182	-0,193	-0,184	0,165	0,00 0	<i>rho</i>
		0,01	0,84	0,15	0,14	0,14	0,21	0,97	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	0,064	0,062	-0,083	-0,242	0,274	-0,145	0,16 1	<i>rho</i>
		0,81	0,81	0,74	0,33	0,27	0,56	0,50	<i>p</i>
NREM AHI	MTHFR C677T N.	- 0,092	- 0,095	0,304	0,324	0,085	0,134	- 0,15 2	<i>rho</i>
		0,52	0,54	0,03	0,02	0,56	0,34	0,30	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	- 0,232	- 0,072	0,283	0,184	0,365	0,287	0,08 8	<i>rho</i>
		0,21	0,69	0,12	0,31	0,04	0,12	0,67	<i>p</i>

	PAI-1 4G/5G N.	- 0,074	0,164	0,375	0,254	0,355	-0,106	- 0,22 4	<i>rho</i>
		0,72	0,44	0,06	0,22	0,08	0,62	0,29	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	- 0,180	- 0,180	0,234	0,308	0,141	0,292	0,05 1	<i>rho</i>
		0,18	0,19	0,09	0,02	0,29	0,03	0,72	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	- 0,240	- 0,054	0,324	0,295	0,285	0,192	- 0,09 2	<i>rho</i>
		0,05	0,67	0,01	0,02	0,02	0,13	0,50	<i>p</i>
FKTR XIII V35L M.	0,112	- 0,182	0,254	0,335	0,066	0,129	0,10 9	<i>rho</i>	
	0,66	0,46	0,31	0,17	0,81	0,62	0,69	<i>p</i>	
REM AHİ	MTHFR C677T N.	0,104	0,014	0,294	0,286	0,105	0,000	- 0,23 1	<i>rho</i>
		0,50	0,95	0,03	0,05	0,46	0,97	0,10	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	- 0,145	- 0,115	0,344	0,197	0,158	0,168	0,01 8	<i>rho</i>
		0,46	0,56	0,05	0,29	0,41	0,37	0,96	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	- 0,170	0,101	0,512	0,454	0,433	-0,161	- 0,26 4	<i>rho</i>
		0,41	0,63	0,01	0,02	0,03	0,43	0,21	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,064	- 0,104	0,236	0,208	0,026	0,166	- 0,09 7	<i>rho</i>
		0,63	0,47	0,09	0,13	0,89	0,24	0,52	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	- 0,023	0,073	0,295	0,224	0,125	0,033	- 0,15 4	<i>rho</i>
		0,90	0,56	0,02	0,08	0,33	0,79	0,25	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	0,085	- 0,405	0,444	0,335	0,265	0,263	0,03 4	<i>rho</i>
		0,76	0,09	0,06	0,17	0,29	0,29	0,89	<i>p</i>

Katılımcıların MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörleri normal ve mutant grupları için AHİ, ODİ, toplam uyku süresi, Evre 1 uyku süresi, Evre 2 uyku süresi, Evre 3 uyku süresi, REM süre, NREM AHİ ve REM AHİ değişkenleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasındaki korelasyon analizlerinin bulguları Tablo 15'te sunulmuştur. Tablodaki bulgulara göre;

MTHFR C677T normal grubunun AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p > 0,05$).

MTHFR C677T mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,515 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,313 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L normal grubunun AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Laktat arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,623 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun ODİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki INR, PO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü (rho=0,544 ve $p<0,05$) ve SO₂ değerleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu (rho=-0,366 ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun ODİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için $p>0,05$). Diğer

taftan, normal grubunun ODİ puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,433$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=-0,323$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L normal grubunun ODİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

Faktör XIII V35L mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Laktat arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu ($\rho=0,566$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T, PAI-1 4G/5G ve FAKTÖR XIII V35L Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının toplam uyku süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

MTHFR C677T ve FAKTÖR XIII V35L Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının Evre 1 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun Evre 1 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$).

PAI-1 4G/5G normal grubunun Evre 1 süreleri ile kandaki PCO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (ρ değerleri için $p>0,05$). Diğer taraftan, normal grubunun Evre 1 süreleri ile kandaki INR, PO₂ ve SO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu ($\rho=0,474$ ve $p<0,05$; $\rho=0,535$ ve $p<0,05$; $\rho=0,444$ ve $p<0,05$) bulunmuştur.

MTHFR C677T ve PAI-1 4G/5G Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının Evre 2 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L normal grubunun Evre 2 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L mutant grubunun Evre 2 süreleri ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 2 süreleri ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,575 ve p<0,05) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G ve Faktör XIII V35L Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının Evre 3 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

MTHFR C677T normal grubunun Evre 3 süreleri ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

MTHFR C677T mutant grubunun Evre 3 süreleri ile kandaki INR, PO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun Evre 3 süreleri ile kandaki PCO₂ değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,455 ve p<0,05) bulunmuştur.

MTHFR C677T ve PAI-1 4G/5G Faktörlerinin normal ve mutant gruplarının REM süresi ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L mutant grubunun REM süresi ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L normal grubunun REM süresi ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, normal grubunun REM süresi ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,292 ve p<0,05) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

MTHFR C677T mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,515 ve p<0,05) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

PAI-1 4G/5G mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,296 ve p<0,05) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L normal grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Laktat arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,575 ve p<0,05) bulunmuştur.

MTHFR C677T normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

MTHFR C677T mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,344 ve p<0,05) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,494 ve p<0,05) bulunmuştur.

PAI-1 4G/5G mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun REM AHİ ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=-0,277 ve p<0,05) bulunmuştur.

Faktör XIII V35L normal grubunun REM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂, Laktat ve Homosistein değerleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05).

Faktör XIII V35L mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki INR, PO₂, PCO₂, SO₂ ve Homosistein arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (rho değerleri için p>0,05). Diğer taraftan, mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu (rho=0,53 ve p<0,05) bulunmuştur.

Tablo-15: Genetik trombofili tiplerine göre polisomnografi, kan gazı, INR, Homosistein parametreleri arasındaki korelasyon

Değişken	Grup	INR	PO2	PCO2	SO2	Laktat	Homosistein	İstatistik	
AHi	MTHFR C677T N.	-	0,07	0,122	0,054	0,077	-0,118	<i>rho</i>	
		0,182	2						
	MTHFR C677T M.	-	-	0,515	-0,236	0,242	0,142	<i>rho</i>	
		0,335	0,21						
	PAI-1 4G/5G N.	0,069	0,23	0,000	0,228	0,328	0,016	<i>rho</i>	
		0,76	7	1,00	0,29	0,11	0,95	<i>p</i>	
	PAI-1 4G/5G M.	-	0,02	0,161	0,021	0,062	0,024	<i>rho</i>	
		0,313	5						
	FKTR XIII V35L N.	-	0,07	0,126	0,054	0,078	-0,112	<i>rho</i>	
		0,184	5						
	FKTR XIII V35L M.	-	-	0,295	0,082	0,382	0,623	<i>rho</i>	
		0,314	0,02						
	ODİ	MTHFR C677T N.	-	-	0,165	-0,044	0,071	-0,111	<i>rho</i>
			0,205	0,03					
		MTHFR C677T M.	-	-	0,544	-0,366	0,280	0,076	<i>rho</i>
			0,290	0,34					
PAI-1 4G/5G N.		0,078	0,03	0,142	0,013	0,433	0,044	<i>rho</i>	
		0,73	8	0,51	0,95	0,03	0,85	<i>p</i>	
PAI-1 4G/5G M.		-	-	0,219	-0,059	0,068	-0,055	<i>rho</i>	
		0,323	0,05						
FKTR XIII V35L N.		-	-	0,168	-0,048	0,074	-0,115	<i>rho</i>	
		0,202	0,03						
FKTR XIII V35L M.		-	-	0,292	0,034	0,414	0,566	<i>rho</i>	
		0,306	0,06						
Toplam		MTHFR C677T N.	-	0,17	-0,145	0,195	-0,084	0,114	<i>rho</i>
			0,084	4	0,27	0,13	0,55	0,41	<i>p</i>

Uyku süresi	MTHFR C677T M.	-	-	-0,021	-0,192	0,204	-0,057	<i>rho</i>
		0,148	0,109					
	PAI-1 4G/5G N.	0,44	0,59	0,90	0,30	0,28	0,78	<i>p</i>
		0,187	0,167	-0,171	0,190	0,160	0,210	<i>rho</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,37	0,44	0,40	0,35	0,42	0,31	<i>p</i>
		-	0,185	-0,142	0,137	-0,035	0,103	<i>rho</i>
	FKTR XIII V35L N.	0,21	0,18	0,31	0,33	0,83	0,45	<i>p</i>
		-	0,175	-0,141	0,192	-0,083	0,114	<i>rho</i>
	FKTR XIII V35L M.	0,089	0,18	0,27	0,13	0,55	0,41	<i>p</i>
		-	0,274	-0,221	0,158	0,385	0,262	<i>rho</i>
		0,217	0,27	0,36	0,55	0,11	0,28	<i>p</i>
		0,38	0,27	0,36	0,55	0,11	0,28	<i>p</i>
Evre 1 uyku Süresi	MTHFR C677T N.	0,099	0,116	-0,013	0,088	0,185	0,092	<i>rho</i>
		0,49	0,38	0,92	0,51	0,15	0,49	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,069	-	0,307	-0,105	0,225	0,022	<i>rho</i>
		0,74	0,118	0,10	0,60	0,23	0,93	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,474	0,535	-0,172	0,444	-0,041	0,173	<i>rho</i>
		0,02	0,01	0,40	0,02	0,86	0,41	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,091	-	0,145	-0,044	0,128	-0,121	<i>rho</i>
		0,51	0,061	0,29	0,79	0,36	0,41	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	0,099	0,119	-0,011	0,089	0,180	-0,112	<i>rho</i>
		0,49	0,38	0,92	0,51	0,15	0,39	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	0,415	0,184	0,155	0,268	-0,268	0,259	<i>rho</i>
		0,09	0,45	0,55	0,27	0,28	0,31	<i>p</i>
Evre 2 uyku Süresi	MTHFR C677T N.	-	0,149	-0,139	0,141	-0,091	-0,010	<i>rho</i>
		0,011	0,28	0,31	0,25	0,46	0,91	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	0,056	-	0,053	-0,214	-0,128	-0,074	<i>rho</i>
		0,80	0,139	0,77	0,25	0,52	0,70	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-	-	-0,146	-0,121	0,260	0,230	<i>rho</i>
		0,104	0,177	0,51	0,54	0,20	0,26	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	0,62	0,41	0,51	0,54	0,20	0,26	<i>p</i>
		-	0,180	-0,131	0,120	-0,110	0,000	<i>rho</i>
		0,176	0,18	0,31	0,39	0,41	0,99	<i>p</i>
		0,21	0,18	0,31	0,39	0,41	0,99	<i>p</i>

	FKTR XIII V35L N.	-	0,14	-0,135	0,149	-0,095	0,118	<i>rho</i>	
		0,018	8						
		0,91	0,28	0,31	0,25	0,46	0,40	<i>p</i>	
	FKTR XIII V35L M.	-	-	-0,204	-0,222	0,230	0,012	<i>rho</i>	
		0,575	5						
		0,01	0,53	0,41	0,36	0,34	0,98	<i>p</i>	
Evre 3 uyku Süresi	MTHFR C677T N.	-	0,01	-0,160	0,049	-0,223	-0,084	<i>rho</i>	
		0,081	6						
			0,51	0,91	0,22	0,75	0,07	0,51	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	-	0,26	-0,455	0,224	-0,027	-0,146	<i>rho</i>	
		0,145	4						
			0,44	0,15	0,01	0,23	0,92	0,44	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-	-	-0,094	-0,181	-0,222	-0,144	<i>rho</i>	
		0,282	2						
			0,16	0,40	0,68	0,39	0,29	0,49	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	-	-	-0,101	-0,058	-0,055	-0,032	<i>rho</i>	
		0,097	4						
			0,51	0,85	0,46	0,70	0,73	0,82	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	-	0,01	-0,163	0,042	-0,225	-0,038	<i>rho</i>	
		0,089	6						
		0,51	0,91	0,22	0,75	0,07	0,82	<i>p</i>	
FKTR XIII V35L M.	0,067	-	0,023	-0,319	0,295	-0,351	<i>rho</i>		
		5							
		0,81	0,66	0,92	0,19	0,23	0,14	<i>p</i>	
REM Süre	MTHFR C677T N.	-	0,03	-0,115	0,086	-0,025	0,064	<i>rho</i>	
		0,211	4						
			0,14	0,84	0,42	0,59	0,86	0,65	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	-	-	0,094	-0,127	0,165	0,174	<i>rho</i>	
		0,122	2						
			0,52	0,53	0,64	0,51	0,38	0,37	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	-	-	0,000	-0,095	0,305	0,175	<i>rho</i>	
		0,332	5						
			0,10	0,56	0,99	0,65	0,14	0,40	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	-	0,00	-0,075	0,045	-0,025	0,164	<i>rho</i>	
		0,136	0						
			0,32	0,98	0,59	0,79	0,91	0,23	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	-	-	0,064	-0,040	0,044	0,164	<i>rho</i>	
		0,292	5						
		0,02	0,68	0,62	0,73	0,73	0,21	<i>p</i>	
FKTR XIII V35L M.	0,150	0,05	-0,275	0,135	0,034	-0,028	<i>rho</i>		
		4							
		0,54	0,83	0,27	0,60	0,89	0,92	<i>p</i>	
	MTHFR C677T N.	-	0,25	-0,064	0,255	0,036	0,022	<i>rho</i>	
		0,105	5						

NRE M AHi		0,50	0,07	0,66	0,08	0,83	0,88	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	- 0,352	- 0,22 4	0,515	-0,235	0,226	0,114	<i>rho</i>
		0,05	0,24	0,00	0,20	0,22	0,56	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,075	0,19 4	0,030	0,175	0,322	0,000	<i>rho</i>
		0,75	0,35	0,88	0,42	0,11	0,99	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	- 0,296	0,00 0	0,195	0,000	0,054	0,034	<i>rho</i>
		0,02	0,98	0,16	0,98	0,74	0,81	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	- 0,165	0,04 5	0,155	0,024	0,074	-0,100	<i>rho</i>
		0,19	0,73	0,24	0,90	0,60	0,45	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	- 0,334	- 0,03 4	0,275	0,087	0,357	0,575	<i>rho</i>
0,17		0,90	0,26	0,76	0,15	0,01	<i>p</i>	
REM AHi	MTHFR C677T N.	- 0,114	0,10 0	-0,090	0,115	-0,0166	-0,054	<i>rho</i>
		0,44	0,47	0,54	0,44	0,97	0,74	<i>p</i>
	MTHFR C677T M.	- 0,244	- 0,12 4	0,165	-0,166	0,364	0,141	<i>rho</i>
		0,18	0,51	0,37	0,39	0,04	0,47	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G N.	0,041	- 0,20 0	0,20	-0,210	0,494	0,090	<i>rho</i>
		0,85	0,34	0,32	0,31	0,01	0,66	<i>p</i>
	PAI-1 4G/5G M.	- 0,277	0,07 4	-0,040	0,050	0,080	-0,095	<i>rho</i>
		0,04	0,59	0,77	0,70	0,57	0,53	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L N.	- 0,134	0,12 5	-0,041	0,091	0,074	0,000	<i>rho</i>
		0,29	0,36	0,72	0,48	0,57	0,98	<i>p</i>
	FKTR XIII V35L M.	- 0,345	- 0,24 5	0,325	-0,224	0,533	0,174	<i>rho</i>
		0,15	0,31	0,18	0,36	0,02	0,48	<i>p</i>

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kalıtsal trombofili mutasyonu bulunmayan OSAS hastalarında koagülasyon faktörlerinde AHİ ve ODİ değerleri artıkça istatistiksel anlamlılıkta artış izlenmiştir. Bu kadar yüksek korelasyon kalıtsal trombofili mutasyonları bulunan OSAS hastalarında gözlenmemiştir. Bu sebeple OSAS hastalığının; kalıtsal trombofili mutasyonları bulunmasa dahi tek başına tromboemboli için risk teşkil ettiğini düşündürmektedir.

Uyku apnesi sendromunda kardiyopulmoner, endokrin ve nörolojik hastalıkların tanı ve tedavisi tedaviye yardımcı olması açısından önem taşımaktadır. Yapılan araştırmalarla birlikte myastenia graves, hipotiroidizm, konjestif kalp yetmezliği gibi eşlik eden hastalıkların uyku apnesi sendromunun prognozunda etkili olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, katılımcıların %35,2'sinde (n=32) hipertansiyon (HT), %22,0'sinde (n=20) koroner arter hastalığı (KAH), %26,4'ünde (n=24) diyabet (DM), %50,5'inde (n=46) hiperlipidemi ve %5,5'inde (n=5) serebrovasküler hastalık olduğu tespit edilmiştir. Ersoy' un yapmış olduğu tez çalışmasında eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%32,9), diyabet (%17,0) ve konjestif kalp yetmezliğidir (%8,9) (78). Çalışmamıza katılan hastaların %63,7'sinde (n=58) yüksek düzeyde horlama, %6,6'sında (n=6) orta düzeyde horlama ve %28,6'sında (n=26) ise hafif düzeyde horlama olduğu bulunmuştur. 648 katılımcı ile gerçekleştirilen bir başka çalışmada horlama (%23,5), periyodik bacak hareketleri (%15,8) oranında gözlenmiştir (78).

Çalışmamızda AHİ puanları ile yaş, kilo, BMI puanları ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edildi. Benzer şekilde, Ayyıldız ve arkadaşlarının yapmış oldukları araştırmada uyku apnesi bozukluğu olan erkek katılımcılarda AHİ puanları ile beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, yağ yüzdesi ve kütlesi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu belirlenmiştir (79). Aynı çalışmada kadın katılımcılarda elde edilen AHİ değerlerinin, beden kitle indeksi, bel çevresi, kalça çevresi, boyun çevresi, yağ yüzdesi ve kütlesi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu bildirilmiştir. İki çalışma sonuçları birbirini destekler nitelikte olmakla birlikte cinsiyet farklılığının boyun çevresinin etkinliği açısından etkili olduğu görülmektedir. Strassberger ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada hastaların AHİ puanlarının yaş, erkek cinsiyet ve BMI ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (80).

Çalışmamızda kandaki CRP, Fibrinojen ve %(PT) değerleri artıkça AHİ puanlarının da arttığı görülmüştür. Farklı düzeylerde uyku apnesi sorunu olan bireyler ile gerçekleştirilen kontrollü bir başka çalışmada yaş, beden kitle indeksi ve fibrinojen değerleri ile özellikle AHİ puanı arasında

pozitif korelasyon gözleendiği belirtilmiştir (81). Ancak çalışmamızdan farklı olarak Demirögen ve arkadaşlarının, gerçekleştirmiş olduğu araştırmada fibrinojen değeri ile AHİ puanları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (41). Daha önce yapılan araştırmalarda çalışmamızla benzer şekilde yüksek duyarlı CRP değerleri ile AHİ puanları arasında pozitif korelasyon görüldüğü tespit edilmiştir (82,83).

Çalışmamız sonucunda ODİ puanları ile yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Strassberger ve arkadaşlarının, yapmış oldukları çalışmada hastaların ODİ puanlarının yaş, cinsiyet ve BMI ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (80). ODİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen, D Dimer ve %(PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Demirögen ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada çalışmamızla benzer şekilde ODİ puanları ile fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (41). ODİ puanları ile kandaki PCO2 değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki PCO2 değerleri arttıkça ODİ puanlarının da arttığı görülmüştür.

Feinberg' ün sağlıklı bireyler üzerinde yaptığı araştırmada yaş ile birlikte uyku evrelerinin süresi, geçişleri ve yaş ilerleyişi arasında herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (84). Ancak erkekler üzerinde yapılan bir başka araştırmada genç yetişkinler ve yaşlı bireyler arasında 1 ve 2.evrenin süresinde yaşla birlikte anlamlı düzeyde azalma olduğu ifade edilmiştir (85).2017 yılında gerçekleştirilen bir araştırmada benzer şekilde erkeklerde yaşla birlikte anlamlı bir farklılaşma gözlenirken kadınlarda görülmediği tespit edilmiştir (86). Tez çalışmamızla birlikte Evre 1 uyku süresi ile yaş arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılığın OUAS ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Pulmoneremboli hastalarında yapılan bir araştırma ile uyku apnesi olan hastalarda hastalık derecesi arttıkça D Dimer konsantrasyonunda artış görüldüğü belirlenmiştir. Ayrıca nokturnal hipoapne gözlenmesi ile ters orantılı olduğu ortaya konulmuştur (87). Bir başka araştırma ile birlikte uyku döngüsünün D Dimer seviyelerinde anlamlı düzeyde farklılığa neden olduğu ortaya konulmuştur (88). Bir başka araştırmada ise uyku parametreleri ile D Dimer seviyeleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (89). Çalışmamızda kandaki D Dimer değerleri arttıkça Evre 1 uyku süresinde arttığı görülmüştür. Çalışmalar arasında meydana gelen bu farklılaşmanın D Dimer seviyelerinin multifaktöriyel olarak etkilenmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızla birlikte yaş ve boyun çevresi ölçüsü arttıkça Evre 3 uyku süresi azaldığı belirlenmiştir. Normalde kadınlarda daha uzun sürdüğü bilinmektedir. Yaş ile birlikte en belirgin şekilde etkilenen uyku evresi 3 olarak bilinmektedir (90).

REM uyku süresi ile yaş arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Yaş ilerleyişi ile birlikte genel olarak REM uyku süresinde azalma olduğu bilinmektedir (90). Bunun yanı sıra REM süresinin insülin direnci artışı ile azaldığı belirlenmiştir (91). REM uyku süresi yaşla birlikte azalırken bunun komorbiditelerle de ilişkili olarak ortaya çıkabileceği düşünülmektedir.

NREM AHİ puanı ile yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, yaş, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça NREM AHİ puanlarının da arttığı görülmüştür. Siddiqui ve arkadaşları, tarafından gerçekleştirilen araştırmada çalışmamızdan farklı olarak NREM AHİ puanları ile vücut kütle indeksi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (92). Araştırmada NREM AHİ puanları ile cinsiyet farklılığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Liu ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları araştırma ile yalnızca kadınlarda NREM AHİ değerler ile yaş, BMI ve boyun çevresi kalınlığı ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemiştir (93). NREM AHİ puanı ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arttıkça NREM AHİ puanının da arttığı görülmüştür.

REM AHİ puanı ile kilo, BMI ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kilo, BMI ve boyun çevresi uzunluğu arttıkça REM AHİ puanlarının da arttığı görülmüştür. Liu ve arkadaşları 2011 yılında yayınladıkları araştırma ile kadınlarda REM AHİ değerler ile yaş, BMI ve boyun çevresi kalınlığı ile anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gösterdiğini belirlemiştir (93). REM AHİ puanı ile kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Bir diğer deyişle, kandaki CRP ve Fibrinojen değerleri arttıkça REM AHİ puanının da arttığı görülmüştür.

Tez çalışmamızda, uyku süresince oluşan santral apnelerin, obstrüktif apnelerin ve mikst apnelerin süresi ile uyku süresince oluşan mikst apnelerin sayısının cinsiyete göre anlamlı bir biçimde farklılaştığı ve tüm bu değişkenler için erkek değerlerinin anlamlı bir biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Apne ve hipoapnelerin süresinin kadınlarda erkeklerden 3-5 saniye daha az olduğu bilinmektedir (94). Santral apne, obstrüktif apne, mikst apnelerin erkeklerde belirgin şekilde daha yüksek seyrededir (95,96).

Fibinojen akut faz proinflamatuvar bir reaktan olma özelliği taşımaktadır. İnfalamasyon durumunda REM uyku süresi azalmaktadır (97). Benzer şekilde çalışmamızda REM uyku süresi ile kandaki Fibrinojen değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda boyun çevresi ile kandaki PO₂ değerleri arasında negatif yönlü ve PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu tespit edilmiştir. Obstruktif uyku apnesi hastalarında anatomik değişkenlerin boyun çevresi kalınlığı ile ilişkilendiği ve oksijenlenme durumunu etkilediği bildirilmiştir (95).

MTHFR C677T mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP ve D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur. Toplam uyku süresi ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Evre 2 süresi ile kandaki B12 değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki CRP değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü ve SO₂ değerleri arasında negatif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun Evre 3 süreleri ile kandaki PCO₂ değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki PCO₂ değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun REM AHİ puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Bulgular metabolik gen mutasyonunun kontrole oranla uyku apne gelişimi ve hipertansiyon ile ilişkisine katkıda bulunduğunu göstermektedir (98,99,100). Ancak D Dimer ve CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin yalnızca genetik mutasyonla ilişkili olmadığı düşünülmektedir.

PAI-1 4G/5G geni kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Özellikle anjiyotensinkonverting enzim üzerinde etkili olduğu ve uyku apnesine etki ettiği düşünülmektedir (101). Çalışmamızda PAI-1 4G/5G mutant grubunun AHİ puanları ile kandaki Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun ODİ puanları ile kandaki CRP, Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki D Dimer değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun Evre 3 süresi ile kandaki Fibrinojen değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun NREM AHİ puanları ile kandaki Fibrinojen ve % (PT) değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun

AHI puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun ODI puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun NREM AHI puanları ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun REM AHI ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. PAI-1 4G/5G gen mutasyonunun uyku apnesi hastalarında Hipertansiyon, Arterial hipertansiyon ve Pulmoner hipertansiyon gibi pek çok farklı noktada renin-anjiyotensin sistem üzerinde etkili olduğu ve bu yolla damar duvarlarındaki pıhtılaşma faktörlerini etkilediği bildirilmiştir (102, 103, 104).

Hipoksik olayların etkisi ile endotelial disfonksiyon gelişiminin meydana gelmesine pek çok hastalıkta rastlanmaktadır. Uyku apnesi olan hastalarda hipoksi düzeyinin yüksek oranda gözlenmesi endotelial disfonksiyon ile birlikte koagülasyon parametrelerinde artışa neden olabilmektedir. Faktör XIII Fibrinojen oluşumunda metabolik olarak ara basamak olarak görev alır. Bu nedenle araştırmaların pek çoğunda Faktör XIII mutasyonunun koagülasyon parametreleri ile ilişkisi ortaya konmuştur (105). Çalışmamızda Faktör XIII V35L mutant grubunun Evre 1 süresi ile kandaki % (PT) değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun AHI puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun ODI puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun Evre 2 süreleri ile kandaki INR değerleri arasında negatif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun NREM AHI puanları ile kandaki Homosistein değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Mutant grubunun REM AHI puanları ile kandaki Laktat değerleri arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur. Koçak ve arkadaşları, uyku apnesi hastalarında Faktör XIII V35L mutasyonunun anlamlı bir dağılım göstermediği sonucuna ulaşmış ancak fibrinojen etkilerinin gözardı edilmemesi gerektiğini ifade etmişlerdir (106).

6. SONUÇ

Obstruktif uyku apne sendromlu bireylerde her gece uyku süresince yaşadıkları apnelerle birlikte hipoksik döngüler sebebiyle uzun vadede başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok sistem etkilenmektedir. Çalışmamız neticesinde, kalıtsal trombofili mutasyonları bulunmayan OUAS'lı hastalarda başta fibrinojen ve D dimer gibi koagülasyon faktörlerinin; uyku evrelerinde apne, hipopne ve desaturasyonlarla korele bir biçimde meydana gelen artışlar OUAS'ın tromboembolik olayların riskini artırabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada OUAS'lı hastalarda uzun zamandır uykuda yaşanan hipoksik olayların başı çektiği tromboemboli durumu değerlendirilmektedir. Diğer kalıtsal trombofili mutant gruplardan ve normal OUAS grubundan farklı biçimde sadece Faktör XIII V35L gen mutasyonu bulunan OUAS'lılarda uykuda apne ve desaturasyonlarla korele artan homosistein seviyelerinin artışı da uykuda hipoksinin bu tip kalıtsal mutasyonlularda tromboemboli riskini daha da artırdığını düşündürmektedir. Öte taraftan kalıtsal trombofili mutasyonlarının prevalansı genel popülasyondan farklı biçimde çalışmamızdaki OUAS'lı hastalarda daha yüksek bulunmuştur. Uyku apnesinde hipoksik süreçlerin gen mutasyonlarına etkisinin anlaşılabilmesi için yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Daha çok araştırma ile beraber hastalığın patogenezinde rol alan temel mekanizmaların aydınlatılması, ilişkili hastalıkların etki düzeyi ve semptomatik ayırıcı tanı açısından literatürde gelişme sağlanacağı düşünülmektedir. Tüm bunların etkisi ile tedavi süreçlerinde yeni yöntemlerin ele alınması sağlanacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Dorasamy, P. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Risk. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2007; 3(6): 1105-11.
2. Köktürk, Oğuz, and Bülent Ciftçi. "Overlap Sendromu." *Tüberküloz Ve Toraks Dergisi* 2003; 51(3): 328-44.
3. Shahar, Eyal, Et Al. "Sleep-Disordered Breathing And Cardiovascular Disease: Cross-Sectional Results Of The Sleep Heart Health Study." *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2001; 163(1): 19-25.
4. Yaggi, H. Klar, Et Al. "Obstructive Sleep Apnea As A Risk Factor For Stroke and Death." *New England Journal Of Medicine* 2005; 353(19): 2034-41.
5. Çelen, Yelda Turgut, and Yüksel Peker. "Cardiovascular Consequences Of Sleep Apnea: II-Cardiovascular Mechanisms." *Anatolian Journal Of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2010; 10(2):
6. Von Ka, Roland, and Joel E. Dimsdale. "Hemostatic Alterations İn Patients With Obstructive Sleep Apnea and The İmplications For Cardiovascular Disease." *Chest* 2003; 124(5): 1956-67.
7. Xie, Jiang, Et Al. "Prevalence Of Pulmonary Embolism İn Patients With Obstructive Sleep Apnea And Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Overlap Syndrome." *Heart & Lung* 2019; 48(3): 261-5.
8. Lippi, Giuseppe, Camilla Mattiuzzi, and Massimo Franchini. "Sleep Apnea and Venous Thromboembolism." *Thrombosis And Haemostasis* 2015; 114(11): 958-63.
9. Izci, B., Ardic, S., Firat, H., Sahin, A., Altınors, M., & Karacan, I. Reliability and Validity Studies Of The Turkish Version Of The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*, 2008; 12: 161-8.
10. Abrishami, A. Khajehdehi, A. & Chung, F. A Systematic Review Of Screening Questionnaires For Obstructive Sleep Apnea. *Canadian Journal Of Anesthesia*, 2010; 57(5): 423-4.
11. İbrahim Hakkı B. Aylin B. "Uyku Fizyolojisi." *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007; 3(23): 1-6.
12. Şahin L, AŞÇIOĞLU M. Uyku ve Uykunun Düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2013 Jan 3;22(1):93-8.
13. Evlice At. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2012 Jan 6;21(2):134-50.
14. Ho ML, Brass SD. Obstructive Sleep Apnea. *Neurology İnternational*. 2011 Nov;3(3):E15.

15. Algın D, Akdağ GÖ, Erdinç O. Kaliteli Uyku ve Uyku Bozuklukları/Quality Sleep And Sleep Disorders. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016 Aug 3;38(1):29-34.
16. Yücege MB. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromları. Journal Of Turkish Sleep Medicine. 2016 Dec 1;3(1):24.
17. AYSAL G. Şizofrenide Obstrüktif Uyku Apnesi Riskinin Negatif Belirtilere Etkisinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, İzmir, 2021.
18. Li, Junxin Et Al. "Sleep İn Normal Aging." Sleep Medicine Clinics 2018; 13(1): 1-11.
19. Bonsignore, M. R., Saaresranta, T., & Riha, R. L. Sex Differences İn Obstructive Sleep Apnoea. European Respiratory Review 2019; 28(154).
20. Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Et Al. Obstructive Sleep Apnea and Obesity: Implications For Public Health. Sleep Med Disord. 2017;1(4):19-20.
21. Kantekin Y. Obstrüktif Uyku Apnesi ve Üst Solunum Yolu Obstructive Sleep Apne And Upper Airway. Bozok Tıp Dergisi. 2018 Apr 4;8:15-9.
22. Kara M, Onat T, Başer E, Yalvaç ES. Gebelikte Obstrüktif Uyku Apnesi. Bozok Medical Journal. 2018;8:79-82.
23. Mukherjee S, Saxena R, Palmer LJ. The Genetics Of Obstructive Sleep Apnoea. Respirology. 2018 Jan;23(1):18-27
24. Çağla BA, Şule AK. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Anestezi. Abant Tıp Dergisi. 2015 Jan 5;4(2):191-8.
25. Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Yardımcı Tanı Yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi. 2000;48(1):79-86.
26. Marrone O, Bonsignore MR. Blood-Pressure Variability İn Patients With Obstructive Sleep Apnea: Current Perspectives. Nature and Science Of Sleep. 2018 Aug 21:229-42.
27. Faust O, Acharya UR, Ng EY, Fujita H. A Review Of ECG-Based Diagnosis Support Systems For Obstructive Sleep Apnea. Journal Of Mechanics İn Medicine And Biology. 2016 Feb 23;16(01):1640004.
28. Pettitt-Schieber B, Tey CS, Nemeth J, Raol N. Echocardiographic Findings İn Children With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2021 Jun;145:110721.
29. Zhou J, Camacho M, Tang X, Kushida CA. A Review Of Neurocognitive Function And Obstructive Sleep Apnea With or Without Daytime Sleepiness. Sleep Medicine. 2016 Jul 1;23:99-108.
30. Leger D, Stepnowsky C. The Economic And Societal Burden Of Excessive Daytime Sleepiness İn Patients With Obstructive Sleep Apnea. Sleep Medicine Reviews. 2020 Jun 1;51:101275.

31. Alaçam Z, Pekcan S, Akdağ B, Şenol H. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanılı Hastalarda; Hemogram Parametreleri İle Gece Desatürasyonu İlişkisi. *Journal Of Turkish Sleep Medicine*. 2018 Sep 1;5(3).
32. Saygin M, Ozturk O, Ozguner MF, Akkaya A, Varol E. Hematological Parameters As Predictors Of Cardiovascular Disease İn Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Angiology*. 2016 May;67(5):461-70.
33. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H. Hematological İndices As Simple, İnexpensive and Practical Severity Markers Of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis. *Journal Of Thoracic Disease*. 2018 Dec;10(12):6509.
34. Hong SN, Yun HC, Yoo JH, Lee SH. Association Between Hypercoagulability and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2017 Oct 1;143(10):996-1002.
35. Barceló A, Morell-Garcia D, Sanchís P, Peña-Zarza JA, Bauça JM, Piérola J, Et Al. Prothrombotic State İn Children With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med*. 2019 Jan;53:101–5.
36. Atılğan K, Demirdaş E, Çiçekçioğlu F. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Kalp ve Damar Hastalıkları Üzerine Etkisi *Tıp Dergisi*. 2018 Apr 4;8:92-5.
37. Archontogeorgis K, Voulgaris A, Nena E, Strepela M, Karailidou P, Tzouvelekis A, Mouemin T, Xanthoudaki M, Steiropoulos S, Froudarakis ME, Steiropoulos P. Cardiovascular Risk Assessment İn A Cohort Of Newly Diagnosed Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Cardiology Research And Practice*. 2018 Mar 8;
38. Ayvaz Bç, Yararbaş Ç, Günal Am. Kardiyovasküler Hastalıklar Ve Hipertansiyonda Nutrijetik. Beslenme ve Diyetetikte Biyopsikososyal Konulara Multidisipliner Yaklaşım. 2022 Feb 20; 101-2.
39. Inonu Koseoglu H, Pazarlı AC, Kanbay A, Demir O. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease İn Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018 Jan;24(1):139-44.
40. Quan W, Zheng D, Mcevoy RD, Barbe F, Chen R, Liu Z, Loffler K, Lorenzi-Filho G, Luo Y, Mukherjee S, Tripathi M. High Risk Characteristics For Recurrent Cardiovascular Events Among Patients with Obstructive Sleep Apnoea İn The SAVE Study. *Eclinicalmedicine*. 2018 Aug 1;2:59-65.
41. Demirdögen E, Ursavaş A, Karadağ M, Coşkun F, Ediger D, Uzaslan E, Ercüment EG, Oktay GÖ. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Fibrinojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2019 Jan 12;45(3):305-10.

42. Pençe D. S. Kuraş, Hipertansiyon Hastalarında Mthfr Gen Varyasyonları ve Homosistein Düzeylerinin Karotid-İntima-Media Kalınlaşması Üzerine Etkilerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Moleküler Tıp Programı, Yüksek Lisans Tezi İstanbul, 2018;
43. Alizadeh, S., Djafarian, K., Moradi, S., & Shab-Bidar, S. C667T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cardiology*, 2016, (217), 99-108.
44. Kıvanc T, Kulaksızoglu S, Lakadamyalı H, Eyuboglu F. Importance Of Laboratory Parameters İn Patients With Obstructive Sleep Apnea and Their Relationship With Cardiovascular Diseases. *Journal Of Clinical Laboratory Analysis*. 2018 Jan;32(1):22199.
45. Yalçın B. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Nutrigenomik. Fenerbahçe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2022 Apr 4;2(1):386-94.
46. Çıkrıkçı, Kübra. "Obstrüktif Apne Sendromu Olan Bireylerde Paraoksonaz (PON1) Aktivitesi ve Pon1 Fenotipinin Belirlenmesi." Master's Thesis, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2018;
47. Bikov A, Meszaros M, Schwarz EI. Coagulation and Fibrinolysis İn Obstructive Sleep Apnoea. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2021 Mar 11;22(6):2834.
48. Abakay Ö, Şen HS, Yüksel H, Yılmaz S, Palanci Y, Tanrıku AÇ, Abakay A. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Uyku Parametreleri İle Oksidatif Stres Arasındaki İlişki. *Journal Of Clinical And Experimental Investigations*. 2014 Jan 6;5(2):271-5.
49. Stanek A, Brożyna-Tkaczyk K, Myśliński W. Oxidative Stress Markers Among Obstructive Sleep Apnea Patients. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021 Jul 19;
50. Sascău R, Zota IM, Stătescu C, Boișteanu D, Roca M, Maștaleru A, Leon Constantin MM, Vasilcu TF, Gavril RS, Mitu F. Review Of Echocardiographic Findings İn Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Can Respir J*. 2018 Nov 18; 1206217.
51. Köz S. Koroner Anjiyografi Yapılan Hastalarda Obstrüktif Uyku Apnesi (OUAS) Riski ve Ouas Risk Faktörlerine Sahip Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Sıklığı (Master's Thesis, Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2015;
52. ATILGAN ZA, Abakay A, Ülgen S. Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Sorunlar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2011 Jan 6;38(2):253-6.
53. Turan Y. Uyku Apnesi, Hipertansiyon Ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Bozok Tıp Dergisi*. 2018 Apr 4;8:1-8.

54. Bayram, Nihal Akar, and Erdem Diker. "Obstructive sleep apnea syndrome and cardiac arrhythmias." *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi* 2008;36(1):44.
55. Ursavaş A, Ege E. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Diseases. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:150-5.
56. García-Ortega A, Mañas E, López-Reyes R, Selma MJ, García-Sánchez A, Oscullo G, Jiménez D, Martínez-García MÁ. Obstructive Sleep Apnoea and Venous Thromboembolism: Pathophysiological Links And Clinical Implications. *European Respiratory Journal*. 2019 Feb 1;53(2).
57. Raj R, Paturi A, Ahmed MA, Thomas SE, Gorantla VR, Paturi AS. Obstructive Sleep Apnea As A Risk Factor For Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Feb 28;14(2).
58. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis As An Intravascular Effector Of Innate Immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2013 Jan;13(1):34-45.
59. Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Coagulation Anomalies And Treatment With Continuous Positive Airway Pressure. *Sleep and Breathing*. 2016 May;20:457-65.
60. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, And Clinical Cardiovascular Consequences. *Journal Of The American College Of Cardiology*. 2017 Feb 21;69(7):841-58.
61. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-Kb Family Of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harbor Perspectives In Biology*. 2009 Oct 1;1(4):A000034.
62. Taylor CT, Kent BD, Crinion SJ, Mcnicholas WT, Ryan S. Human Adipocytes are Highly Sensitive To Intermittent Hypoxia Induced NF-Kappab Activity and Subsequent Inflammatory Gene Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2014 May 16;447(4):660-5.
63. Zolotoff C, Bertoletti L, Gozal D, Mismetti V, Flandrin P, Roche F, Perek N. Obstructive Sleep Apnea, Hypercoagulability, and The Blood–Brain Barrier. *Journal Of Clinical Medicine*. 2021 Jul 14;10(14):3099-100.
64. Al Lawati, Nabil M., and Najib T. Ayas. "Hypercoagulability: another potential mechanism of obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease?" *Lung* 2008;(186) 195-196.
65. Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial Function In Obstructive Sleep Apnea. *Progress In Cardiovascular Diseases*. 2009 Mar 1;51(5):351-62.
66. Litvinov RI, Weisel JW. Role Of Red Blood Cells In Homeostasis and Thrombosis. *ISBT Science Series*. 2017 Feb;12(1):176-83.

67. Willenberg T, Schumacher A, Amann-Vesti B, Jacomella V, Thalhammer C, Diehm N, Baumgartner I, Husmann M. Impact Of Obesity On Venous Hemodynamics Of The Lower Limbs. *Journal Of Vascular Surgery*. 2010 Sep 1;52(3):664-8.
68. Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, Karo A, Hassan O, Hess BT, Dabbagh O. Patients With Venous Thromboembolism Appear To Have Higher Prevalence Of Obstructive Sleep Apnea Than The General Population. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2011 Nov;17(6):119-24.
69. Chung WS, Chen YF, Lin CL, Chang SN, Hsu WH, Kao CH. Sleep Disorders Increase The Risk Of Venous Thromboembolism In Individuals Without Sleep Apnea: A Nationwide Population-Based Cohort Study In Taiwan. *Sleep Medicine*. 2015 Jan 1;16(1):168-72.
70. Abd El-Azem A. Is Obstructive Sleep Apnea A Risk Factor For Development Of Venous Thromboembolism. *The Egyptian Journal Of Chest Diseases And Tuberculosis*. 2019 Oct 1;68(4):552-9.
71. Berghaus TM, Witkowska A, Wagner T, Faul C, Schwaiblmair M, Von Scheidt W. Obstructive Sleep Apnea Might Trigger Acute Pulmonary Embolism: Results From A Cohort Study. *Clinical Research In Cardiology*. 2016 Nov;105:938-43.
72. Kezban OS, Ali NA, Umran T, Talha D, Ege GB, Peri A, Leyla YA, Hasan S. Is Obstructive Sleep Apnea Syndrome A Risk Factor For Pulmonary Thromboembolism. *Chinese Medical Journal*. 2012 Oct 20;125(20):3712-8.
73. Trzepizur, W., Gervès-Pinquié, C., Heudes, B., Blanchard, M., Meslier, N., Jouvenot, M., Pays de la Loire Cohort Study Group. Sleep apnea and incident unprovoked venous thromboembolism: data from the Pays de la Loire sleep cohort. *Thrombosis and Haemostasis*, 2023;123(04), 393-401.
74. Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, García-Río F. Obstructive Sleep Apnea and Venous Thromboembolism: Overview Of An Emerging Relationship. *Sleep Medicine Reviews*. 2020 Apr 1;50:101233.
75. Peng YH, Liao WC, Chung WS, Muo CH, Chu CC, Liu CJ, Kao CH. Association Between Obstructive Sleep Apnea and Deep Vein Thrombosis/Pulmonary Embolism: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Thrombosis Research*. 2014 Aug 1;134(2):340-5.
76. Chou KT, Huang CC, Chen YM, Su KC, Shiao GM, Lee YC, Chan WL, Leu HB. Sleep Apnea and Risk Of Deep Vein Thrombosis: A Non-Randomized, Pair-Matched Cohort Study. *The American Journal Of Medicine*. 2012 Apr 1;125(4):374-80.

77. Bahar Y, Annakkaya AN, Sen C, Oktay M, AYTEKİN F, Balbay O. Assessment Of The Frequency Of Deep Venous Thromboembolism İn Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *The Aging Male*. 2020 Dec 4;23(5):1016-21.
78. Ersoy E. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromlu Hastalarda Komorbidite ve Obezite Arasındaki İlişki (Master's Thesis, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü), 2019.
79. Ayyıldız F, Toka O, Köktürk O, Rakıçioğlu N. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Antropometrik Ölçümler Ve Vücut Bileşimi İle İlişkili Midir? *Beslenme Ve Diyet Dergisi*. 2016 Aug 10;44(2):132-43.
80. Strassberger C, Zou D, Penzel T, Fietze I, Hedner J, Ficker JH, Randerath W, Sanner B, Sommermeyer D, Grote L. Beyond The AHI–Pulse Wave Analysis During Sleep For Recognition Of Cardiovascular Risk İn Sleep Apnea Patients. *Journal Of Sleep Research*. 2021 Dec;30(6):13364.
81. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity Of Obstructive Sleep Apnea İs Associated With Elevated Plasma Fibrinogen İn Otherwise Healthy Patients. *Sleep and Breathing*. 2014 Dec;18:761-6.
82. Bulcun, Emel. "Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Glukoz Metabolizma Bozuklukları, İnsülin Direnci, IL6, TNF-?, CRP ve Hscrp Düzeyleri." 2009;
83. Zouaoui Boudjeltia K, Van Meerhaeghe A, Doumit S, Guillaume M, Cauchie P, Brohée D, Vanhaeverbeek M, Kerkhofs M. Sleep Apnoea-Hypopnoea Index İs An Independent Predictor Of High-Sensitivity C-Reactive Protein Elevation. *Respiration*. 2006 Mar 1;73(2):243-6.
84. Feinberg I. Changes İn Sleep Cycle Patterns With Age. *Journal Of Psychiatric Research*. 1974 Oct 1;10(3-4):283-306.
85. Van Cauter E, Leproult R, Plat L. Age-Related Changes İn Slow Wave Sleep and REM Sleep and Relationship With Growth Hormone and Cortisol Levels İn Healthy Men. *Jama*. 2000 Aug 16;284(7):861-8.
86. Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep And Human Aging. *Neuron*. 2017 Apr 5;94(1):19-36.
87. Suquia AG, Alonso-Fernández A, De La Peña M, Romero D, Piérola J, Carrera M, Barceló A, Soriano JB, Arque M, Fernández-Capitán C, Lorenzo A. High D-Dimer Levels After Stopping Anticoagulants İn Pulmonary Embolism with Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*. 2015 Dec 1;46(6):1691-700.

88. Von Känel R, Loredó JS, Powell FL, Adler KA, Dimsdale JE. Short-Term Isocapnic Hypoxia And Coagulation Activation In Patients With Sleep Apnea. *Clinical Hemorheology And Microcirculation*. 2005 Jan 1;33(4):369-77.
89. Von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association Between Polysomnographic Measures Of Disrupted Sleep And Prothrombotic Factors. *Chest*. 2007 Mar 1;131(3):733-9.
90. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. *Physiology, Sleep Stages*. 2022 Apr 28;
91. Zou J, Liu Y, Xu H, Meng L, Zou J, Qian Y, Chen B, Yi H, Guan J, Yin S. Association Of Apnea-Hypopnea Index During Rapid Eye Movement Sleep With Insulin Resistance In Patients With Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Cross-Sectional Study. *Annals Of Translational Medicine*. 2021 Feb;9(3):
92. Siddiqui F, Walters AS, Goldstein D, Lahey M, Desai H. Half Of Patients With Obstructive Sleep Apnea Have A Higher NREM AHI Than REM AHI. *Sleep Medicine*. 2006 Apr 1;7(3):281-5.
93. Liu Y, Su C, Liu R, Lei G, Zhang W, Yang T, Miao J, Li Z. NREM-AHI Greater Than REM-AHI Versus REM-AHI Greater Than NREM-AHI In Patients With Obstructive Sleep Apnea: Clinical and Polysomnographic Features. *Sleep and Breathing*. 2011 Sep;15:463-70.
94. Jordan A, Mcevoy RD. Gender Differences In Sleep Apnea: Epidemiology, Clinical Presentation and Pathogenic Mechanisms. *Sleep Medicine Reviews*. 2003 Oct 1;7(5):377-89.
95. Nigam G, Pathak C, Riaz M. A Systematic Review On Prevalence and Risk Factors Associated With Treatment-Emergent Central Sleep Apnea. *Annals Of Thoracic Medicine*. 2016 Jul;11(3):202-3.
96. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence Of Obstructive Sleep Apnea In The General Population: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*. 2017 Aug 1;34:70-81.
97. Gouveris H, Bahr K, Jahn C, Matthias C, Simon P. The Apnea-Hypopnea Index Underestimates Systemic Inflammation In Women with Sleep-Disordered Breathing. *Journal Of Women's Health*. 2018 Jul 1;27(7):920-6.
98. Kim JK, Lee CK, Lee SG. Homocysteine and MTHFR Gene Polymorphism In Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Korean J Clin Lab Sci*. 2002 Dec 26;34(2):131-40.
99. Bekci TT, Kocak N, Kesli R. Distribution Of Common Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Mutations In Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Journal Of International Medical Research*. 2009 Dec;37(6):1718-24.

- 100.**Dai, H. L. Xing, S. J. Guang, X. F. Yin, X. L. Qu F. A16404 Association between MTHFR C677T Polymorphism and Obstructive Sleep Apnea-Related Hypertension. *Journal Of Hypertension*, 2018; 36: 215-6.
- 101.**Barcelo A, Llompart E, Barbe F, Morla M, Vila M, Agusti AG. Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1) Polymorphisms In Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Respiratory Medicine*. 2002 Mar 1;96(3):193-6.
- 102.**Toraldo DM, Nuccio F, Mauro S, Spirito F, Distante A, Nicolardi G. Frequency Of Human Leukocyte Antigens, Plasminogen Activator Inhibitor-1 and Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Polymorphisms In Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome with Or Without Pulmonary Artery Hypertension. *J Sleep Disorders Ther*. 2013;2(131):
- 103.**Mickeviciute R. Association Of ACE and PAI-1 Gene Polymorphisms With Clinical Outcomes Of Obstructive Sleep Apnea.2021;
- 104.**Badran M, Gozal D. PAI-1: A Major Player In The Vascular Dysfunction In Obstructive Sleep Apnea? *International Journal Of Molecular Sciences*. 2022 May 15;23(10):5516.
- 105.**Wells PS, Anderson JL, Scarvelis DK, Doucette SP, Gagnon F. Factor XIII Val34Leu Variant Is Protective Against Venous Thromboembolism: A Huge Review and Meta-Analysis. *American Journal Of Epidemiology*. 2006 Jul 15;164(2):101-9.
- 106.**Koçak N, Özen F, Bekçi T. Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Faktör XIII V34L Polimorfizminin Etkisi. *Journal Of Turgut Ozal Medical Center*. 2009 Jan 6;16(3):163-8.

Obstrüktif uyku apnesi sendromu tromboembolizm ilişkisi

ORJİNALLİK RAPORU

% **17**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **14**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **5**

YAYINLAR

% **6**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİLİ KAYNAKLAR

1	www.sporbilim.com İnternet Kaynağı	%4
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	Submitted to Harran Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%2
4	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	%2
5	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
6	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	%1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	www.hemsirelikkongresi.org İnternet Kaynağı	<%1
9	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1

10	jshsr.org İnternet Kaynağı	<% 1
11	medicaljournal.gazi.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
13	Submitted to Bahcesehir University Öğrenci Ödevi	<% 1
14	u100es.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
15	Submitted to University of Bradford Öğrenci Ödevi	<% 1
16	core.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
17	Submitted to Izmir Katip Āelebi Āniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
18	openaccess.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
19	cms.galenos.com.tr İnternet Kaynağı	<% 1
20	supp.apa.org İnternet Kaynağı	<% 1
21	Submitted to Sağlık Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

22 ÇAKMAK, Evrim, HAYTA, Emrullah, DOĞAN, Sevil Ceyhan, DOĞAN, Ömer Tamer, ÖZŞAHİN, Sefa Levent, TUNÇ, Gökay, ÇALIŞKAN, Sema Nur and AKKURT, İbrahim. "Obstrüktif uyku apne sendromu ve fibromiyalji sendromu birlikteliği", Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.

Yayın

23 dspace.gazi.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

24 acikerisim.gelisim.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

25 www.genclikkongresi.mu.edu.tr <% 1
İnternet Kaynağı

26 www.thejcn.com <% 1
İnternet Kaynağı

27 Adriane M. Soehner, Kathy S. Kennedy, Timothy H. Monk. "Personality Correlates with Sleep-Wake Variables", Chronobiology International, 2009
Yayın

28 Submitted to Gaziantep Aniversitesi <% 1
Öğrenci Ödevi

29 doczz.biz.tr <% 1
İnternet Kaynağı

dspace.yildiz.edu.tr

30	İnternet Kaynağı	<% 1
31	Ansai, Juliana Hotta, Thais Rabiatti Aurichio, and José Rubens Rebelatto. "Relationship between balance and dual task walking in the very elderly : Balance and dual task in oldest old", Geriatrics and Gerontology International, 2015. Yayın	<% 1
32	www.isletmecilik.org İnternet Kaynağı	<% 1
33	www.science.gov İnternet Kaynağı	<% 1
34	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	<% 1
35	Submitted to Kirikkale University Öğrenci Ödevi	<% 1
36	biomed.cnjournals.com İnternet Kaynağı	<% 1
37	Submitted to Akdeniz University Öğrenci Ödevi	<% 1
38	Submitted to Mugla University Öğrenci Ödevi	<% 1
39	ikee.lib.auth.gr İnternet Kaynağı	<% 1

		<% 1
40	www.ktu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
41	AYIK ÖKTEM, Sibel, AKHAN, Galip and PEKER, Şule. "Obstruktif uyku apne sendromlu (OSAS) olgularda obezite sıklığı ve ek hastalıklar", TÜBİTAK, 2011. Yayın	<% 1
42	acikerisim.sakarya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
43	dergiler.sgb.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
44	dokumen.tips İnternet Kaynağı	<% 1
45	lektsii.org İnternet Kaynağı	<% 1
46	tez.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1
47	acikerisim.karatay.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
48	link.springer.com İnternet Kaynağı	<% 1
49	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1

- 50 DURSUNOĞLU, Dursun, EVRENGÜL, Harun, KÜÇÜKKAYA, Bekir, TANRIVERDİ, Halil, KAFTAN, Asuman and KILIÇ, Mustafa. "Non-diyabetik hipertansif hastalarda sol ventrikül kitlesi ve fonksiyonları ile insülin direnci arasındaki ilişki", TUBITAK, 2004.
Yayın <% 1
-
- 51 acikarsiv.aydin.edu.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 52 hdl.handle.net
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 53 i-rep.emu.edu.tr:8080
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 54 www.solunum.org.tr
İnternet Kaynağı <% 1
-
- 55 DURSUNOĞLU, Neşe and DURSUNOĞLU, Dursun. "Obstrüktif uyku apne sendromu günümüzde sistemik hipertansiyon için tanımlanabilir bir risk faktörüdür", MEBAS Medikal Basın, 2005.
Yayın <% 1
-
- 56 "Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015
Yayın <% 1
-
- 57 ATILGAN, Arıtürk, Zuhâl, ABAKAY, Abdurrahman and ÜLGEN, Sıddık. "Tıkayıcı <% 1