



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

**AĞIR, ORTA, HAFİF TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE
SENDROMLU HASTALARIN SERUM İSKEMİK MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN BASİT HORLAMASI OLAN
HASTALARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Umman TUNĐ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2019



T.C.

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOğAZ KLİNİğİ

**AğIR, ORTA, HAFİF TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE
SENDROMLU HASTALARIN SERUM İSKEMİK MODİFİYE
ALBÜMİN DÜZEYİNİN BASİT HORLAMASI OLAN
HASTALARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Umman TUNę

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Üstün OSMA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2019

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	i
ÖZET	vii
SUMMARY	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. MATERYAL VE METOD	35
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	51
SONUÇ	56
KAYNAKLAR	57

TEŞEKKÜR

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

Asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan, iş hayatında disiplin anlayışımızın gelişmesinde katkısı olan, tez hazırlığı sürecinde her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, aynı zamanda tez danışmanım ve hiçbir konuda desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof.Dr.Üstün OSMA'ya saygı ve şükranlarımı sunarım.

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

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

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

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

Son olarak üzerimdeki hakları hiçbir zaman ödenemeyecek olan, bugünlere gelmemde başrol oynayan ANNEME, BABAMA,KARDEŞLERİME ve sevgili eşim İlknur MERSİN TUNÇ'a tüm varlığımla sonsuz teşekkür ederim.

KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-hipopne indeksi
ASDA	: American Sleep Disorders Association
ASDC	: Association of Sleep Disorders Center
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
DTT	: Ditiotreitol
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EUS	: Epworth uykululuk skalası
FDP	: Friedman Dil Pozisyonu
GAUH	: Gündüz aşırı uyku hali
HCT	: Hematokrit
HDL	: High Density Lipoprotein
HGB	: Hemoglobin
HI	: Hipopne İndeksi
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
İMA	: İskemik modifiye albümin
İMAR	: İskemik modifiye albümin ratio
KBB	: Kulak burun boğaz
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	: Low Density Lipoprotein
MCV	: Mean Corpuscular Volume
MPV	: Mean Platelet Volume
NREM	: Non Rapid Eye Movement
OCST	: Out of Center Sleep Testing
ODİ	: Oksijen desatürasyon indeksi
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu
PAP	: Positive airway pressure

PSG	: Polisomnografi
RBC	: Red Blood Cell
RDI	: Respiratory Disturbance Index
REI	: Respiratory Event Index
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratory Effort Related Arousals
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TSH	: Tiroid stimulan hormon
TST	: Total sleep time
UPPP	: Uvulopalatofaringoplasti
ÜHY	: Üst Hava Yolu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler	17
Tablo 2: Epworth Uykululuk Skalası	19
Tablo 3: Malampati Klasifikasyonu	21
Tablo 4: Standart PSG parametreleri	26
Tablo 5: AHİ'ye göre OUAS Sınıflaması	28
Tablo 6: Demografik veriler	41
Tablo 7: Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması	43
Tablo 8: İMA ve İMAR'ın cinsiyete göre farklılaşması	45
Tablo 9: İMA ve İMAR ile uyku parametreleri, EUS ve demografik özellikler arasındaki korelasyon	47
Tablo 10: Uyku parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyonlar	48
Tablo 11: Uyku parametreleri ile lipit arasındaki korelasyonlar	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Obstrüktif apne polisomnografi örneği	7
Şekil 2: Santral apne polisomnografi örneği	8
Şekil 3: Mikst apne polisomnografi örneği	8
Şekil 4: Hipopne polisomnografi örneği	9
Şekil 5: Mallampati skorlaması	21
Şekil 6:Friedman Dil Pozisyonu	22
Şekil 7: Fujita sınıflaması	22
Şekil 8: Sefalometrik analiz	24
Şekil 9: VOTE sınıflandırması	25
Şekil 10:Serum Distile su inkübasyonu	37
Şekil 11:Serum DTT inkübasyonu	38
Şekil 12: Çalışma grubunun AHI'ye göre dağılımı	42
Şekil 13: Çalışma grubunun İMA'ya göre dağılımı	44
Şekil 14: Çalışma grubunun İMAR'ye göre dağılımı	44
Şekil 15:İMA nın cinsiyete göre farklılaşması	45
Şekil 16:İMAR ın cinsiyete göre farklılaşması	46

ÖZET

AĞIR, ORTA, HAFİF DERECE TIKAYICI UYKU APNE HİPOPNE SENDROMLU HASTALARIN SERUM İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN DÜZEYİNİN BASİT HORLAMASI OLAN HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Patogenezinde oksidatif stres ve inflamasyonun yattığı obstrüktif uyku apne hipopne sendromunda (OUAS), bir akut faz reaktanı olan iskemik modifiye albüminin (İMA) tanıdaki önemini araştırmak.

Materyal ve Metod: Araştırma, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine horlama, uykuda nefes durması, gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH), sabahları yorgun uyanma şikayetleri ile başvuran ve Polisomnografiye göre 22 basit horlama, 22 hafif, 25 orta ve 28 ağır derece OUAS tanısı konulan hasta olmak üzere 97 hasta ile yapıldı. Hastalara kliniğimizdeki uyku laboratuvarında 32 kanallı polisomnografi (PSG) (EMBLA S 4500) uygulandı. Hastaların Epworth Uykululuk Skalasını (EUS) doldurmaları istendi. Tüm hastaların krikoid kartilajın boyun çevresi, kilo ve boy uzunlukları ölçüldü, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların ek sistemik hastalıkları sorgulandı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, EUS, boyun çevresi, VKİ, komorbidite, çeşitli PSG parametreleri ve İMA parametreleri incelendi.

Bulgular: Basit horlama, hafif, orta ve ağır derece OUAS grupları arasında cinsiyet, EUS, boyun çevresi ve apne hipopne indeksi (AHİ) yönünden anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Kan parametreleri ile yapılan incelemede dört grup arasında İMA ve iskemik modifiye albümin ratio (İMAR) yönünden anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Ağır OUAS grubunun İMA değeri basit horlama ve hafif OUAS grubundan anlamlı şekilde yüksek iken, basit horlama grubunun İMAR değeri ağır ve orta OUAS gruplarından anlamlı şekilde düşüktü. Yapılan korelasyon analizinde ise İMA ve İMAR ile AHİ, Non-REM AHİ ve REM-AHİ arasında pozitif yönlü; minimum SO_2 arasında ise negatif yönlü anlamlı ilişkiler belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, İMA'nın OUAS için değerli bir oksidatif stres göstergesi olarak rol oynayabileceği ve OUAS'ın varlığını ve ciddiyetini yansıtmak

için kullanılabilecek iyi bir biyobelirteç olduğu belirlendi. Ancak bu potansiyel biyobelirtein klinik önemini ve bunun tanı, takip ve tedavi açısından faydalarını anlamak, daha geniş serilerde daha fazla klinik denemeyi gerektirdiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu, İskemik Modifiye Albümin.



SUMMARY

SERUM ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN PATIENTS WITH SEVERE, MODERATE, MILD OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME (OSAS): COMPARISON BETWEEN THE OSAS PATIENTS AND SIMPLE SNORING PATIENTS

Objective: The aim of this study was to investigate the importance of ischemia-modified albumin as acute phase reactant in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OUAS) that has oxidative stress and inflammation in the pathogenesis.

Material and Methods: The study was carried out at Antalya Training and Research Hospital Ear Nose Throat Polyclinic between 15.09.2018 and 15.01.2019. 97 patients who have patients with snoring, sleep-breathing, daytime sleepiness, waking up in the mornings, and headache included and patients divided into four groups: 22 simple snoring, 22 mild OUAS, 25 moderate OUAS and 28 severe OUAS. The patients were administered a 32-channel PSG (EMBLA S 4500) in a sleep laboratory in the Ear Nose and Throat clinic. The patients were asked to complete the Epworth Sleepiness Scale (EUS). Neck circumference, weight and height were measured from the upper part of the cricoid cartilage and body mass index (BMI) was calculated. Additional systemic diseases of patients were questioned. Age, gender, EUS, neck circumference, BMI, additional disease, PSG parameters and IMA were examined.

Results: Significant differences were found between gender, neck circumference, EUS and AHI between simple snoring, mild OUAS, moderate OUAS and severe OUAS groups ($p < 0,05$). Significant differences were found between the four groups in terms of IMA and IMAR ($p < 0,05$). While the IMA value of the severe OSAS group was significantly higher than the simple snoring and mild OSAS group; the simple snoring group has significantly lower IMA than the severe and moderate OSAS groups. In the correlation analysis, IMA and IMAR showed a positive correlation between AHI, Non-Rem AHI and Rem-AHI while there was

negative significant relationships were determined between IMA and IMAR and minimum SO₂ ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was determined that IMA may play a role as a valuable indicator of oxidative stress for OUAS and is a good biomarker that can be used to reflect the presence and severity of OUAS. However, understanding the clinical significance of this potential biomarker and its benefits in terms of diagnosis, follow-up and treatment require more clinical trials in the larger series.

Key words: OSAS, Ischemia-modified Albumin





1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne hipopne sendromu, uyku sırasında üst hava yolunun (ÜHY) tekrarlayan depresyonu, horlama, rahatsız uyku ve aralıklı hipoksiye bağlı olarak görülen yaygın bir kronik hastalıktır (1). ÜHY'nin ani açılması, inspiratuar hava basıncının mekanik travması, epizodik hipoksemi ve reoksijenasyon nedeniyle doku hasarına ve lokal inflamasyona neden olurken; sempatik sinir sistemi, oksidatif stres, hiperkoagülasyon, endotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyonun tonik yükselmesine neden olur (2, 3).

Yapılan önceki araştırmalar OUAS'ın, artmış inflamatuvar mediatör seviyeleri ve tekrarlanan oksijen desatürasyonu ve resatürasyon işlemine sekonder ortaya çıkan oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4, 5). Ancak OUAS'ın tespitinde İMA'nın bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendiren araştırmalar oldukça kısıtlıdır.

İskemik modifiye albümin, iskemi ve oksidatif stresin yeni ve ortaya çıkan bir belirteci olarak kabul edilmiştir (6). İskemi/reperfüzyon sırasında, albüminin amino terminalinin yapısı, kobalt bağlama kapasitesinin düşmesine neden olacak şekilde değişir ve bu, İMA'nın oluşumuna yol açar (7). İskemi başlangıcından sonraki dakikalar içinde artar ve seviyeleri birkaç saat yükselir ve 24 saat içinde normale döner (8). Aralıklı hipoksi, hipoksi/reoksijenasyon sekansları ve OUAS'lı hastalarda yüksek oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna neden olan başlıca olaylardır. Vasküler tonus ve endotel fonksiyonu, OUAS'ın kardiyovasküler morbidite ile ilişkisinde rol alabilecek 2 önemli faktördür. Endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu, OUAS'ta nitrik oksit ve asimetrik dimetilarjinin seviyelerindeki değişiklikler olarak yansıtılmıştır (9, 10).

Bu noktadan hareketle hazırladığımız çalışmamızda patogenezinde oksidatif stresin ve inflamasyonun yattığı OUAS'da İMA'nın tanıdaki önemini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

İnsanlık tarihi kadar eski olan OUAS'ın geçmişine bakıldığı zaman, M.Ö. 360 senesinde Büyük İskender döneminde Karadeniz'de yaşayan Dionysius'un bütün OUAS belirtilerini taşıdığı tarih kitaplarında belirtilmektedir. Dionysius'un horladığı, sık sık uyukladığı, aşırı şişman olduğu, apne durumuna girdiği zaman iğne batırılmak suretiyle uyandırıldığı yazmaktadır (11).

Charles Dickens, 19. yüzyılın başlarında yaşamıştır ve OUAS'ı o dönemlerde en iyi anlatan yazardır. Dönemin zenginlerinden Samuel Pickwick adında bir İngiliz, Londra'da Pickwick adında bir kulüp kurmuştur ve Dickens'tan, bir gazetede bu kulüpte olanları yazmasını istemiştir. Dickens kulübün üyelerini ve çalışanlarını tüm özellikleriyle, ayrı ayrı yazmış ve Pickwick Paper adı ile yayınlamıştır. En başta kulübün sahibi Samuel Pickwick olmak üzere kulüpteki bütün üyeler olur olmaz her yerde uyuklayan, horlayan ve şişman kişilerden oluştuğu yazılmıştır (12-15).

Burwell ve ark.'ları 1956 yılında, American Journal of Medicine isimli dergide aşırı şişmanlıkla beraber bulunan hipoventilasyona Pickwickian Sendromu adını vermişlerdir.

Chicago Üniversitesi'nden Aseriksky ve ark.'larının 1957 yılında yaptıkları çalışmalar, uyku bozukluğuyla ilgili yapılan en önemli çalışmalar arasındadır. Uykudaki non rapid eye movement (NREM) ve rapid eye movement (REM) periyodları, bu araştırmalardan sonra tanınmaya başlamıştır. 1959 yılında Cole ve Alexander pulmoner hipertansiyon, hipoventilasyon ve obezite arasındaki ilişkiyi göstermiştir (11).

Polisomnografi, 80 civarında uyku hastalığını birbirinden ayırabilme ve özellikle de OUAS tanısı koymada çok önemli bir yere sahiptir. PSG'yi ilk kez Gestaut ve ark.'ları, 1965 senesinde uygulamıştır.

Guilleminault ve ark.'ları 1973'te Stanford Üniversitesi'nde uyku kliniği kurmuş ve OUAS terimini ilk defa kullanarak, tıp literatürüne girmesini sağlamışlardır. Tilkian ve ark.'ları tarafından 1978'de OUAS'ın ritim ve hemodinamik bozuklukları yayınlanmıştır (16). OUAS tedavisinde 1978 senesinde

Mata trakeostomi, 1952 senesinde İkematsu palatofarengoplasti tekniğini, 1981 senesinde Fujita uvulopalatofarengoplasti tekniğini tanımlamıştır. Sulvian ise, 1982 yılında OUAS tedavisinde nazal- Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) kullanmaya başlamış ve olumlu sonuçlara ulaştığını ifade etmiştir.

2.2. Uyku Fizyolojisi

Öncelikle beyinin bir fonksiyonu olan uyku, aktif bir durum ve çok boyutlu bir işlemdir. Normal bir uyku, iki evreye sahiptir. Bunların ilki, NREM diğeri REM evresidir. NREM uykuyu elektroensefalografik paternlerine göre 3'e ayırmak mümkündür. NREM-I, II yüzeysel uyku ve NREM-III derin uyku şeklinde isimlendirilir. Her bir uyku döngüsü ortalama 90 – 120 dakika sürmektedir. Bir gecede 3-6 kere tekrarlanan bu uyku siklusu, uyanıklık ile 4 uyku dönemi arasında yaşanan periyodik geçişlerden meydana gelir. NREM uykusu retiküler aktivatör sistemin kortikal inhibisyonunun sonucunda ortaya çıkmakta iken, REM uykusunu ise pontin mekanizmalar kontrol etmektedir (17). Rechtschaffen ve Kales tarafından standardize edilen kurallara göre uyku dönemleri şöyledir: (18)

Uyanıklık: Alfa aktivitesi ya da karışık frekanslı, düşük voltajlı EEG ile karakterizedir.

Evre 1: İlk uyanıklık durumundan uyku durumuna geçiş dönemidir. Alfa aktivitesi uykuya dalış ile kaybolur ve polimorf, teta frekansında bir faaliyete dönüşür. EEG'de santral bölgelerde asimetrik olabilen verteks “sharp” ları bu dönem için karakteristiktir.

Evre 2: Kortikal bioelektrik aktiviteler bu evrede daha da yavaşlar. Kas tonusundaki azalma sürer. Bu faza özgü olan grafiksel elemanlar, EEG'de görülmeye başlanır. Uyku iğleri, oldukça sinüzoidal yüksek frekanslı kısa süreli biyoelektrik aktivitelerdir. K kompleksleri aşağı yukarı yarım saniye süren, temel aktiviteden daha yüksek amplitüdlü yavaş dalga kompleksleridir. Uyku iğleri, K komplekslerinin arkasında, önünde ya da bağımsız olabilirler.

Evre 3: Daha önceki evrelere kıyasla kas tonusundaki düşüş artmıştır. EEG'deki hakim frekans da deltaya doğru kayma başlamıştır. Uykunun en derin evresidir. Bu evreye yavaş dalga duygusu adı verilir.

REM Dönemi: PSG’de göz küresi kanallarında görülen hızlı göz hareketleri görülür. Diafragma harici kas tonusu sıfıra yaklaşır. Seyrek de olsa seyirme şeklinde kısa süreli tonus değişiklikleri görülebilir (18).

Uyku periyodu süresi, uykuya ilk geçiş ile uyanma arasında olan süredir. Toplam uyku süresi ise, uyku periyodunda geçen gece uyanmalarının çıkarılmasıyla ulaşılan rakamın, dakika cinsinden ifadesidir. NREM ve REM’den oluşan uyku dönemi, bir uyku siklusudur. Normal bir yetişkin, bir gecede ortalama 3-6 REM yaşamaktadır. Bu periyodlar uyku süresinde kendilerini yaklaşık 90-120 dakikada tekrarlamaktadır. Gecenin ilk yarısında yavaş dalga uykusu; ikinci yarısında ise REM dönemleri ağırlıkta olmaktadır.

NREM dönemindeki fizyolojik ölçümler oldukça düzenli olmaktadır. REM döneminde ise otonom sinir sistemi aktivasyonu meydana gelmekte, buna bağlı kan basıncı, kardiyak ve respiratuvarda düzensizlik görülmektedir (17). REM döneminde yaşanan interkostal kas inhibisyonu nedeniyle akciğer volümünde azalma görülebilmektedir. Tam anlaşılamamış olan bu mekanik düzensizlikten dolayı hipoksemi oluşabilmekte, saturasyon kolayca etkilenebilmektedir. REM döneminde kas aktivasyonundaki azalma, bazı ÜHY kaslarında da görülebilmekte, ikincil olarak da havayolu darlıkları ya da kollapsı oluşabilmektedir (18, 19). Özellikle medial pterigoid ve genioglossus kaslarındaki inaktivasyon nedeniyle, dilin prolapsusu ve mandibulanın retrüzyonu oluşabilmektedir(20). Bu durum ÜHY obstrüksiyonuna kolaylıkla yol açabilmektedir (21, 22).

Normal uykuda kandaki karbondioksit-oksijen seviyelerine verilen cevaplar farklılaşabilir. Hem NREM, hem de REM dönemlerinde hipoksemiye verilen cevap baskılanmıştır. Bunun yanında hipoksik uyarılara REM döneminde, NREM dönemine göre daha iyi cevap verilmektedir.

2.3. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Modern anlamda ilk uyku sınıflaması 1979’da Association of Sleep Disorders Center (ASDC) tarafından hazırlanmış ve ‘Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders’ adıyla yayınlanmıştır (23). Uyku tıbbında yaşanan bilgi birikimi ve hızlı gelişmeler sayesinde bu sınıflama kısa sürede güncelliğini kaybetmiş ve 1990 yılında American Sleep Disorders Association (ASDA), ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması’nı (ICSD) oluşturmuştur (24).

Aradan geçen yıllarda eleştiriler doğrultusunda ICSD, 2014 yılında yeniden hazırlanarak 'ICSD-3' adı ile yayınlanmıştır (25). Bugün bütün dünya da yaygın kabul gören ICSD-3 sınıflandırması 7 ana gruptan oluşmaktadır:

1. Uykuyla alakalı solunum bozuklukları
2. İnsomniler
3. Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
4. Hipersomniyle seyreden santral hastalıklar
5. Uykuyla alakalı hareket bozuklukları
6. Parasomniler
7. Diğer uyku hastalıkları

2.4. Uykuda Solunum Bozuklukları

Bugün tüm dünyada kabul gören ICSD-3 sınıflamasındaki ana gruplardan biri 'uykuda solunum bozuklukları'dır (25). Uyku esnasındaki solunum düzeninde patolojik düzeyde görülen değişikliklerin yol açtığı, mortalite ve morbiditeye neden olan klinik tablolara uykuda solunum bozuklukları adı verilmektedir. Uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık ve 17 alt başlık olarak sınıflandırılmıştır:

A. Obstrüktif uyku apne sendromu

1. Erişkinde obstrüktif uyku apne sendromu
2. Çocukta obstrüktif uyku apne sendromu

B. Santral uyku apne sendromu

3. Cheyne- Stokes solunumu (CSS) ile birlikte santral uyku apne
4. Cheyne- Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu
5. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne
6. İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apne
7. İnfantların primer santral uyku apnesi
8. Prematürelerin primer santral uyku apnesi
9. Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apne

C. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları

10. Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS)
11. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
12. Hipotalamik disfonksiyon ile birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
13. İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
14. İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
15. Medikal hastalığa bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

D. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

E. İzole semptomve varyantlar

16. Horlama
17. Katatreni

2017’de bu sınıflama yeniden revize edilmiş ve en sonda ki horlama ve katatreni normalin varyantı şeklinde değiştirilmiştir (25).

2.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Uyku esnasında üst havayollarında tam (apne) veya kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan, gece desaturasyon ve GAUH ile seyreden bir durumdur (25,26). ICSD-3 sınıflamasına göre erişkin ve çocukluk çağı OUAS olarak iki başlık altında sınıflanmıştır.

Erişkin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

A+B kriterleri veya C bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygu durum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması.

B. Polisomnografi veya Out of Center Sleep Testing (OCST) ile yapılan kayıttan; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal saptanması veya

C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforuyla ilişkili arousal saptanması tanı için yeterlidir.

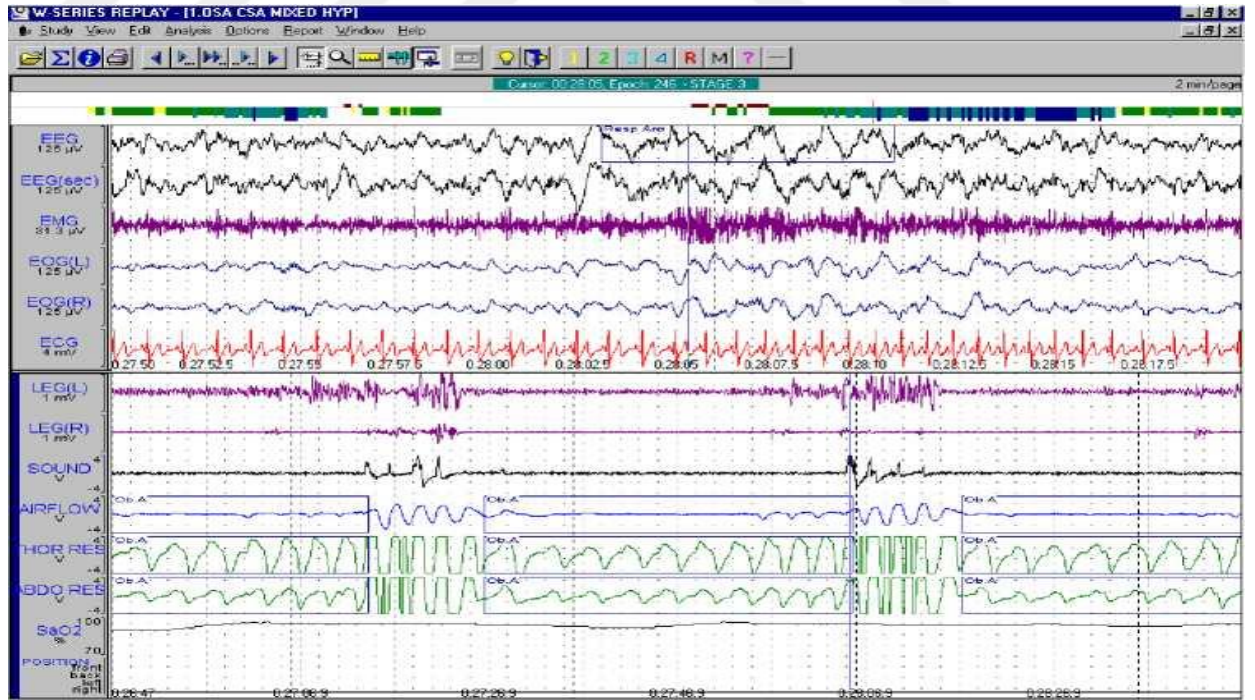
OCST’de, EEG olmadığı için, toplam uyku süresinin yerine monitörizasyon süresi kullanılmaktadır. OCST’nin saptadığı AHİ yerine Respiratory Event Index (REI) yani solunumsal olay indeksi kullanılmalıdır. Solunum skorlanırken AASM’nin güncel skorlama kurallarına dikkat edilmelidir.

2.5.1. Tanımlar

Apne: 10 saniye ya da daha uzun süre ile burunda ve ağızda hava akımının azalması olarak tanımlanır (27).

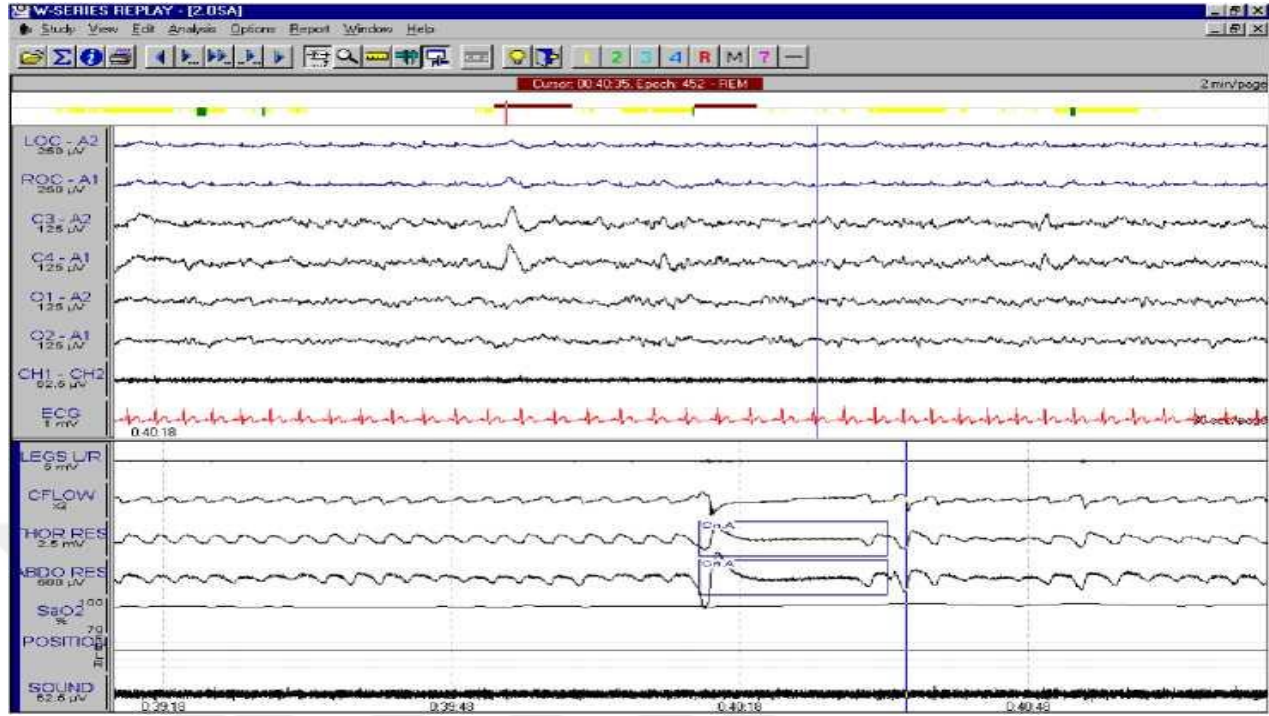
Apneler solunum çabasının olup olmasına göre sınıflandırılmaktadır: (28)

1. Apne boyunca solunum çabası artıyor ya da devam ediyorsa buna obstrüktif apne denir (Şekil 1).



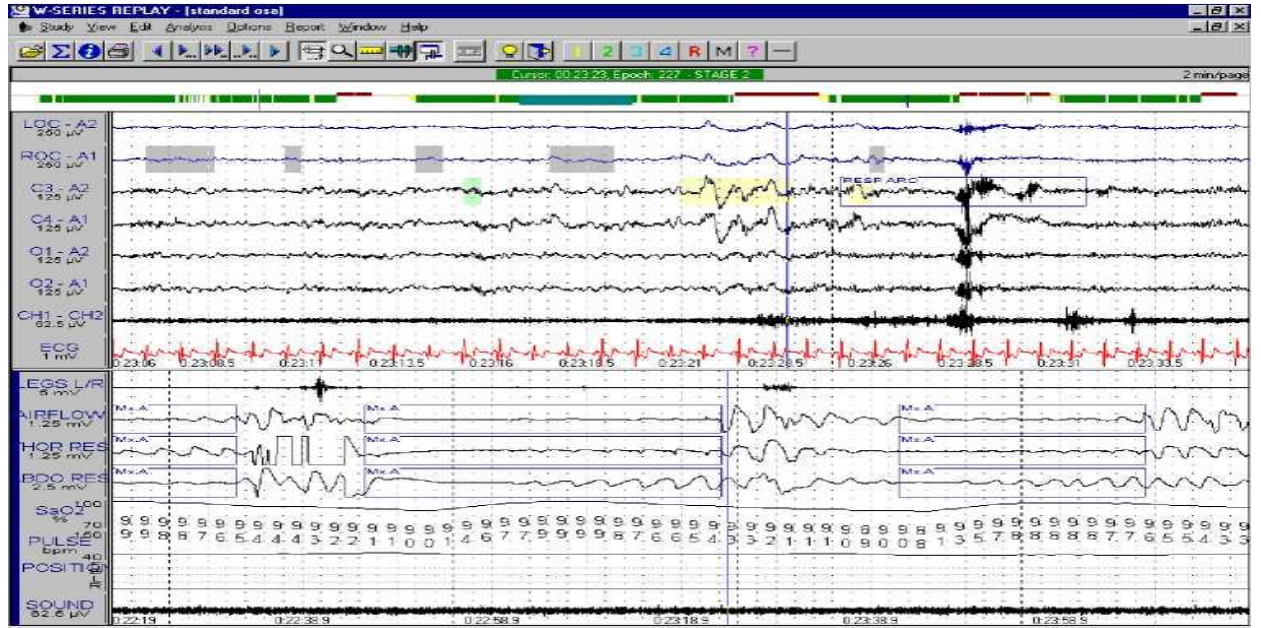
Şekil 1: Obstrüktif apne örneği

2. Apne süresince solunum çabası yoksa buna santral apne denir (Şekil 2)



Şekil 2: Santral apne örneği

3. Apnenin başında solunum çabası yok iken sonrasında solunum çabası görülüyorsa buna mikst apne denilmektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Mikst apne örneği

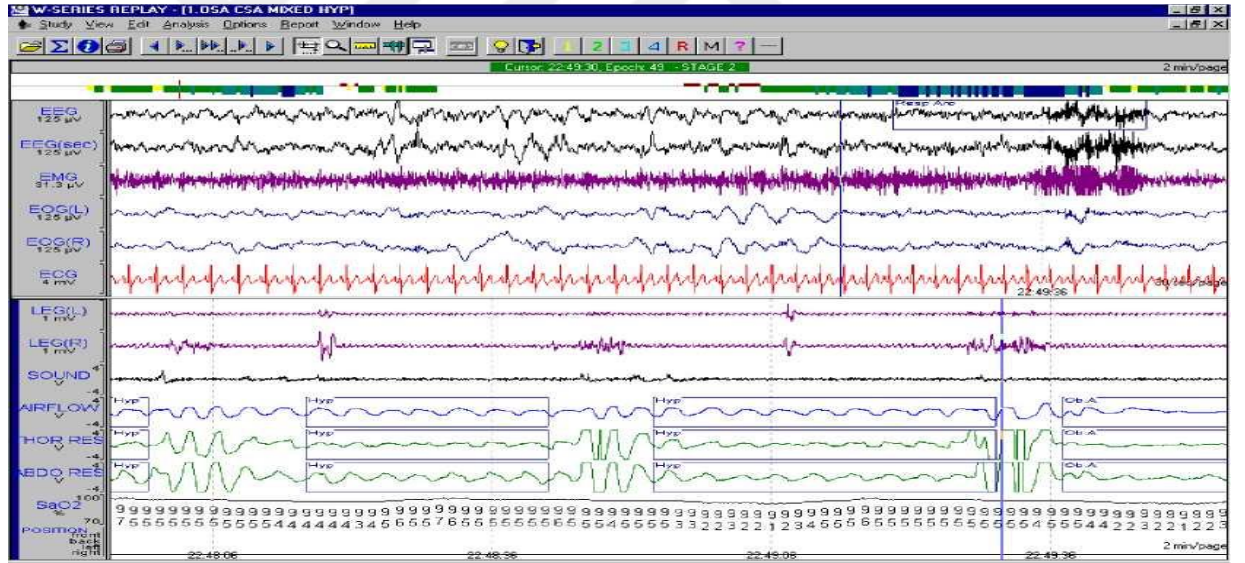
Hipopne: AASM'nin 2017 skorlama kılavuzunda, bir solunum olayına hipopne demek için aşağıda belirtilen 2 kriter yer almaktadır (29):

A. Aşağıdaki kuralların hepsi varsa hipopne olarak skorlanır.

1. Nazal basınç sensörü (alternatif hipopne sensörü) bazalin en az %30'u kadar azalmalıdır.
2. Süre en az 10 sn olmalıdır.
3. Olay öncesi bazale göre > %3 satürasyon azalması olmalı ya da arousalla sonlanmalıdır.

B. Hipopne olabilmesi için şu kriterlerin hepsinin sağlanması gereklidir.

1. Nazal basınç sensörü (alternatif hipopne sensörü) bazalin en az %30'u kadar azalmalıdır.
2. Süre en az 10 sn olmalıdır.
3. Olay öncesi bazale göre > %4 satürasyon azalması olmalıdır.



Şekil 4: Hipopne örneği

Solunumsal Olay İndeksi (SOI): Uyku saati başına düşen hipopne ve apnelerin toplam sayısını belirtir.

Arousal: Uyku sırasında apne ya da hipopneyi sonlandıran daha hafif uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler şeklinde tanımlanmaktadır. NREM

fazında EEG’de 3 saniyeden fazla süren teta ya da alfa aktivitesine geçiş olurken, REM fazında eş zamanlı submental EMG amplitüdünde artış eşlik eder. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt şeklinde görülür. Uykunun bölünmesine yol açar ve bu yüzden gündüz vakti aşırı uyku hali görülür. Arousallar, apne sonrasında ÜHY açıklığını sağlamak için gereklidir. Bu konu hakkında hala tartışmalar olsa da arousal oluşumunda; hiperkapni, hipoksi ve artan havayolu direnci gibi pek çok mekanizma rol oynamaktadır (30).

Arousal indeksi: Uykuda bir saatte görülen arousal sayısıdır. Arousal indeksin 10’un altında olması normal şeklinde kabul edilmektedir.

Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal (RERA): En az 10 saniye boyunca devam eden, hava akımı kısıtlanması veya artan solunum çabası ile karakterize solunum paterni, arousal ile sonlanıyor ve olay hipopne veya apne kriterlerine uymuyor ise RERA olarak adlandırılır (28). Solunum çabasını ölçmek için özefagus manometresi tercih edilir.

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen vaktin bütün kayıt süresine oranıdır.

Total Uyku Süresi (Total Sleep Time, TST): Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Uyku boyunca görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index, (RDİ): Uyku saati başına düşen RERA, hipopne ve apne toplamıdır.

2.5.2. Epidemiyoloji

OUAS ile alakalı çalışmaları genel olarak üç grupta incelemek mümkündür:

1- Tanıklı apne öyküsüne ya da habitüel horlamaya dayanan, sadece anket verisi içeren çalışmalar.

2- Çalışmaya dahil edilen gruptan belirlenmiş ya da rastgele seçilen bir grup hastaya, anket verilerinin yanında, nokturnal solunum monitorizasyonu ya da nokturnal PSG yapılan çalışmalar.

3- Çalışmadaki bütün olgulara nokturnal solunum monitorizasyonu ya da PSG uygulanan çalışmalar (31).

Polisomnografi, OUAS tanısında standart tanı yöntemi olsa da, bu yöntem zaman alıcı, pahalı, özel cihaz ve ekip gerektirdiği için doksanlı yıllarda sadece oksimetreyle oksijen saturasyonu ya da en fazla dört kanaldan horlama, vücut pozisyonu, torako-abdominal hareketler gibi parametreleri değerlendiren cihazlar kullanılmış ve OUAS sıklığı ölçülmeye çalışılmıştır (16). Saha taramalarında kullanılan bu cihazlarla yapılan değerlendirmelerde, uygulama esnasında ortaya çıkabilecek kayıt veya hasta ile alakalı problemleri ortadan kaldırabilecek bir teknisyen yoktur. Bu yüzden hatalı veya eksik sonuçlar verebilmektedirler. Buna karşın bu cihazlar, daha fazla hastayı daha az maliyetle tarama olanağına sahiptir (32).

Buna göre bütün PSG parametrelerinin değerlendirildiği laboratuvar çalışmalarında OUAS sıklığı % 0.7-% 5.1 değerleri arasında değişim göstermektedir. OUAS sıklığıyla ilgili yapılan ilk çalışmayı Lavie 1502 endüstri işçisine anket uygulayarak yapmıştır. Seçilen 300 kişiden 78'ine polisomnografik çalışma yapılmıştır. AHİ > 10 kabul edildiğinde sıklık % 2.7 olarak bulunmuştur. Özel bir gruba uygulandığı için, topluma genellenebilecek bir çalışma olmamıştır (16).

Young tarafından yapılan Wisconsin çalışmasında AHİ'si 5 ve üstünde olan kadın olguların sıklığı % 9, erkek olguların sıklığı % 24 olmasına rağmen aynı çalışmada yapılan anket sonuçlarına göre semptomatik olan olgular (Günlük aktiviteleri engelleyen kontrol edilemeyen uyku hali, gündüz aşırı uyku hali gibi) OUAS kabul edilmiştir. (33). Benzer şekilde 2001'de Hong Kong'tan yayınlanan bir çalışmada AHİ>10 ile beraber semptomu olan olgular OUAS kabul edilmiştir (34).

En fazla dört kanaldan kayıt yapan, taşınabilir cihazlar ile yapılan saha çalışmalarında OUAS sıklığı % 1-9 arasında değişmektedir.

Pek çok ülkeden araştırmacılar, kendi toplumunda bulunan OUAS prevalansı konusunda araştırmalar yapmış ve çeşitli sonuçlara ulaşmıştır. İngiliz Stradling, 1995'te, seksenlerden itibaren yapılan sıklık araştırmalarını toplayıp AHİ kriterleri üstünden değerlendirmiştir (35). Bu çalışmaya göre OUAS sıklığı % 1-% 5 arasında değişim göstermektedir.

Türkiye’de OUAS sıklığı ile alakalı yapılan araştırmada, habitüel horlamaya sahip insanlarda saptanmış olan OUAS sıklığını ülke nüfusuna uyarladıktan sonra ortaya çıkan OUAS prevalansı % 16.9-20.1 olarak tahmin edilmiştir (36). Literatürle oldukça uyumlu olan bu sonuçlara göre Türkiye’de 10 milyondan fazla OUAS’lı hasta olduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak veriler, hem tüm dünyada hem de Türkiye’de OUAS ’ın ne kadar sık olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.3. Fizyopatoloji

ÜHY’nin açık olması, solunumun normal bir şekilde devam etmesi için gerekli olmaktadır. Kollabe olabilme özelliği olan ÜHY yapıları, ÜHY kapanması ve daralması için potansiyel risk taşımaktadır. Fonksiyonel ve morfolojik özelliklerin bir araya gelmesi, normal inspirasyon sırasında ÜHY’nin kapanmasına karşı bir koruma oluşturmaktadır.

Uyanıklık ve uyku döneminde ÜHY’nin sürekli devam eden açıklığı, büyük ölçüde ÜHY’nin morfolojik düzenine bağlıdır. İnspire edilen havayı ısıtan, nemlendiren ve filtre eden nazal pasaj, kemik ve kartilaj ile çevrilidir. Larenks ve ekstratorasik trakea ise açıklığını kartilaj desteği ile sağlar. Farenks ise ÜHY’nin kollabe olabilen kısmını oluşturur (37).

Üst havayolları segmentlerinin genişleyebilme ve kollabe olabilme özellikleri farklılık gösterir. Wilson ve ark.’larının infant kadavrada yaptıkları çalışmalara göre ÜHY kas aktivitesinin olmadığı durumlarda orofarenks, hava yolu kapanmasına en hassas kısımdır. Bunu sırayla hipofarenks, nazofarenks ve larinks takip eder. Uyanık yetişkinlerde nasal CPAP kullanarak ve kullanmayarak elde edilen BT taramalarında ÜHY’nin genişleyebilmesinin nazofarenksten hipofarenkse doğru gittikçe arttığı tespit edilmiştir (38).

OUAS hastaları, normal kişilerle karşılaştırıldığında uyanık iken belirgin olarak daha fazla genioglossus aktivitesine sahiptir (39, 40, 41). Bu muhtemelen bu hastalarda farenks boyutlarını daraltma eğiliminde olan anatomik faktörleri kompanze etmektedir (39, 41).

Genioglossus aktivitesi, inspirasyon esnasında fiziksel olarak artış gösterir ve farengeal boyutların büyümesine neden olur (39,42). Farengeal havayolunun bu davranışı uyku esnasında tersine döner ve inspirasyonda daha düşük olur. Uyku ve

uyanıklık dönemlerinde nöromuskuler aktivitedeki bu supresyonun miktarı uyku evreleri arasında farklılık göstermektedir.

Basner ve ark.'ları normal kişilerde yaptıkları bir çalışmada evre 2 uyku dönemine göre, yavaş dalga uyku döneminde genioglossus kas aktivitesinin belirgin olarak daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir (42).

Solunum performansı, ÜHY kasları ve göğüs inspirasyon kasları arasında, hem zamanlama hem de büyüklük bakımından uygun bir koordinasyon olduğunda etkili olarak sürdürülür. NREM uyku döneminde hipoksinin indüklediği periyodik solunumda, motor uyarı azaldıkça, ÜHY kas aktivitesi, göğüs duvarı aktivitesinden daha hızlı olarak azalır (43). ÜHY kas aktivitesinin, göğüs duvarı aktivitesine oranının kritik bir değerin altına düşmesi, ÜHY inspirasyon direncinde hiperbolik bir artışa neden olur.

Obstrüktif apne esnasında muhtemel fizyopatolojik olaylar aşağıdaki gibidir. Uykunun başlaması ile ÜHY kas aktivitesinin azalması farengeal daralmaya yol açar. ÜHY direncinde artış, inspirasyon esnasında intratorasik basıncın, ÜHY'ye iletilmesini artırır. İntرالuminal basınçtaki artış farengeal daralmayı daha da artırır. Artan direnç ve kimyasal stimulusa cevap olarak, ÜHY kaslarının solunum yardımcı kaslarına göre yetersiz aktivasyonu farengeal kapanma ile sonuçlanır. Takip eden apne esnasındaki ilerleyen hiperkapni ve hipoksi, solunum yardımcı kasları ve ÜHY kaslarına motor uyarıyı artırır. Farengeal açılma ve uyanma ÜHY kas aktivitesinde büyük bir artışla meydana gelir. Hava yolunun yeniden oluşması arteriyel PCO₂'yi azaltır, arteriyel PO₂'yi artırır. Bu devir uykunun başlaması ile tekrarlar (37).

ÜHY'de oluşan darlıklar, yumuşak damak, uvula, tonsiller, tonsil plikaları, dil kökü, farengeal kas ve mukozal katlantılar tarafından oluşturulur. Aşağıdaki dört faktör veya bu faktörlerin kombinasyonu horlamanın derecesini belirlemektedir:

a- Özellikle farengeal kasların dilatatör etkisi ile genioglossus kasının protruzif etkisi hava yolu açıklığını belirleyen major etkenlerdir. Yumuşak damağın, uvulanın ve farengeal mukozal katlantıların dil kökü ile farenks arka duvarı arasındaki tekrarlayan vibrasyonu horlamayı oluşturmaktadır (44). ÜHY genişletici kaslarının aktivitesini inhibe eden alkol, sedatif veya hipnotikler, trankilizanlar ve antihistaminiklerin uyku öncesi alınması horlamayı arttırmaktadır (45).

Hipotiroidizmde kaslarda intrasellüler olarak glikojen depolanması artar, membranin glikojenle çevrenmesinde ve perinükleer yağ dağılımında artış gözlenir. Mitokondrial düzensizlikler ortaya çıkar, buna bağlı olarak kas tonusu azalır ve kişide horlama ve apne görülebilir (46). Yine serebral palsy, muskuler distrofi ve myastenia graves gibi kas tonus bozukluğuna neden olan nörolojik hastalıklarda da horlama ve apne görülebilir.

b- Havayolunu daraltan kitle lezyonları da horlama sebebi olabilir. Çocuklarda hemen daima tonsilla palatina hipertrofinde ve adenoid vejetasyonda horlama şikayeti vardır (47-50). Horlama şikayeti olan erişkinlerin de üçte birinde tonsil hipertrofisine bağlı havayolu darlığı problemi vardır (51, 52). Lingual tonsil hipertrofisine bağlı olarak da OUAS gelişebilir (52, 53). Obez hastalarda farengeal dokulardaki artış dikkat çekicidir (8, 54). Çenenin posterior yerleşimli oluşu dil kökündeki hava yolu darlığını açıklayabilir. Retrognati ve mikrognatide çenenin posterior yerleşiminden dolayı dilin rölatif büyüklüğü varken, down sendromu ve akromegalide gerçek makroglossi vardır (8, 55-58). Amiloidoziste de makroglossiye bağlı olarak OUAS nadiren görülebilmektedir (59, 60). Tümör ve kistler nadiren rastlanan nedenlerdir (61, 62).

c- Artmış yumuşak damak ve uvula dokusu nazofarengeal girişi daraltır veya kapatır. Büyümüş ve tonusunu kaybetmiş yumuşak damak ile uvula, direkt olarak farengeal hava yolunun sadece inferiorunu değil, posteriorunu da kapatır (8, 63). Horlayan kişilerin supin pozisyonunda yatması, burundan farenkse hava akımının geçmesi zordur ve nazal solunuma zannedildiği gibi sık rastlanmaz. Bu durumda solunumda havanın tek yolu velofarengeal valvden geçmektir (18, 37, 38,64).

d- ÜHY rezistansının yaklaşık yarısı nazal yapılar tarafından oluşturulur. Bu yapılar nazal piramid, nazal septum, nazal valv ve erektile özelliği olan konka mukozasıdır. Nazal obstrüksiyon, intratorasik basıncın yansımaları olan farengeal intraluminal negatif basıncın artmasına neden olur. Bu fizyopatolojik etkileşim orofarengeal dokuların kompliance bozukluğunu artırır. Bu gevşek ve prolapse yapıların vibrasyonu ile horlama oluşur. Bundan dolayı nazal patolojisi olan olgularda horlama ve OUAS'ın gelişme riski daha fazladır (45, 65-67). Sağlıklı kişilerde soğuk algınlığı veya alerjik bir atakta horlamanın ortaya çıkması bu sebeptendir (68). Nazal deformite, septum deviasyonu, konka hipertrofisi ve

dejenerasyonu, nazal tümör, nazal polipozis ve sinuzit gibi patolojiler horlama nedenleri arasında sayılabilir (66, 67, 69).

Apne dönemindeki arteriyel karbondioksit (PaCO_2) seviyesindeki artma ile oksijen seviyesindeki (PaO_2) düşme korelasyon göstermektedir. Obesite ve supin pozisyonda yatma da akciğer volümünün ve alveolar PaO_2 'nin düşmesine neden olmakta, beraberinde oksijen desaturasyonuna neden olmaktadır. Bütün bu faktörler göz önüne alındığında oksijen desaturasyonu ile seyreden OUAS'lı hastalar genellikle obez ve hipoventilasyonu olan kişilerdir (70). Bu kişiler kilo verdiklerinde de uyku yapısında ve şikayetlerinde belirgin düzelme görülmektedir (71-73).

Genelde NREM uykunun 3 evresi boyunca kalp hızı ve kan basıncında progresif olarak bir azalma meydana gelir. REM uyku döneminde ise kalp hızı ve kan basıncı dalgalanma gösterir. Ciddi OUAS'lı hastalarda ise normal kişilerin aksine birçok vakada kan basıncı uyku esnasında %25 artış gösterir. En yüksek kan basıncı apnenin sonlanmasından sonra, hava akımı tekrar başlayınca meydana gelir. Pulmoner ve sistemik arteriyel kan basıncındaki artma, gece oluşan oksijen desaturasyonuna cevap olarak oluşmaktadır. Shepard kan basıncının artma miktarı ile O_2 desaturasyonunun ciddiyeti arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (74).

2.5.4. Risk Faktörleri

Yaş: OUAS sıklığı 40-65 yaşlarında pik yapmaktadır (25). Ancak 65 yaşından sonra OUAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (31, 35). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku elastisitesi, ventilasyon kontrolü, pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan komorbiditelerin de ÜHY obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı düşünülmektedir (31, 75, 76).

Cinsiyet: Seksenli yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranları 1/7-1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysa ki 90'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da oldukça yüksek sıklık saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir. Orta yaş popülasyonda, OUAS erkeklerde 3-4 kat daha sık görülürken, ileri yaştaki bu fark daha az, çocukluk çağında ise önemsizdir.

OUAS'lı kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenapozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'a karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Örneğin bir çalışmada premenapozal kadınlarda postmenapozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve potmenapozal kadınlarda östrojen+progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı görülmüştür (77). Ancak OUAS'lı erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (78).

Obezite: Özellikle santral obezite ÜHY çevresinde yağ birikimi ile ÜHY açıklığı ve kompliansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. Obezitenin OUAS için majör risk faktörü olduğuna dair kanıt çoktur. Örneğin, Wisconsin çalışmasının verileri epidemiyolojik olarak obez hastalarda OUAS'ın arttığını göstermektedir (79). OUAS'lı olguların %75'inin obez olduğu gösterilmiştir. Hafif ya da orta derecede kilo verme bile uyku apnesinde düzelme sağlamaktadır (71).

Boyun çevresi: OUAS'da boyun çevresi önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm, üstü anlamlı kabul edilmektedir. Boyun çevresi ÜHY'deki adipoz doku ya da yumuşak doku kitlesini göstermektedir. (80). OUAS'lı hastalarda lateral farengeal yağ kitlesinde ki artmış adipoz dokunun havayoluna basısı nedeniyle lateral daralma meydana gelmektedir. Aynı zamanda nedeni bilinmemekle beraber bu olgularda lateral farengeal duvarların kalınlığı da artmaktadır.

İrk: Bazı ırklarda (Güney Pasifik adalarında) kalıtsal bir obezite nedeniyle OUAS'ın daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu insanlarda artmış OUAS sıklığının sık rastlanan brakisefaliye bağlı olabileceği sanılmaktadır.

Genetik faktörler: Bazı ailelerde OUAS insidansının, ait oldukları toplumdakinden yüksek olduğu bildirilmektedir (81). Ayrıca ÜHY'de yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uyku bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (16, 82).

Alkol, ilaçlar ve sigara: Alkol ve sedatif-hipnotik ilaçlar ÜHY nöromusküler aktivitesini azaltarak ve arousal eşliğini arttırarak OUAS için bir risk teşkil ederler.

Sigaranın etkisi net bilinmemekle beraber havayolu inflamasyonunu arttırarak OUAS’a eğilimi arttırdığı bildirilmektedir.

Tablo 1: ÜSY obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler

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

2.5.5. Tanı Yöntemleri

OUAS tanısında “altın standart” olan PSG’nin yeri tartışmasızdır. Ancak dünyada ve ülkemizde uyku bozuklukları ile ilgili yeterli düzeyde çalışma yapabilecek laboratuvar sayısı oldukça sınırlıdır (16).

Uyku sırasındaki solunum bozukluklarının saptanması, gerek hastalığın prognozu, gerekse uygun tedavinin verilmesi bakımından önemlidir. Bu nedenle OUAS’dan şüphelenilen olguların seçiminde, kesin tanı koydurmasa da, PSG öncesinde diğer tanı yöntemlerinden faydalanmak gerekir.

Klinik Tanı: OUAS klinik tanısında hasta anamnezi, semptomların sorgulanması ve anket çalışmaları yer alır. Klinik tanı, ülkemiz gibi uyku laboratuvarı

olanakları son derece kısıtlı ülkelerde bu merkezlere refere edilebilecek olguları belirler (83,84).

Semptomlar: OUAS'ın major semptomları horlama, tanıklı apne ve GAUH'dur. Kardiyopulmoner semptomlar, nöropsikiyatrik semptomlar ve diğer semptomlar (ağız kuruluğu, gece terlemesi, nokturnal öksürük vs) eşlik edebilir.

Horlama: Uykuda inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü vibratuvar sestir. Tüm toplumlarda oldukça sık görülen bir semptomdur. Bir çalışmada toplumdaki erkeklerin %68'i, kadınların %50'si ve uyku laboratuvarı incelemesine alınan hastaların %95'inin horladıkları tespit edilmiştir. OUAS hastalarında, horlamanın devamlı ve gürültülü olması tipiktir. Basit horlamadan ayırt etmek için horlamanın niteliğini ve sıklığını sorgulamak gerekir. OUAS'lı hastalarda habitüel horlama (haftada en az 5 gece veya daha fazla) görülmekte olup, sık tekrarlayan apneler nedeniyle horlamanın düzensiz olması tipiktir.

Tanıklı Apne: OUAS'lı hastaların uyku sırasında oluşan apnelerin farkında olmamaları nedeniyle, genellikle bunlara tanıklık eden eşleri ve yakınları hastanın hekime başvurmasını sağlarlar. Apne epizodları 20 ile 60 saniye arasında değişmekte olup, nadiren 2 dakikaya uzayabilir. Hasta eşleri, gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, ağız ve burundan solunumun durmasına rağmen göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tanımlayabilirler. Bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip eder, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir ve oronazal solunum bir sonraki apneye kadar sürer. Hastalar bu sırada uyanırlarsa nefes alamama ve boğulma hissi tarif ederler. Genelde huzursuz uyuduklarından ve yeterince uykularını alamadıklarından şikayet ederler (85).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): OUAS'lı hastalarda uykuda sık tekrarlayan apne epizodları uyku bölünmesi ile sonuçlanır. Bu uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı duyarlar. OUAS dışında birçok hastalıkta (ÜHY rezistansı sendromu, periyodik ekstremite hareketi bozukluğu gibi) görülmesi nedeniyle, GAUH spesifitesi düşük, ancak ağır OUAS'lı hastaların belirlenmesinde değerli bir tanı yöntemidir (85).

Günümüzde GAUH'un belirlenmesinde en sık kullanılan yöntem EUS'dur (Tablo 2). Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntemde belirli durumlarda hastaların uykuya dalma olasılığı sorulur. On puan ve üzeri olgular pozitif kabul edilir. Bir çalışmada, OUAS'lı olgularda EUS, nokturnal oksijen desaturasyon ile ilişkili bulunmazken; apne sıklığı ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Hastalığın hafif formunda televizyon seyretme, okuma, dinlenme veya çevresel uyaranların azaldığı durumlarda çok çabuk uykuya dalma söz konusudur. Hastalığın ileri formlarında ise sinema, tiyatro ve konferanslarda, karşılıklı konuşurken, arabada kırmızı ışıktaki beklerken uykuya dalma olabilir (85,86).

Tablo 2. Epworth Uykululuk Skalası

SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Televizyon seyrederken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada yada tiyatrodaki uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Öğleden sonra uzanınca uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Birisi ile oturup konuşurken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklarmısınız?	0	1	2	3
Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıktaki arabada beklerken uyuklarmısınız?	0	1	2	3

Kardiyopulmoner semptomlar: Özellikle ÜHY anomalisi olan hastalarda arousala rağmen yeterli bir ÜHY açıklığı saptanamaz. Uyandıktan sonraki inspirasyon eforu obstrüksiyon artışına neden olur. Bu durum, hastaların boğulma hissi ile uyanmasına neden olmaktadır.

OUAS'lı hastalarda apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyon atipik göğüs ağrılarına neden olabilir. Bu ağrı bazen kardiyak kökenli ağrılarla karışabilmektedir.

OUAS'lı hastalarda apne sırasında vagal tonusun artmasına bağlı olarak bradikardi, apne sonrasında hiperventilasyonla birlikte artan semptomatik aktivite ile de taşikardi görülebilir. Hastalar bazen uyku sırasında gelişen çarpıntı ve ritm bozukluklarını tarif edebilirler. Nadiren daha ciddi aritmiler ve ani ölümler görülebilir (85).

Nöropsikiyatrik semptomlar: OUAS'lı hastalarda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite nedeniyle baş ağrısı ve yorgunluk hissi olur. Genellikle frontal ya da diffüz baş ağrısı olur ve hasta uyandıktan sonra günün ilerleyen saatlerinde azalır (85).

Benzer mekanizmalarla bilişsel bozukluklar meydana gelen hastaların günlük yaşantıları aksamaya başlayarak, çevreye uyum göstermekte zorlanabilirler ve bu durum karşısında anksiyete ve depresyona girebilirler (85).

Fizik Muayene: OUAS'da hastalığa tanı koydurucu belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak gerek tanı, gerekse tedavi aşamasında olgulara multidisipliner olarak yaklaşp, göğüs hastalıkları, kulak-burun-boğaz (KBB), endokrinoloji, kardiyoloji, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi gerekir.

KBB muayenesi gerek hastalığın tanısında, gerekse tedavi kararı aşamasında yapılması gereken en önemli muayenelerden biridir. Hastalarda ÜHY'e ait klasik bulgular olabilir (87-89).

-Artmış orofarengeal doku (büyük-ödemli uvula, geniş tabanlı posterior tonsiler plika, artmış mukozal katlantılar)

-Uzun, gevşek yumuşak damak ve düşük palatal ark

-Floppy epiglot

-Septum Deviasyonu

-Hipertrofik tonsil

-Lateral farengeal bantların kalınlaşması

OUAS'lı hastaların çoğu servikal doku artımıyla beraber, obez, kısa, kalın boyunlu olgulardır ve olgular %30-50 oranında sistemik hipertansiyona sahiptirler.

Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kronik kor pulmonale bulguları saptanabilir (90).

Hastada ÜHY'ye ait bulgular olabilir. Küçük bir mandibula OUAS sendromu olasılığını arttırır. Ülkemiz gibi çocukluk çağı üst solunum yolu infeksiyonlarının sık görüldüğü ülkelerde maksiller hipoplazi ve dar bir üst çene de OUAS'ın en önemli nedenlerinden biridir. Dil özellikle değerlendirilmelidir. Makroglossi OUAS'da oldukça sık rastlanan bir bulgudur.

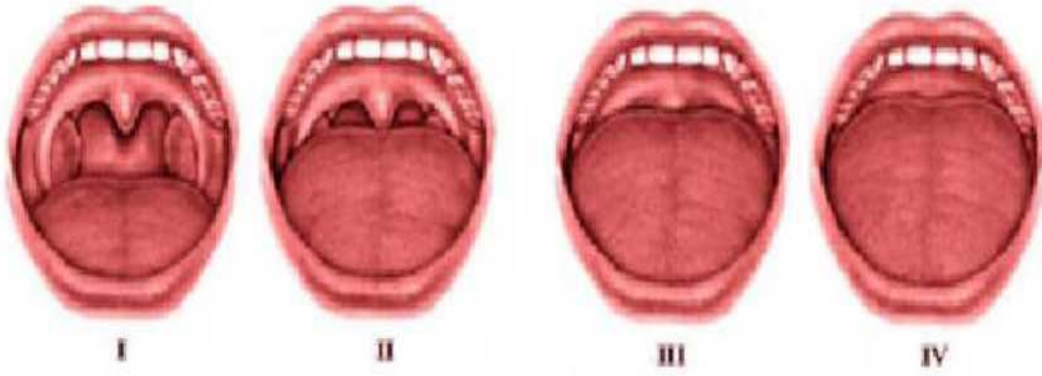
Malampati skoru anestezi pratiğinde güç entubasyonun görüşü için kullanılan bir skora sistemidir ve özellikle ileri malampati skoru yüksek olan hastaların OUAS olma olasılığı yüksektir (Şekil 5 ve Tablo 3). Buna ek olarak bu hastalarda Friedman tarafından önerilen mallampati sınıflamasının bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) da kullanılabilir (Şekil 6). Bununla birlikte bir diğer sınıflama yöntemi de Fujita'dır (Şekil 8).



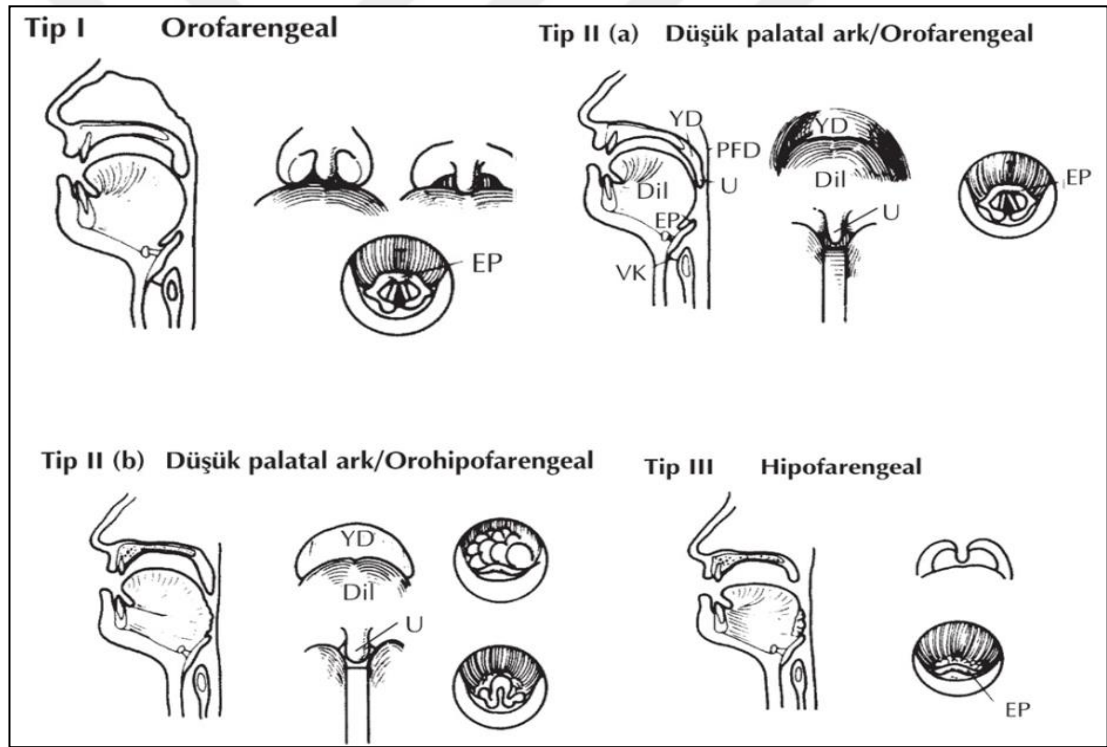
Şekil 5: Mallampati Skoru

Tablo 3: Malampati Klasifikasyonu

Evre 1: Uvula, yumuşak damak ve tonsillerin tamamı görülebilmektedir.
Evre 2: Uvula ve tonsillerin üst kutbu görülebilmektedir
Evre 3: Uvula ve yumuşak damağın sadece bir bölümü görülmektedir
Evre 4: Sadece sert damak görülebilmektedir, yumuşak damak görülememekte veya çok az bir kısmı görülebilmektedir



Şekil 6: Friedman Dil Pozisyonu



Şekil 7: Fujita sınıflaması

Fujita, OUAS 'lı olguları ÜHY fizik muayene bulgularına göre 3 gruba ayırmıştır (Şekil 7) (91, 92);

Tip 1: Palatal ark normal, hipertrofik tonsil, büyük ve gevşek uvula gibi nedenlerden dolayı orofarengeal darlık olan olgular.

Tip 2: Düşük palatal ark ve rölatif dil büyüklüğü olan olgular.

Tip 2a: Temel darlığın orofarengeal seviyede olduğu, indirekt larengoskopide larenks ve hipofarenkste sorun saptanmayan olgular.

Tip 2b: Darlık orofarenks ve hipofarenks seviyesindedir, indirekt larengoskopide larenks ve hipofarenksin muayenesi güçlükle yapılır.

Tip 3: Orofarenks normaldir, hava yolu darlığı hipofarengeal seviyededir (Dil kökü büyüklüğü, büyük lingual tonsil, hyoidin aşağıda ve arkada olması)

Eşlik eden hastalıkların bulguları da (KOA, hipotiroidi, akromegali) OUAS tanısına yardımcı olabilir. Örneğin; OUAS tanısı alan olgularda %0.3-3.1 oranlarında hipotiroidizm saptandığı bildirilmektedir. Bu olgularda hipotiroidizmin tedavi edilmesi OUAS bulgularında düzelme sağlayabilir (93).

Radyolojik Tanı: Bu tanı yöntemleri kesin tanı koydurmasalar da, apneye neden olabilecek havayolu, kemik ve yumuşak doku değişikliklerini saptayarak OUAS tanısına katkıda bulunabilirler. PSG yapılmak üzere uyku merkezlerine refere edilecek OUAS kuşkusu olan olguların belirlenmesine yardımcı olurlar. Bu yöntemler ayrıca; cerrahi tedavi planlanan olgularda ameliyat tipinin belirlenmesinde ve postoperatif başarı şansının önceden tahmin edilmesinde, diğer tedavi yöntemlerinin yeterliliğinin değerlendirilmesinde ve OUAS patogenezi açıklamaya yönelik yapılan bilimsel çalışmalarda kullanılabilirler (85).

- Sefalografi
- Bilgisayarlı Tomografi
- Manyetik Rezonans
- Akustik Refleksiyon
- Floroskopi



Şekil 8: Sefalometrik analiz

Endoskopik Tanı (Nazofarengoskopi): Burundan glottise kadar ÜHY'nin dinamik değişikliklerini incelemek ve OUAS'lı hastalardaki havayolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek için kullanılan bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte radyasyon içermemesi, uyku, uyanıklık ve CPAP tedavisi altında uygulanabilir olması avantajlarıdır. Fiberoptik nazofarengoskopi sadece üst hava yolunun açık-kapalı durumunu veya polip, adenoid gibi yapıların varlığını gösterir. Çevredeki yumuşak doku alanlarını ölçüp yorumlayamaz. Uygulama sırasında hastaya “Müller manevrası” (ağız-burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapmaya çalışmak) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir. Bu yöntemle saptanan darlık seviyesinin uyku sırasındaki obstrüksiyon seviyesi ile tam korelasyon göstermeyebileceği akıldan çıkmamalıdır (94).

Farenksin endoskop yardımıyla değerlendirildiği diğer bir yöntem de uyku endoskopisi olarak adlandırılan propofol/midozalam ile uykuları stimüle edilen olguların sedasyon altında muayenesidir. Böylelikle uykuya yakın bir ortam elde edilerek solunum yollarında ortaya çıkan obstrüksiyon bölgelerinin yeri ve şiddeti

görülebılır. Değerlendirme esnasında orofarenks, dil kökü, epiglot ve lateral faringeal duvarlar, lümendeki obstrüksiyon açısından hem lokalizasyon hem de biçim olarak değerlendirilir. Uyku endoskopisinde çeşitli sınıflandırmalar kullanılsa da en yaygın kullanılan sınıflandırma VOTE sınıflandırmasıdır (Şekil 9) (95).

STRUCTURE	DEGREE OF OBSTRUCTION ^a	CONFIGURATION ^c		
		A-P	LATERAL	CONCENTRIC
Velum				
Oropharynx lateral walls ^b				
Tongue Base				
Epiglottis				

Şekil 9: VOTE sınıflandırması

A-P, anterior-posterior. a: Her bölümde ki obstrüksiyonun derecesi: 0, obstrüksiyon yok (vibrasyon yok); 1, parsiyel obstrüksiyon (vibrasyon); 2, komplet obstrüksiyon (kollaps); X, görüntülenemedi.

b: orofarenks obstrüksiyonu tonsiller hipertrofiye bağlı yada sadece lateral faringeal duvara bağlı.

c: 0 dan büyük obstrüksiyon derecesinde yapının konfigürasyonunun not edilmesi

Polisomnografi: Uykuda solunum bozuklukları ve diğer uyku bozukluklarını tespit etmede kullanılan “altın standart” yöntemdir (96). “Uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuvar, fizyolojik parametrelerin, genellikle gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi” olarak tanımlanır (85, 97).

Polisomnografik incelemeye karar verilen hasta yeterli teknik donanımlı, tercihen ses yalıtımı iyi ve video monitorizasyonunun bulunduğu tek kişilik odalarda bir gece süreyle yatırılır (97).

PSG ile uyku evreleri ve birçok fizyolojik parametreler birlikte incelenebilir (97). Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4: Standart PSG parametreleri

1. Elektroensefalogram (EEG)
2. Elektromyogram (EMG-muskulus submentalis)
3. Elektromyogram (EMG-muskulus tibialis)
4. Elektrookulogram (EOG)
5. Elektrokardiyografi (EKG)
6. Oral/nazal hava akımı
7. Torako-abdominal solunum hareketleri
8. Kan oksijen saturasyonu
9. Vücut pozisyonu

Standart parametreler haricinde horlama seslerinin kaydı, özefagus katateri aracılığıyla intraplevral basınç, Swan-Ganz katateriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilir.

Oral/nazal hava akımı ölçümü+torakoabdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığı, tipi (obstrüktif/santral/mikst) ve apne süresi değerlendirilir. Solunum çabası toraks ve abdomene yerleştirilen kemerler ile ölçülür. OUAS' da paradoksal göğüs-karın hareketleri tipiktir. Bu ölçümün kantitatif yapılması da mümkündür, en duyarlı ancak hastayı rahatsız eden yöntem ise özefagus balon katateri ile yapılan ölçümlerdir.

EEG+EMG (submental)+EOG ile uyku evrelemesi (NREM ve REM) yorumlanır. (NREM 1, 2 =yüzeyel uyku, NREM 3 =derin uyku) OUAS'lı olgularda derin uyku ve REM uykusu azalmış, yüzeyel uyku oranı ise artmıştır. Özellikle apne-hipopne sonrası gelişen sık uyanma periyotlarındaki artış göze çarpar.

Kan oksijen saturasyonu ölçümüyle postapneik ve/veya non-apneik desaturasyon varlığı tespit edilir. OUAS'da sık tekrarlayan oksijen desatürasyon periyotları görülür.

EKG kaydı ile kardiyak patolojilerin varlığı (ritm bozukluğu, myokardial iskemi, ventriküler hipertrofi, bradikardi-taşikardi, vs) belirlenir. Apne sırasında kalp hızı genelde yavaşlar, postapneik dönemde ise hızlanır, aritmiler görülebilir.

EMG (muskulus tibialis) kaydıyla ise periyodik bacak hareketlerinin varlığı değerlendirilir. OUAS kliniği ile benzer belirtiler gösteren “Periyodik limb movements syndrome” tanısı ancak bu değerlendirme ile konabilir.

Hastanın test boyunca yatış pozisyonu da apne skoru üzerine etkilidir. Özellikle supin pozisyonda (sırtüstü) yatış sırasında apne ve oksijen desaturasyonlarının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle polisomnografik çalışmada hem yan hem sırtüstü pozisyonda kayıtlar alınmalıdır (98).

OUAS’da karakteristik PSG bulguları:

1. Yüzeysel uykuda (NREM evre, 2) artma, derin uyku (NREM evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.
2. Sık tekrarlayan apneler (genellikle %80’ den fazlası obstrüktif tiptedir), hipopneler ve arousaller görülür.
3. Klinik önemi olan olgularda $AHI > 20$ ’dir.
4. Sık tekrarlayan oksijen desaturasyonu epizodları izlenir.
5. REM uykusu apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desaturasyonunun derecesini ve süresini arttırmaktadır.
6. Paradoksal göğüs ve karın hareketleri tipiktir.
7. Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
8. Solunum sesi kaydı yapılması halinde sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz ve gürültülü horlama duyulur.

OUAS’ın Polisomnografik Sınıflaması: Bir gecelik PSG sonunda tespit edilen apne-hipopne indeksine göre OUAS derecelendirilmesi yapılır. Derecelendirme yapılırken oksijen desaturasyonu dikkate alınır. Burada tespit edilen “5” sınır değeri tanımlamada standardizasyon olması bakımından tamamen tesadüfen belirlenmiş bir değerdir. AHI ’si 5’in üstünde olan olgular OUAS olarak kabul edilmekle beraber klinik olarak önemi olan olgular $AHI > 20$ olan olgulardır. Çünkü

bu olgularda mortalitenin AHI<20 olan olgulara oranla anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. Bu kriter dikkate alınarak yapılan sınıflama Tablo 5’de görülmektedir.

Tablo 5: AHI’ye göre OUAS Sınıflaması

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

2.5.6. Tedavi

Uykuda solunum bozukluklarında tedavi endikasyonları birçok nedenle kesinlik kazanmamıştır. Öncelikle, tedavi edilmeyen hastalarda OUAS’ın doğal seyri bilinmemektedir. Hastalığın ağırlığı ve olumsuz etkileri henüz yeterince belirlenememiştir.

OUAS tanısı konan bir hastada; hazırlayıcı faktörlerin ortadan kaldırılması, farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi, ağız içi aperey ve CPAP gibi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı birlikte uygulanabilir.

Kilo verme: Obezite, OUAS gelişiminde rol oynayan majör risk faktörlerinden biridir. Cerrahi yöntemlerle veya diyetle kilo vererek OUAS kliniğinde belirgin düzelmeler kaydedilmiştir (36).

Alkol, hipnotik ilaçlar ve sigaranın bırakılması: OUAS’lı kişilerin alkol kullanımı ile apne şiddeti ve süresinde artış olmaktadır. Alkol farenksin dilatatör kaslarını uyaran hipoglossal sinir iletisini azaltırken, diyafragmayı innerve eden frenik sinir üzerinde etki göstermez. Bu iki kas grubu arasındaki güç dengesi bozulur, inspiyum sırasında obstrüksiyon şiddeti artar. Alkol kullanımının kesilmesiyle bu olumsuz etki ortadan kalkar. Bu nedenle OUAS’lı kişilerin alkol kullanmaları engellenmelidir. OUAS’lı kişilerin narkotik, barbiturat ve benzodiazepin gibi sedatif ajanları kullanması, alkol alımında olduğu gibi benzer etkilerle semptomların artmasına neden olur (99).

Sigara içimi ile OUAS gelişimi arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Farengial mukozada irritasyona yol açarak inflamasyon ve konjesyona neden olur.

OUAS gelişiminde kolaylaştırıcı bir faktör olarak sigaranın kesilmesi gerekmektedir (99).

Supin pozisyon: Bazı hastaların anamnez ve polisomnografik olarak sırtüstü (supin) yatar pozisyonunda şikayetlerinin arttığı tespit edilmiştir. Özellikle obez OUAS'lı hastalarda karın içi organların supin pozisyonunda diyafragma hareketlerini olumsuz yönde etkilediği, ventilasyon-perfüzyon dengesizliği yarattığı bilinmektedir. Bu kişilerin pijama sırtlarına dikilerek tespit edilen sert bir cisim (ör: tenis topu), veya yatak başlarını yükseltmeleri semptomların ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir (100). Özellikle hafif dereceli OUAS'lı hastalar bu yöntemle %64-66 oranında gün boyu uyku halinin düzeldiği bildirilmiştir.

Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi: OUAS ile birlikte görülen ve semptomların şiddetini arttıran bu hastalıkların tedavisi mutlaka yapılmalıdır. Örneğin, hipotiroidizmi olan OUAS'lı hastalarda hormon tedavisi ile hastalığın şiddeti azaldığı, bazı çalışmalarda ise tamamen düzeldiği bildirilmiştir (100).

2.5.6.1. Farmakolojik Tedavi

OUAS tedavisinde etkin bir farmakolojik ajanın geliştirilmesi halen zor görülmektedir. Bu amaçla birçok ilaç denenmiş, ancak bunlar ya çok sınırlı hastada başarılı olmuş (bazı hafif dereceli OUAS'lı hastalarda), ya da yan etkilerinden dolayı daha fazla kullanılamamıştır. Teorik olarak, solunum dürtüsünün güçlendirilmesinin uykuda solunum bozukluğunu düzeltmesi beklenir. Bu amaçla verilen medroksiprogesteron asetat ve asetozolamid ile tedavi başarısı sağlanamamıştır. Ancak düşük doz asetozolamidin santral apne sıklığını azalttığı ve oksijenizasyonu düzelttiği bildirilmiştir (101).

Trisiklik antidepressanlar, apne süresinin uzadığı ve oksijen desaturasyonunun arttığı uykudaki REM periyodunu kısaltırlar. İnsan çalışmalarında etkinlikleri değişken bulunmuştur (102).

Serotonin, ÜHY nöromotor aktivitesini artırıcı etkisi vardır. Bu nedenle serotonin geri alımını inhibe eden ilaçlar OUAS tedavisinde kullanılmış, ancak klinik çalışmalarda etkili olmadıkları görülmüştür (103)

2.5.6.2. Cerrahi Tedavi

OUAS ve/veya horlamanın cerrahi tedavisinde 3 önemli faktör yer alır.

- 1- Medikal komplikasyonların ciddiyeti
- 2- Gün boyu uyku hali ile sosyo-ekonomik etkileşim
- 3- Horlamaya bağlı sosyal uyumsuzluk

Cerrahi düzeltme, OUAS gelişimine neden olan anatomik bozukluğu olan hastalarda uygulanan bir tedavi seçeneğidir. OUAS tedavisinde hem damak, hem dil kökü, hem de hipofarenks darlığını rahatlatmaya yönelik çoklu protokoller uygulanmaktadır. Genel olarak uygulanan cerrahi yöntemler şunlardır; (104-117)

- Uvulopalatoplasti (UP)
- Uvulopalatal Flep (UPF)
- Z-Palatoplasti (ZPP)
- Uvulopalatofaringoplasti (UPPP)
- Radyofrekans ile Termal Ablasyon
- Koter Yardımıyla Damak Sertleştirme Ameliyatı
- Lateral Farengoplasti (LFP)
- Transpalatal İlerletme Farengoplasti (TPI)
- Lingual Tonsillektomi
- Lazer Midline Glossektomi
- Dil Köküne Radyofrekans Uygulaması
- Mandibular Osteotomi ve Genioglossal İlerletme
- Dil Kökünün Mandibulaya Asılması
- Maksillomandibuler Osteotomi ve İlerletme (MMOI)
- Trakeostomi

Ağız içi apareyler: Bu cihazlar gece yatarken dişlere takılarak dil ve çenenin pozisyonunu değiştirip üst solunum yolu pasajının açık kalmasını sağlar. Tolerans zor gibi görünse de hasta uyumu genellikle iyidir. Hafif-orta dereceli OUAS'lılarda, CPAP kullanamayan olgularda alternatif tedavi seçeneğidir. (118).

Continuous positive air pressure (CPAP) tedavisi: Günümüzde OUAS'ın cerrahi dışı en yaygın kullanılan nazal yoldan üst hava yoluna uygulanan pozitif hava basıncıdır. Nazal CPAP'ın anahtar özelliği üst hava yolu boyunca intraluminal basıncı arttırarak transmural basınç gradiyentini tersine çevirmesidir. Böylece kapanma eğilimi fazla olan bölgeler açık tutularak apne ve hipopne gelişimi engellenir.

OUAS'da apnelerin ortadan kaldırılmasında, oksihemoglobinin desatürasyonunun düzeltilmesinde ve anormal solunum olaylarına bağlı uyanıklık reaksiyonlarının ortadan kaldırılmasında etkili olduğu, uzun süreli kullanımda hastalıktan kaynaklanan mortalite ve morbiditeyi azalttığı kabul edilen tek tedavi CPAP'dır (119).

2.6. İskemik Modifiye Albumin

Vücutta gerçekleşen iskemik olaylar sırasında, albüminin N-terminal kısmında bir takım yapısal değişiklikler meydana gelir ve albüminin kobalt, nikel gibi bazı ağır metalleri bağlama kapasitesi düşer. Böylece albüminin yapısında da değişiklikler oluşur ve yeni oluşan bu albümine İMA denilir.

İskemi nedeniyle albüminin serbest metal atomlarını bağlama yeteneği değişir ve bir varyant metabolik protein oluşur. İskemi, reperfüzyon, asidoz, hipoksi sürecinde ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri bu duruma neden olmaktadır. Bu biyokimyasal değişiklikler temel alınarak geliştirilmiş olan İMA ölçümü, günümüzde öncelikle koroner iskemi ve akut koroner sendromların tanısında kullanılmaya başlanmış olup, zamanla vücutta iskemi yapan diğer hastalıklar içinde kullanımı önem kazanmaktadır. Özellikle miyokardiyal iskemi, kas iskemileri, pulmoner embolizm, mezenterik iskemi ve serebral iskemi için oldukça duyarlı bir biyokimyasal belirteçtir (120, 121). Bunun dışında bazı çalışmalarda İMA'nın iskemi göstergesi olmasının yanında, hastaların hastanede yatış süresi, hastalığın iyileşme süresi ile de ilişkili olabileceği gösterilmiştir (122).

İnsan serum albümini (İSA) kanda en fazla bulunan proteindir. Serum albümin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL' dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. Karaciğerin protein sentez aktivitesini destekler. Vücuttaki görevi osmotik basıncı ve bazı metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamaktır. Plazma onkotik basıncının sağlanmasında ve kan pH'ının ayarlanmasında tampon görevi görür.

Albümin, 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelir ve 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasiti içerir. Kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin amino- terminali tarafından doğrudan bağlanabildiğini gösteren birçok çalışma vardır.

İskemi sırasında İSA'nın İMA'ya dönüşüm mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu modifikasyonun albüminin N-terminal bölgesindeki N-Asp-Ala-His-Lys dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda N-terminal bölgeyi etkileyen modifikasyonlar olarak, iskemi sırasında oluşan serbest radikaller, sodyum-kalsiyum pompasının bozulması ve asidoz olarak düşünülmüştür (123, 124).

Bazı araştırmacılar, 90'lı yıllarda vücuttaki iskemiye değerlendirmek için, albüminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişimi gösteren bazı testler yapmışlardır. Bu testlerde, İSA'nın N-terminal bölgesinde, myokardiyal iskemi sırasında kobalt bağlamasında azalma olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan perkütan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan sonra (yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında) İMA kan konsantrasyonlarının, iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (125).

Bakır ve demir kanda normalde fizyolojik olarak oldukça bol bulunan moleküllerdir. Dolaşımda transferrin, albümin, seruloplazmin gibi taşıyıcılara bağlı olarak ya da intrasellüler ortamda serbest olarak bulunurlar. İMA ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda, kardiyak fonksiyon bozuklukları sonucunda meydana gelen iskemide, kanda ki serbest radikallerin arttığı ve vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirlerin bağlandıkları proteinlerden salınarak serbest konsantrasyonlarında artış meydana geldiği gösterilmiştir. Bunun nedeni ise; bakır ve demirin bağlandıkları bazı proteinlerin (albümin gibi) iskemi nedenli yapısal değişiklikleri olması ve bu nedenle kendilerine bağlı moleküllerden kopmalarıdır (126-128). Böylece ortamda artan serbest aktif metal iyonlarının oksijene olan etkileri nedeniyle reaktif oksijen zararlı ürünleri oluşur. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller, reaktif oksijen radikalleri ile fenton reaksiyonları oluşturur. Bunun sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH₂ (hidroksil) radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (128). Oluşan bu serbest radikaller, proteinleri, lipidleri, nükleik asitleri zarara uğratar. Albümin gibi moleküllerin metal bağlayan kısımlarında fenton reaksiyonlarından etkilenir ve bölgesel bir zarar oluşur ve İMA meydana gelir.

İMA oluşabilmesi için iskemi ve buna bağlı reaktif oksijen türlerinin oluşması gerekmektedir. İMA oluşumunda en etkili görülen serbest radikal OH₂-radikalidir. İMA kardiyak iskemilerde ağrı başladıktan sonra yaklaşık 10 dakika içinde serumda tespit edilebilir (129).

İMA, Food and Drug Administration (FDA) tarafından miyokardiyal iskeminin biyobelirteci olarak kabul edilmiştir. ABD’de acil servislerde akut koroner sendrom tanısı için kullanılabilmesi adına onay almıştır. Akut koroner sendromda duyarlılığı %82’dir (130). İMA, iskemi sırasında troponin, kreatinin kinaz enzimlerine göre serumda çok daha hızlı artış gösterir. Akut koroner hadiselerde elektrokardiyogram ve troponin ile birlikte %95 tanısal değeri vardır (131, 132). Akut koroner sendromlarda bakılan CK- MB, troponin, myoglobin akut nekrozu gösterirler, iskemi aşaması ile ilgili fikir vermezler. Serumda 4-6 saatte artarlar. İMA ise akut iskeminin göstergesidir (133). Nekroz gelişmeden önceki iskemi basamağını gösteren çok değerli bir belirteçtir ve iskemi sırasında dakikalar içinde artarak bazı çalışmalara göre 4-6 saatte normal düzeyine iner. Bazı çalışmalar ise kardiyak iskemide İMA’nın normal değerine 6-12 saatte döndüğünü göstermektedir. Ayrıca serebral iskemide İMA değerinin inmenin ilk 24 saatinde yüksek saptanabileceği öne sürülmüştür (134, 135).

3. MATERYAL VE METOD

ÇALIŞMANIN ÖRNEKLEMİ

15.09.2018-15.01.2019 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine horlama, uykuda nefes durması, gündüz aşırı uykululuk, sabahları yorgun uyanma şikayetleriyle başvuran ve PSG yapılan tüm hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

18 yaş üzeri ve 65 yaş altı ,horlama, uykuda nefes durması, gündüz aşırı uykululuk gibi semptomları olan ve PSG'ye uyum sağlayan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri;

18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar

Eşlik eden komorbid hastalığı olanlar(İskemik kalp hastalığı, stroke atağı)

OSAS tanısı ile daha önce tedavi alan(Cerrahi yada PAP tedavisi)

Çalışmaya katılan tüm hastalardan ayrıntılı öykü alınarak, KBB muayenesinde orofarenks bakıda; dil, yumuşak damak, palatin tonsiller değerlendirildi. Fleksible fiberoptik nazofaringoskopi muayenesinde; nazal pasaj, nazofarenks, dil kökü, hipofarenks ve larenks ayrıntılı incelendi. Adenoid vegetasyon, dil kökü hipertrofisi, hipofarenks ve larenks kitleleri gibi ÜHY obstrüksiyonu yapabilecek patolojiler araştırıldı. Bu muayene sırasında hastalara “Müller manevrası” da (ağız-burun kapalı iken zorlu inspirasyon yapmaya çalışmak) yapılarak ÜHY’da kollapsın seviyesi, anterior-posterior yada konsantrik olup olmadığı ve derecesi belirlendi.

Tüm hastaların krikoid kartilajın üst sınırı hizasından boyun çevresi, boyları ve kiloları ölçüldü. VKİ, hasta vücut ağırlıklarının, boy uzunluklarının karesine bölünmesi ile hesaplandı.

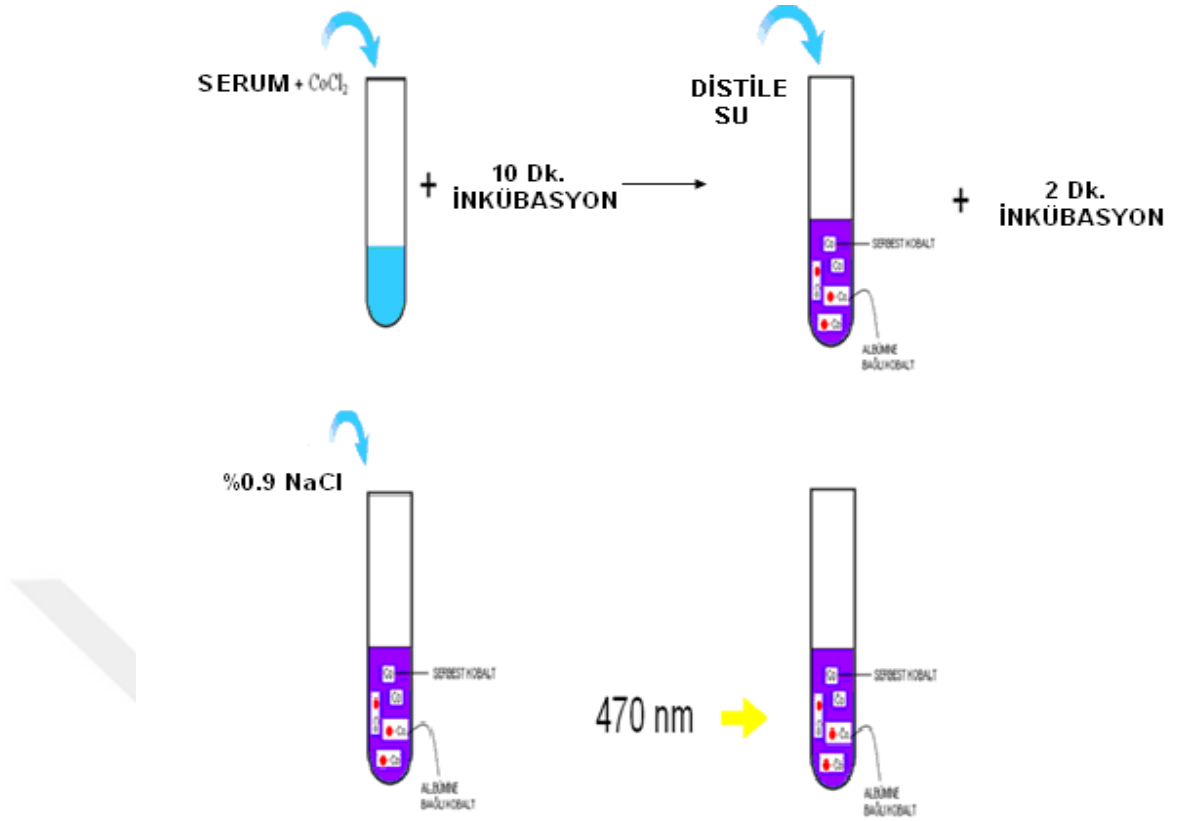
Hastaların gündüz uykululuğunu sorgulamak için Epworth uykululuk skalası kullanıldı.

POLİSOMNOGRAFİ

Tüm hastalara KBB kliniğindeki uyku laboratuvarında 32 kanallı PSG (EMBLA S 4500) uygulandı. Polisomnografi açısından uyumlu hastalar Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Uyku Laboratuvarında gece boyunca, uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrotlar ile elektroensefalografi (EEG), horlama,ağız ve burundaki hava akımı, göğüs-karın duvarı hareketleri, pozisyon sensörü ve parmağdan oksijen saturasyonu takibi ile kardiorespiratuar kayıt, ayrıca tibialis anterior EMG ile periyodik bacak hareketleri kaydı yapıldı. Daha sonra American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2012 Rehberi kurallarına göre yapılan manuel skorlamaya göre raporlandı. AHİ değerlerine göre (AHİ:0-5;Basit horlama(kontrol), AHİ:5-15;hafif derece OUAS, AHİ:15-30;orta derece OUAS, AHİ>30;ağır derece OUAS) hastalar 4 gruba ayrıldı.

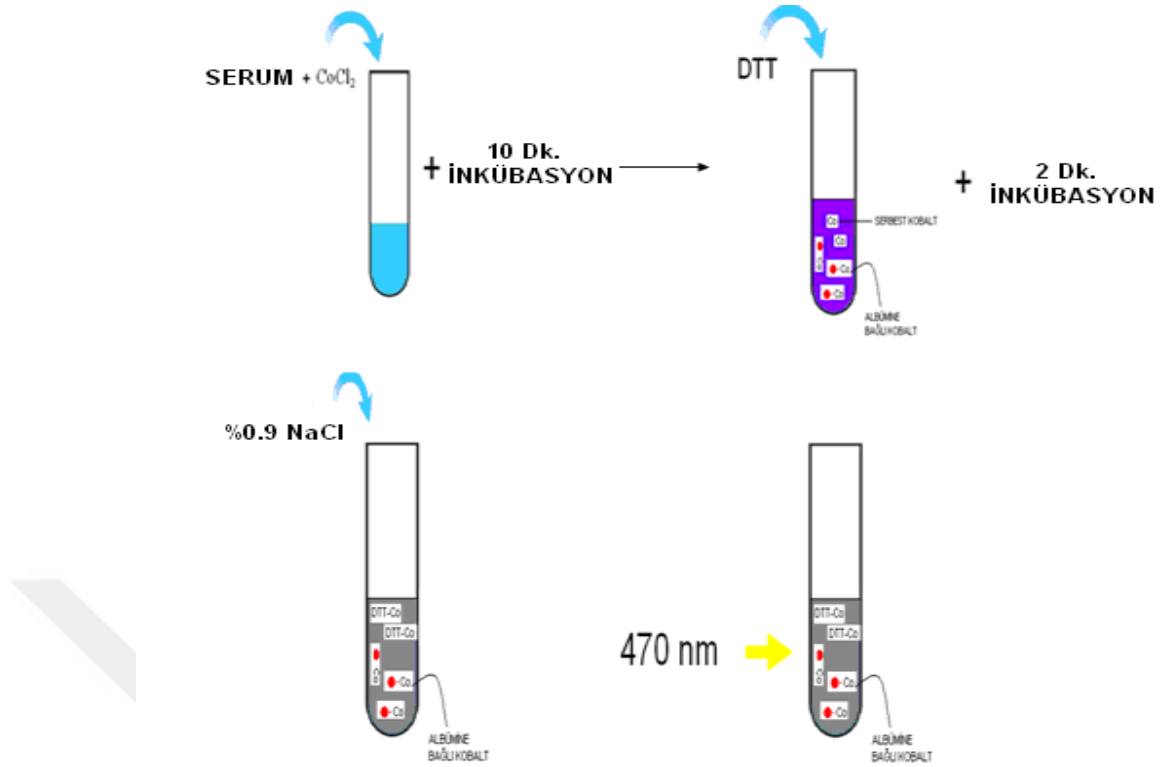
SERUMDA İMA VE İMAR ANALİZİ

Biyokimyasal değerlendirme için hastalardan kan serum örnekleri en az sekiz saatlik açlık sonrasında saat 9:00-10.00 saatleri arasında alındı. Kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edildi.



Şekil 10: Serum distile su inkübasyonu

200 mikrolitre serum ve 50 mikrolitre (uL) CoCl_2 çözeltisi [(0.1% $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, Missouri, USA)] bir deney tüpünde karıştırılarak 10 dk oda ısısında inkübe edildi. Daha sonra bu karışıma 50 mikrolitre distile su eklendi ve 2 dk inkübe edildi. Daha sonra karışıma %0,9 luk NaCl çözeltisinden 1 mL eklendi ve 470 nm dalga boyunda spektrofometre okutuldu. Okutulan bu değer numune körü olarak kaydedildi. Numune kürü her serumun, birazda olsa, farklı renkli olmasının ölçüme etkisini sıfırlamak için yapılır (Şekil 10).



Şekil 11: Serum ve DTT inkübasyonu

200 mikrolitre serum ve 50 mikrolitre (μL) CoCl_2 [(0.1% $\text{CoCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma-Aldrich, Missouri, USA)] çözeltisi bir deney tüpünde karıştırılarak 10 dk oda ısısında inkübe edildi. Daha sonra bu karışıma 50 mikrolitre DTT çözeltisi [1.5 mg/mL dithiothreitol (DTT) (Sigma-Aldrich, Missouri, USA] eklendi ve 2 dk inkübe edildi. Daha sonra karışıma %0,9 luk NaCl çözeltisinden 1 mL eklendi ve 470 nm dalga boyunda spektrofometre okutuldu. Okutulan bu değerden numune körü çıkartılarak sonuç kaydedildi (**Şekil 11**).

Çalışmamızda Shimadzu UV1601 (Tokyo, Japan) spektrofometresi kullanılmıştır. Ölçümün çalışma içi yüzde varyasyon katsayısı %1,79, çalışmalar arası varyasyon katsayısı %1,62'dir.

ÇALIŞMA BÜTÇESİ

Hasta popülasyonunu, uyku apnesi şüphesiyle muayene edilip PSG istenen ve bu nedenle hospitalize edilen bireyler oluşturduğundan standart prosedüre bağlı kalınarak ek maliyet meydana gelmemiş ve bunun için ayrı bir bütçe ayrılmasına ihtiyaç duyulmamıştır. Serumda İMA ve İMAR ölçümü için kullanılan kitlerin alımı için gerekli bütçe Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından sağlanmıştır.

ETİK KURUL İZNİ

Bu çalışma S. B. Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2/010 karar numarası ile onay alınarak her hastadan onam formu alınarak gerçekleştirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 23.0 programı kullanıldı.

Çalışmada yer alan sayısal değişkenler, ortalama, $\pm$ standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelerle ifade edildi. Basit horlama, hafif, orta ve ağır OUAS'lu hastalar arasında parametreler (yaş, cinsiyet, EUS, boyun çevresi, VKİ, AHİ, average SO₂, hipopne indeksi, minimum SO₂, NREM AHİ, total apne indeksi, RBC, Hgb, Hct, Mcv, Mpv, HDL, kolesterol, İMA ve İMAR) bakımından yapılan karşılaştırmalar ANOVA ve Post Hoc testlerinden Bonferroni testi ile yapıldı.

Kategorik değişkenler arasında yapılan karşılaştırmalar ki-kare testi kullanılarak değerlendirildi. Parametreler arası ilişkiler parametrik koşulların sağlandığı durumda Pearson korelasyon testi kullanılarak, parametrik koşulların sağlanmadığı durumda ise Spearman rank korelasyon katsayısı kullanılarak araştırıldı. Korelasyon analizi sonucunda Korelasyon Katsayısı (r); 0,2-0,5 zayıf, 0,5-0,7 orta, 0,7–0,99 güçlü olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 22 basit horlama, 22 hafif, 25 orta, 28 ağır derece OUAS tanılı toplam 97 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri Tablo 6’de gösterilmiştir.

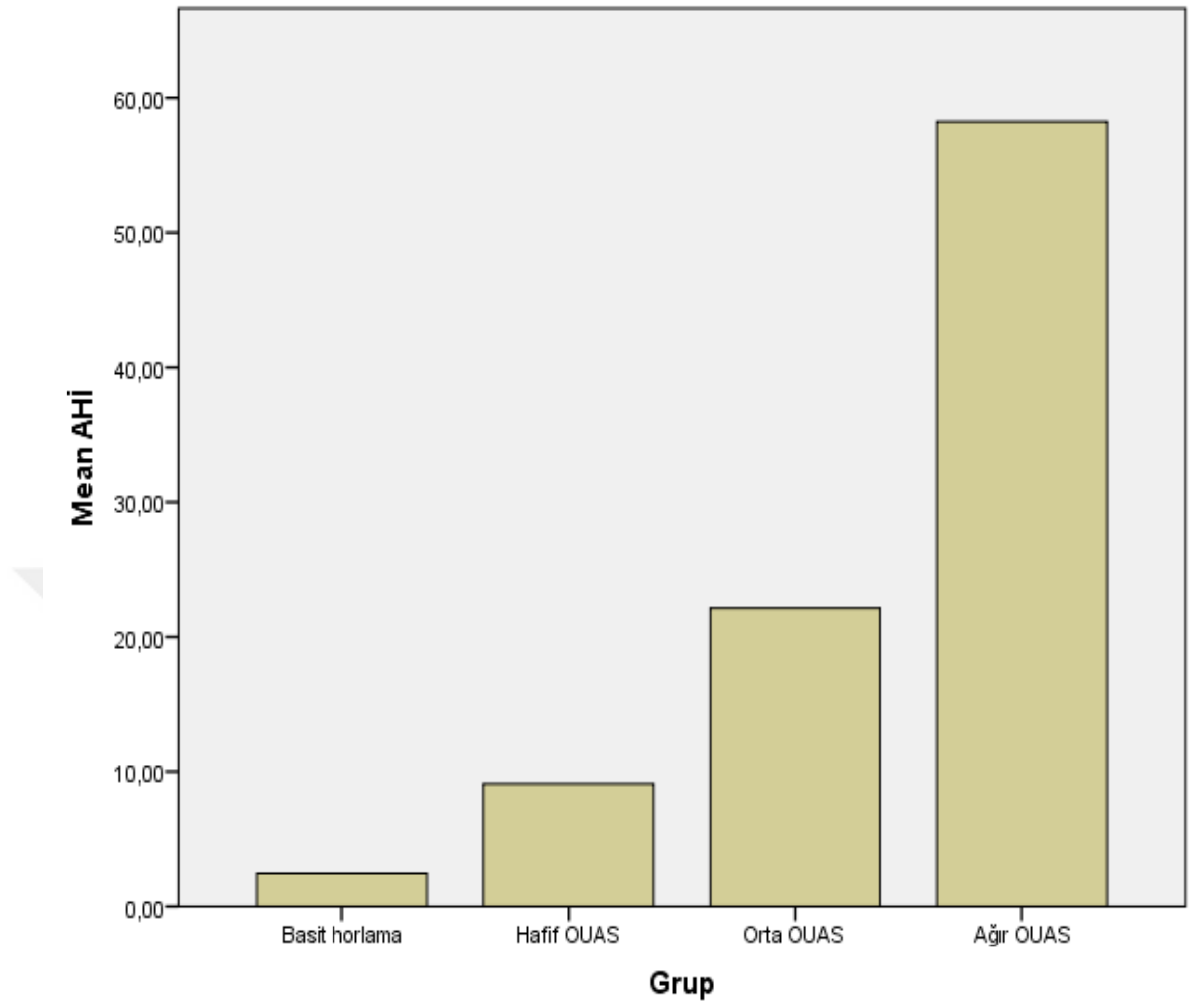
Tablo 6: Demografik veriler
(p: anlamlılık derecesi)

	Basit horlama¹	Hafif OUAS²	Orta OUAS³	Ağır OUAS⁴	p
Yaş	44,0±13,9	47,9±10,41	48,8±18,7	53,8±11,9	0,113
Cinsiyet					
Kadın	13 (%59)	8 (%36)	4 (%16)	9 (%32)	0,021
Erkek	9 (%41)	14 (%64)	21 (%84)	19 (%68)	
EUS	8,5±6,0	9,0±4,2	7,2±5,7	11,4±5,2	0,036
Boyun çevresi	37,5±3,3	40,0±2,9	39,6±2,2	40,8±4,1	0,006
VKİ	29,6±7,1	31,8±7,1	30,8±4,6	33,5±6,2	0,159
AHI (Şekil 9)	2,4±1,4	9,1±2,4	22,1±4,4	58,3±14,4	p<0,001

(OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu EUS: Epworth uykululuk skalası VKİ: Vücut Kitle İndeksi AHI: Apne-hipopne indeksi)

Tablo 6’da cinsiyet grupları arasındaki anlamlılık testi ki-kare, diğer değişkenlerde ise ANOVA testi ile yapılmış ve sonuçlar ortalama±Standart sapma olarak verildi. Analiz sonuçlarına göre:

- Orta ve ağır dereceli OUAS’da erkek sayısı anlamlı derecede yüksekti (p<0,05).
- Ağır OUAS grubunun EUS ortalaması, Orta OUAS grubundan anlamlı derecede yüksekti (p<0,05).
- Basit horlama grubundaki olguların boyun çevreleri; hafif, orta ve ağır OUAS gruplarından anlamlı derecede düşüktü (p<0,05).



Şekil 12: Çalışma grubunun AHI'ye göre dağılımı

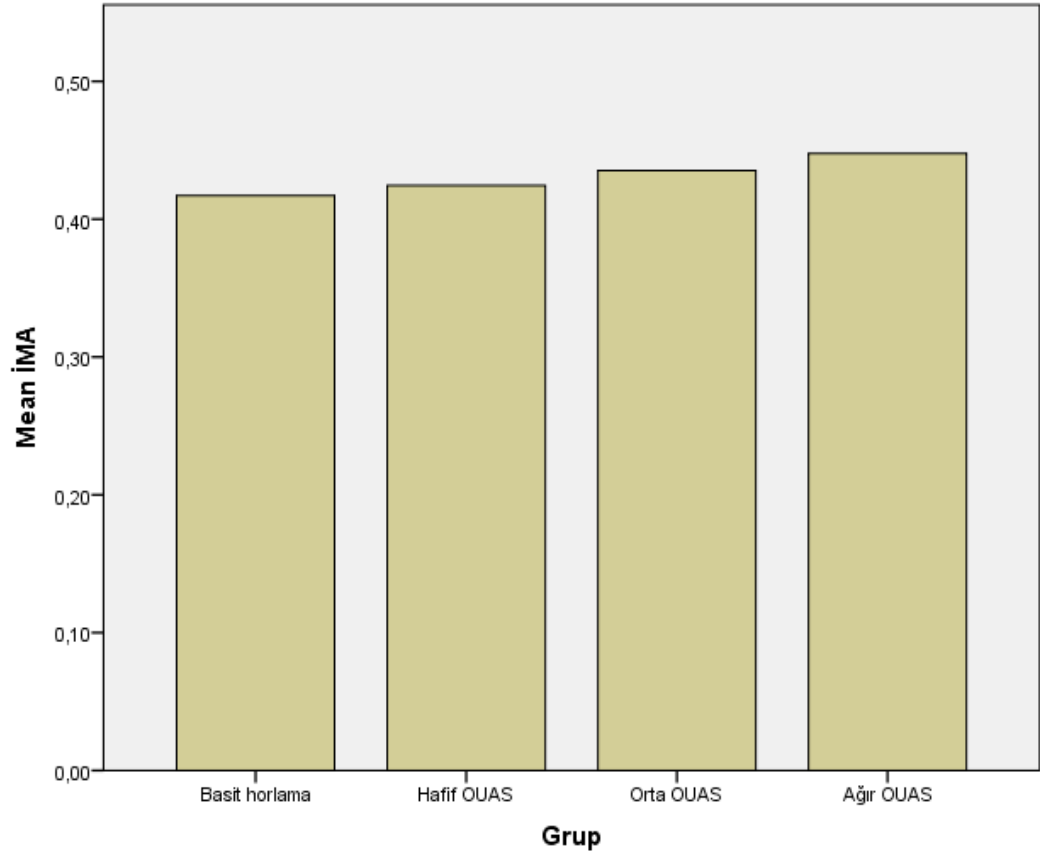
Tablo 7: Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması
(p: anlamlılık derecesi)

	Basit horlama¹	Hafif OUAS²	Orta OUAS³	Ağır OUAS⁴	P
RBC (10 ⁶ /mm ³)	4,8±0,4	5,1±0,4	5,1±0,5	5±0,5	0,063
HGB (g/ dL)	13,6±1,6	14,4±1,4	14,4±1,4	14,2±1,5	0,301
HCT (%)	41,1±4,2	43,9±4,2	43,5±4,2	42,7±4	0,115
MCV (um ³)	85,7±5,9	86,7±5,4	85,7±5,4	86,9±5,2	0,786
MPV (um ³)	8,1±2,1	8,9±1,3	9,1±1,2	9±1,1	0,092
HDL (mg/ dL)	43,8±7,8	49,8±13	43,1±8,6	46,4±12,6	0,201
Kolesterol (mg/ dL)	195,1±41,9	213,3±63,9	200,8±40,8	202±50,9	0,706
Albumin (ng/dl)	1,4±0,2	4,2±0,3	4,3±0,3	4,3±0,3	0,175
İMA (U/ml)	0,42±0,02	0,42±0,05	0,44±0,04	0,45±0,03	0,023
İMAR	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,11±0,01	0,011

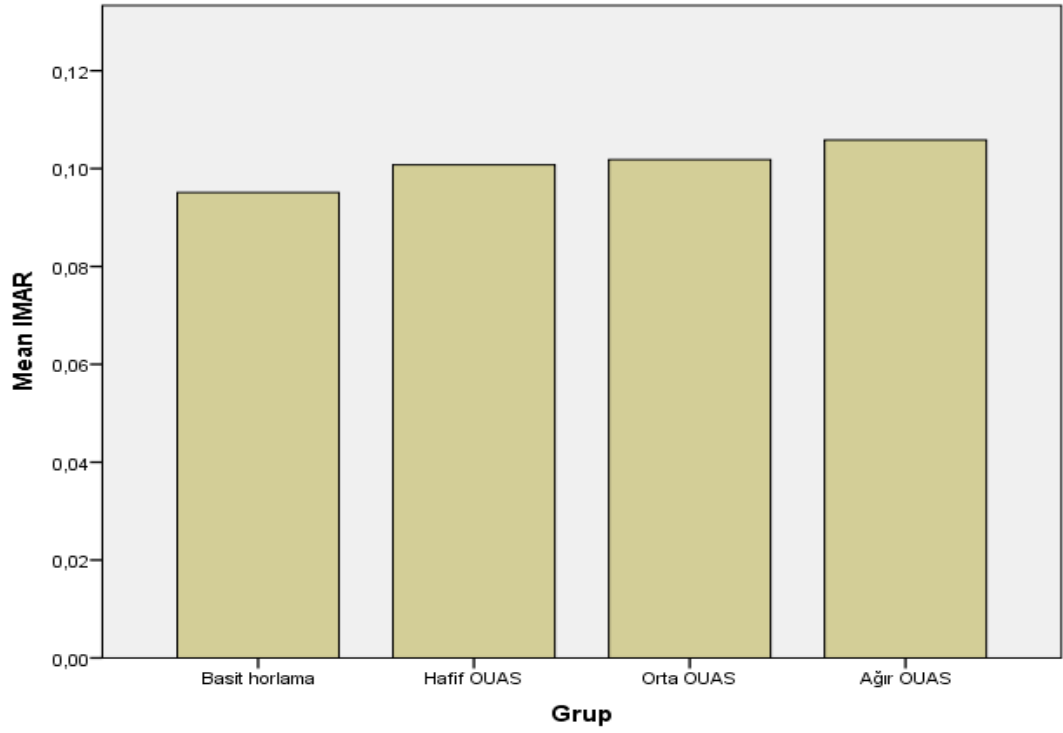
(**RBC**: Red Blood Cell **HGB**: Hemoglobin **HCT**: Hematokrit **MCV**: Mean Corpuscular Volume **MPV**: Mean Platelet Volume **HDL**: High Density Lipoprotein **İMA**: İskemik modifiye albümin **İMAR**: İskemik modifiye albümin ratio)

Tablo 7’de ANOVA testi ile yapılmış sonuçlar ortalama±Standart sapma olarak verildi. Analiz sonuçlarına göre:

- İMA, ağır OUAS grubunda, basit horlama ve hafif OUAS gruplarından anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05).
- İMAR, orta ve ağır OUAS gruplarında, basit horlama grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0,05).



Şekil 13: Çalışma grubunun İMA'ya göre dağılımı

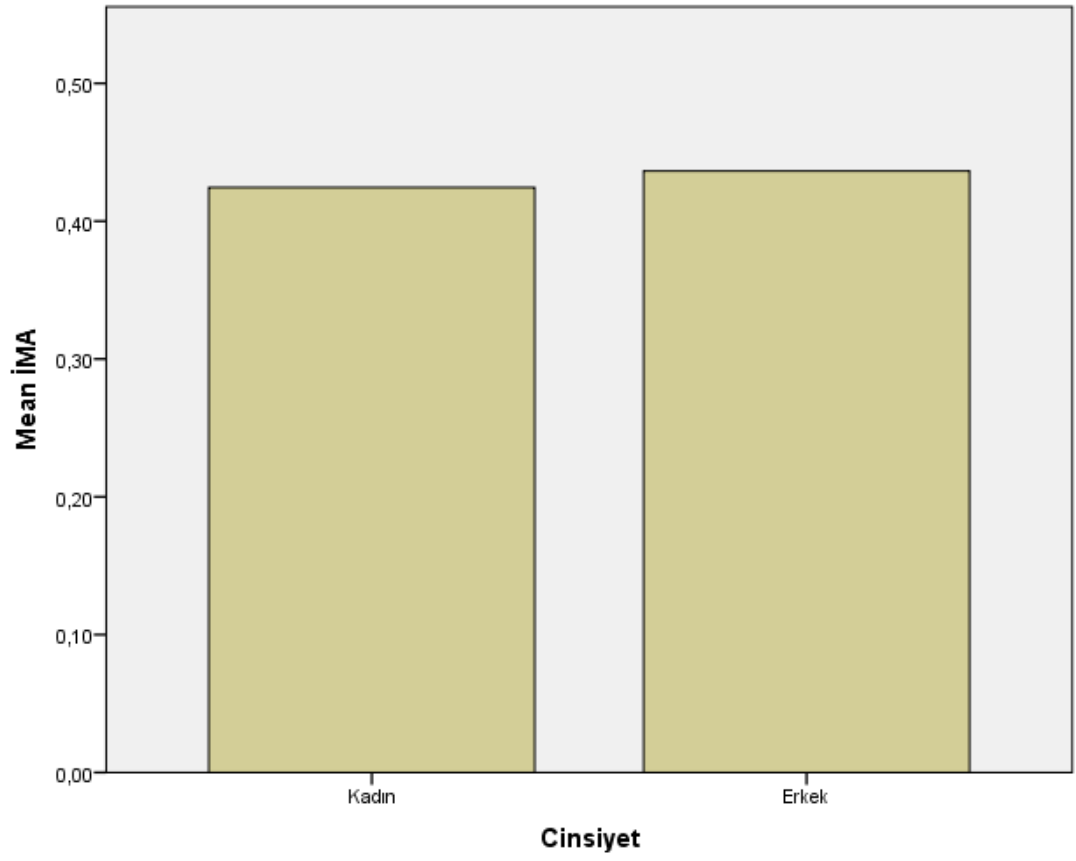


Şekil 14: Çalışma grubunun İMAR'ye göre dağılımı

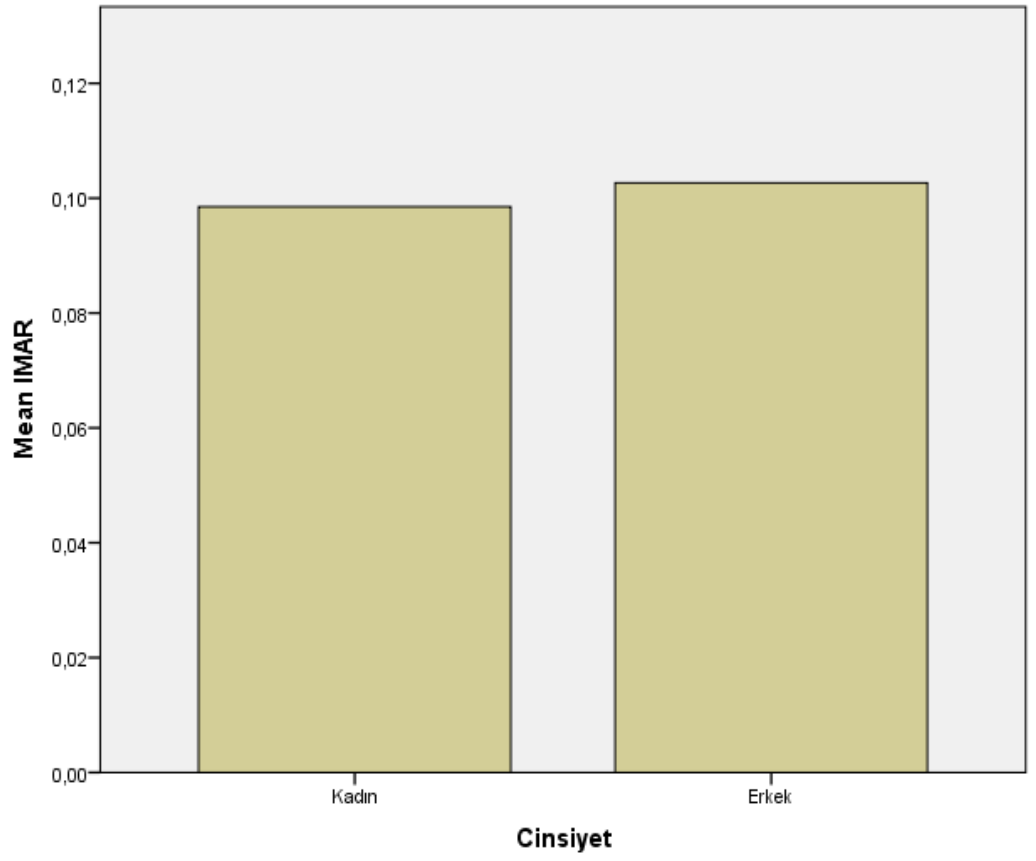
**Tablo 8: İMA ve İMAR'nin cinsiyete göre farklılaşması
(p: anlamlılık derecesi)**

	Kadın	Erkek	p
İMA	0,42±0,04	0,44±0,03	0,138
İMAR	0,099±0,012	0,102±0,01	0,089

(İMA: İskemik modifiye albümin İMAR: İskemik modifiye albümin ratio)



Şekil 15: İMA'nın cinsiyete göre farklılaşması



Şekil 16: İMAR'nin cinsiyete göre farklılaşması

Tablo 8, Şekil 15 ve Şekil 16'ya göre İMA ve İMAR değerleri kadın ve erkekler arasında farklılaşmamaktaydı ($p>0,05$).

Tablo 9: İMA ve İMAR ile uyku parametreleri, EUS ve demografik özellikler arasındaki korelasyonlar (r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık derecesi)

		İMA	İMAR
AHİ	r	0,313	0,296
	p	0,002	0,003
Avarege SO₂	r	0,154	0,147
	p	0,132	0,151
Minimum SO₂	r	-0,333	-0,338
	p	0,001	0,001
Hipopne index	r	0,021	0,063
	p	0,836	0,542
Non-REM AHİ	r	0,287	0,271
	p	0,004	0,007
REM-AHİ	r	0,308	0,256
	p	0,002	0,011
Total apne index	r	0,135	0,092
	p	0,188	0,373
EUS	r	0,192	0,202
	p	0,059	0,047
Yaş	r	0,125	0,172
	p	0,222	0,092
VKİ	r	0,246	0,170
	p	0,015	0,096
Boyun çevresi	r	0,217	0,219
	p	0,032	0,031

(AHİ:Apne-hipopne-indeks SO₂:saturasyon EUS: Epworth uykululuk skalası VKİ: Vücut Kitle İndeksi)

Tablo 9’de Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre;

- İMA ile AHİ, Non-REM AHİ, REM-AHİ, VKİ ve boyun çevresi arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar görüldü. Bununla birlikte İMA ile minimum SO₂ arasında da negatif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki vardı (p<0,05).
- İMAR ile AHİ, Non-REM AHİ, REM-AHİ, EUS ve boyun çevresi arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönlü korelasyonlar görüldü. Bununla birlikte İMAR ile minimum SO₂ arasında da negatif yönlü ve zayıf düzeyde bir ilişki vardı (p<0,05).

Tablo 10: Uyku parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyonlar
(r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık derecesi)

		MCV	MPV	RBC	HCT	HGB
AHI	r	,062	,181	,075	,126	,113
	p	,544	,075	,464	,218	,269
Avarege SO2	r	-,134	-,014	-,151	-,194	-,194
	p	,190	,894	,140	,056	,057
Minimum SO2	r	,009	-,143	,027	,019	,050
	p	,930	,166	,792	,852	,631
Hipopne index	r	,024	,169	-,004	,026	,022
	p	,815	,098	,969	,802	,834
Non-REM AHI	r	,079	,135	,082	,142	,132
	p	,442	,187	,422	,164	,199
REM-AHI	r	,035	,188	,004	,055	,040
	p	,733	,066	,970	,593	,694
Total apne index	r	,102	,135	,075	,151	,136
	p	,321	,186	,466	,139	,183

(**RBC**: Red Blood Cell **HGB**: Hemoglobin **HCT**: Hematokrit **MCV**: Mean Corpuscular Volume **MPV**: Mean Platelet Volume **AHI**:Apne-hipopne-indeks **SO2**:saturasyon)

Tablo 10’da Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre uyku parametreleri ile hemogram değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Tablo 11: Uyku parametreleri ile lipit parametreleri arasındaki korelasyonlar
(r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık derecesi)

		Kolesterol	HDL
AHI	r	-,039	-,074
	p	,720	,499
Avarege SO2	r	-,177	-,104
	p	,105	,343
Minimum SO2	r	,080	,061
	p	,471	,577
Hipopne index	r	,082	,031
	p	,455	,779
Non-REM AHI	r	-,017	-,066
	p	,880	,547
REM-AHI	r	-,224	-,110
	p	,039	,313
Total apne index	r	,075	,022
	p	,496	,841

(HDL: High Density Lipoprotein AHI:Apne-hipopne-indeks SO₂:saturasyon)

Tablo 11’de Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre uyku parametrelerinden REM-AHI ile kolesterol arasında zayıf düzeyde ve negatif yönlü bir ilişki bulundu ($p < 0,05$).



5. TARTIŞMA

Literatürde yer alan çalışmalar OUAS sıklığının yaş ile birlikte arttığını göstermektedir. Young ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada $AHI \geq 15$ olan hastaların prevalansı 60 yaşına kadar doğru orantılı olarak artmış, 60 yaşından sonra prevalans % 20 civarında sabit kalmıştır.(136) Bizim çalışmamızda da yaş ortalamaları basit horlama için $44,0 \pm 13,9$, hafif OUAS için $47,9 \pm 10,41$, orta OUAS için $48,8 \pm 18,7$ ve ağır OUAS için $53,8 \pm 11,9$ olarak hesaplandı. Gruplar arasında yaş ortalamasının karşılaştırılması için yapılan tek yönlü varyans analizinde farkın anlamlı olmadığı görüldü. Literatürde OUAS grupları arasında yapılan yaş karşılaştırmalarında farklı bulgulara ulaşıldığı görülmüştür. (137-141)

Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazla olması nedeniyle OUAS genel olarak erkek popülasyonda yaygın değerlendirilmekle birlikte, OUAS'ın kadın popülasyondaki yaygınlığına ilişkin farkındalık son dönemlerde artmış ve yapılan araştırmalar orta-ağır OUAS yaygınlığının kadınlar arasında da erkekler kadar yüksek olduğunu göstermiştir (142-144). Popülasyon odaklı araştırmalar erkeklerde OUAS yaygınlığının kadınlara oranlar iki kat daha fazla olduğunu göstermektedir (143, 145-148). Ancak kadınlarda OUAS için tedavi görme eğilimleri erkeklere oranla daha düşük olduğundan (149), klinik araştırmalarda kadınların sayısı düşük görülmektedir (148). Klinik olmayan popülasyon bazlı örneklemelerde yapılan araştırmalar OUAS'a ilişkin horlama ve gündüz uykululuk semptomlarının kadın ve erkeklerde aynı olduğunu göstermektedir (150-154). Klinik örneklem üzerinden yürütülen bizim çalışmamızda basit horlama, hafif, orta ve ağır OUAS yönünden cinsiyetler arasında farklılıklar görüldü. Basit horlama grubunun çoğunluğunu kadınlar (%59) oluşturur iken; erkeklerin oranı hafif (%64), orta (%84) ve ağır OUAS (%68) gruplarında daha fazlaydı. Literatürde yer alan klinik araştırma sonuçlarının OUAS'ın genel olarak erkeklerde daha yaygın olduğunu gösterdiği ve bulgumuzu desteklediği belirlenmiştir. (33,140,155,156)

OUAS'lı hastalarda uykuda sık tekrarlayan apne epizodları uyku bölünmesi ile sonuçlanır. Bu uyku bölünmeleri nedeniyle hastalarda gün içerisinde aşırı uykululuk hali olmaktadır . Gündüz aşırı uykululuk en rasyonel olarak EUS ile saptanabilmektedir ve hastalığın şiddeti ile yakından ilişkilidir (157). Literatürde

OUAS grupları arasında yapılan EUS karşılaştırmalarında farklı bulgulara ulaşıldığı görülmüştür. (158-160)

OUAS'ta boyun çapı önemli bir risk faktörü olup, erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir(161). Yaptığımız ölçümlerde boyun çevresi ortalamaları basit horlama grubu için $37,5 \pm 3,3$ cm, hafif OUAS grubu için $40,0 \pm 2,9$ cm, orta OUAS grubu için $39,6 \pm 2,2$ cm ve ağır OUAS grubu için $40,8 \pm 4,1$ cm olarak hesaplandı. Tek yönlü varyans analizi sonuçlarına göre ise basit horlama grubunun boyun çevresi ortalaması diğer üç gruptan anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0,05$). Konu hakkında yapılan geçmiş araştırmalar incelendiğinde bulgumuzun literatür tarafından desteklendiği görüldü (162-170).

Obezite, OUAS için önemli bir risk faktörüdür (171). Obeziteye bağlı subkutan ve perilüminal yağ birikintilerinin neden olduğu ÜHY etrafındaki yumuşak doku büyümesi, ÜHY duvarlarının uyumunu değiştirebilir ve lümen alanını daraltabilir. Bu nedenle, bu artmış hava yolu depresyonu olasılığı obez hastalarda OUAS'ın patogenezi açıklayabilir (172, 173). Ek olarak, OUAS'ın patogenezi, enfeksiyon, insülin direnci, visceral adipozite ve merkezi sinir mekanizmaları gibi obezite tarafından indüklenen sekonder etkiler neden olabilir (174). Obezite ayrıca, mevcut bir hava yolu hastalığını artırabilirken akciğer fonksiyonunu da olumsuz olarak etkilemektedir. Obez hastalarda ayrıca solunum direnci artmış ve akciğer hacimleri azalmıştır (175). Literatürde OUAS grupları arasında yapılan VKİ karşılaştırmalarında farklı bulgulara ulaşıldığı görülmüştür (162,163,176-180).

Eritrosit ve trombosit parametreleri ile OUAS 'ın şiddeti arasındaki ilişki tartışmalıdır (181-187).Bizim çalışmamızda basit horlama, hafif, orta ve ağır OUAS grupları arasında RBC, MPV ve MCV değerlerinin anlamlı farklılaşmadığı görüldü. Bununla birlikte yaptığımız korelasyon analizlerinde RBC, MPV ve MCV'nin uyku parametreleri olarak ölçülen AHİ, Avarage SO2, Minimum SO2, Hipopne index, NREM AHİ, REM-AHİ ve Total apne index değerleri ile anlamlı ilişkiye sahip olmadığı görüldü.

Literatürde yer alan araştırmalarda AHİ'ye göre yapılan OUAS sınıflandırmasındaki gruplar arasında Hemoglobin (HGB) değerlerinin farklılığı yönünden çelişkili sonuçlar yer almaktadır (160,181,188-198). Bizim çalışmamızda ise basit horlama, hafif, orta ve ağır OUAS grupları arasında HGB yönünden anlamlı

farklılık bulunamadı ve ölçülen HGB değerinin uyku parametreleri (AHİ, Averege SO₂, Minimum SO₂, Hipopne index, Non-REM AHİ, REM-AHİ ve Total apne index) ile anlamlı ilişkisi yoktu.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bir diğer bulguya göre basit horlama, hafif, orta ve ağır OUAS grupları arasında HDL ve kolesterol yönünden anlamlı farklılık bulunamadı. Bununla birlikte HDL'nin uyku parametreleri (AHİ, Averege SO₂, Minimum SO₂, Hipopne index, Non-REM AHİ, REM-AHİ ve Total apne index) ile anlamlı ilişkisi bulunamazken; kolesterol ile bu parametrelerden sadece REM-AHİ arasında negatif yönlü bir ilişki görüldü. OUAS hastalarında sıklıkla karşılaşılan problemlerden bir tanesi de dislipidemi olup yapılan araştırmalarda HDL, LDL ve total kolesterol düzeyinin OUAS'taki seyrine ilişkin bulgular farklılık göstermektedir (199-207).

İskemik modifiye albümin, iskemi ve oksidatif stresin yeni ve ortaya çıkan bir belirteci olarak kabul edilmiştir (6). İskemi / reperfüzyon sırasında, albüminin amino terminalinin yapısı, kobalt bağlama kapasitesinin düşmesine neden olacak şekilde değişir ve bu, iskemik modifiye albüminin oluşumuna yol açar (7). İskemi başlangıcından sonraki dakikalar içinde artar ve seviyeleri birkaç saat yükselir ve 24 saat içinde normale döner (8). Aralıklı hipoksi, hipoksi / reoksijenasyon sekansları ve OUAS'lı hastalarda yüksek oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna neden olan başlıca olaylardır. Vasküler tonus ve endotel fonksiyonu, OUAS'ın kardiyovasküler morbidite ile ilişkisinde rol alabilecek iki önemli faktördür. Endotel bağımlı vazodilatasyon bozukluğu, OUAS'ta nitrik oksit ve asimetric dimetiltarjinin seviyelerindeki değişiklikler olarak yansıtılmıştır (9, 10). Yang ve ark.'ları İMA'nın, OUAS'ta bir biyobelirteç olarak hizmet edebileceğini belirtmişlerdir. Yaptıkları araştırmada 32 OUAS hastası ile 30 kontrol grubu arasında İMA değerlerini karşılaştırmış ve OUAS grubunda İMA'nın anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu, ağır OUAS vakalarında İMA değerinin hafif-orta OUAS hastalarından yüksek olduğu belirlenmiştir (208). Sünnetçioğlu ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer araştırmada 22 kontrol, 29 hafif-orta ve 28 ağır OUAS olmak üzere toplam 79 hasta üzerinde çalışmışlardır. Gruplar arası karşılaştırmada İMA'nın ağır OUAS grubunda hafif-orta OUAS ve kontrol grubundan, hafif-orta OUAS grubunda ise kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir. Aynı araştırmada İMA

ile AHİ arasında pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir (209). Doğan ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer araştırmada 12 kontrol, 12 hafif-orta ve 27 ağır OUAS olmak üzere toplam 51 erkek değerlendirilmiştir. Araştırmaya göre ağır OUAS grubunun İMA değeri hafif-orta OUAS ve kontrol gruplarından, hafif-orta OUAS grubunun İMA değeri de kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı araştırma sonucuna göre AHİ ile İMA arasında pozitif yönlü korelasyon varmış (210).

Öztuna ve ark.'ları ise OUAS hastaları ve kontrol grubu arasında İMA yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır. Ancak aynı araştırmada, bazal İMA değerleri ile bazal desatürasyon indeksi, uyku sırasındaki bazal oksijen seviyesi, bazal minimum oksijen seviyesi ve temel uyku süresinin % 90'ın altında kaldığı arasında anlamlı pozitif korelasyonlar gözlenmiş ve araştırmacılar bu korelasyonları, İMA'nın OUAS hastalarında hipoksemik bir belirteç olabileceğini düşünmüşlerdir (211).

Karamanlı, serum İMA düzeylerinin OUAS'lı bireylerde, benzer VKİ ve yaşa sahip kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmiştir (212). Benzer şekilde, Uygur ve ark.'ları OUAS grubunda serum İMA konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve serum İMA konsantrasyonlarının AHI, ortalama SaO₂, desatürasyon indeksi ve C-reaktif protein konsantrasyonları ile korele olduğunu göstermişlerdir (213). Varikasuvu ve ark.'ları tarafından yapılan meta-analiz çalışmasında OUAS grubunun İMA değerlerinin kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Aynı araştırmada ağır OUAS grubundaki hastaların İMA değerlerindeki artışın hafif-orta OUAS grubundakilerden yüksek olduğu belirtilmiştir (135).

Bu bulgulardan farklı olarak Özben ve ark.'ları ise OUAS ve kontrol grupları arasında İMA düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlemlememişlerdir (214). Bizim çalışmamızda da İMA ve İMAR değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Bulgularımıza göre İMA ortalamaları basit horlama grubunda $0,42 \pm 0,02$, hafif OUAS grubunda $0,42 \pm 0,05$, orta OUAS grubunda $0,44 \pm 0,04$ ve ağır OUAS grubunda $0,45 \pm 0,03$ olup, ağır OUAS'ın İMA değeri basit horlama ve hafif OUAS gruplarından anlamlı şekilde yüksekti. İMAR için yaptığımız değerlendirmelerde

basit horlama grubunun ortalaması $0,1\pm0,01$, hafif OUAS grubunun ortalaması $0,1\pm0,01$, orta OUAS grubunun ortalaması $0,1\pm0,01$ ve ağır OUAS grubunun ortalaması $0,11\pm0,01$ olarak hesaplandı; ağır ve orta OUAS gruplarının İMAR değerlerinin kontrol grubundan anlamlı bir şekilde yüksek olduğu görüldü. Yaptığımız korelasyon analizlerinde ise İMA ve İMAR ile uyku parametreleri arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi. Buna göre İMA ve İMAR ile AHİ, Non-REM AHİ ve REM-AHİ arasında pozitif yönlü; Minimum SO_2 arasında ise negatif yönlü anlamlı ilişkiler vardı. Bulgularımız literatürdeki araştırma sonuçları ile örtüşmektedir. (135,214)

Çalışmamızın bir diğer bulgusuna göre İMA ile VKİ ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü ve zayıf düzeyde korelasyonlar görülürken; İMA ile EUS ve yaş arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bununla birlikte İMAR ile EUS ve boyun çevresi arasında pozitif yönlü ve zayıf ilişkiler görülürken; İMAR ile yaş ve VKİ arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Literatürde yer alan araştırmalar incelendiğinde OUAS hastaları üzerinde bulgumuz çerçevesinde yapılan araştırma sayısının kısıtlı olduğu görülmüştür. Doğan ve ark.'ları tarafından yapılan araştırmada bulgumuza paralel şekilde İMA ile yaş ve VKİ arasında anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir (210). Öztuna ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer araştırmada da bulgumuza paralel şekilde İMA ile VKİ ve EUS arasında anlamlı ilişkilerin olmadığı görülmüştür (211).

İMA ve İMAR'nin cinsiyete göre farklılaşmasını belirlemek için yaptığımız t-test sonuçlarına göre kadın ve erkekler arasında anlamlı farklılık görülmedi. Literatürde İMA ve İMAR'nin cinsiyete göre değişimini OUAS hastaları üzerinden inceleyen herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır. Duman ve ark.'ları tarafından rutin biyokimya analizleri için başvuran 117 kişilik sağlıklı örneklem ile yapılan araştırmada bulgumuza benzer şekilde kadın ve erkekler arasında İMA yönünden anlamlı farklılık görülmemiştir (215). Benzer şekilde Kotani ve ark.'ları 15 kardiyak iskemi ve 15 sağlıklı örneklem ile yaptıkları araştırmalarında İMA'nin cinsiyete göre anlamlı bir şekilde farklılaşmadığını belirlemiştir (216).

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre İMA, OUAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca İMA, AHI değerlerine göre sınıflandırılan OUAS ile ilişkili bulundu. Mevcut çalışmanın sonuçları, İMA'nın vasküler endotel fonksiyonunun bozulmasını yansıtan OUAS'ta değişebileceğini gösterdi. Çalışmamızda, İMA'nın OUAS için değerli bir oksidatif stres göstergesi olarak rol oynayabileceği ve OUAS'ın varlığını ve ciddiyetini yansıtmak için kullanılabilecek iyi bir biyobelirteç olduğu belirlendi. Ancak bu potansiyel biyobelirteğin klinik önemini ve bunun tanı, takip ve tedavi açısından faydalarını anlamak, daha geniş serilerde daha fazla klinik denemeyi gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ohga E, Tomita T, Wada H. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8 and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94(1):179–184.
2. Marrone O, Salvaggio A, Bue AL. Blood pressure changes after automatic and fixed CPAP in obstructive sleep apnea: relationship with nocturnal sympathetic activity. *Clin Exp Hypertens* 2011;33(6): 373–380.
3. Freire AX, Kadaria D, Avecillas JF. Obstructive sleep apnea and immunity: relationship of lymphocyte count and apnea hypopnea index. *South Med J* 2010;103(8):771–774.
4. Min JY, Jang JY, Kim HY. Relationship between the obstructive sleep apnea syndrome and the erythrocyte sedimentation rate. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2009;2(3):126–130.
5. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28(2):87–91.
6. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness and driving risk in noncommercial drivers: an update of a 1994 statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(11):1259-1266.
7. Oettl K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol* 2007;151(5):580-590.
8. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008;49(4):260-266.
9. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium dependent vascular relaxation in subjects with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996;14(5):577-584.
10. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:15-21.

11. Barış Yİ. Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu. Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4
12. Kryger MH. Fat, sleep and Charles Dickens: Literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clin Chest Med 1985 ; 6(4): 555-562
13. Lenfant C. Sleep and breathing(Introduction). Lung Biology in Health and Diseases 1994; 71: 3-4.
14. Dickson RI, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoglossoplasty. Laryngoscope 1987; 97(9):1054-1059
15. Kooplann C, Moran F. Sleep apnea historical perspective. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23: 571-575
16. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. Ann Intern Med 1976; 85(6): 714-719
17. Özgen F. İmipraminin uyku üzerine etkilerinin depresif hastalarda incelenmesi. Uzmanlık tezi Ankara, 1991
18. Gözükırmızı E. Uyku ve nörofizyolojisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları-Uyku Bozuklukları 1996;1: 13-22
19. Hudgel D, Harasick T. Fluctuation in timing of upper airway and chest inspiratory muscle activity in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 1990; 69(2): 443-450
20. Skinner JE, Molnar M, Harper RM 1994 Higher cerebral regulation of cardiovascular and respiratory functions. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds) Principles and Practice of Sleep Medicine. WB Saunders, Philadelphia, 231–251
21. Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. J Appl Physiol 1990; 69(4): 1262-1269
22. Wiegand L, Zwillich C. Obstructive sleep apnea. 1994; 40(4): 199-252

23. Sonia AI, Daniel FK, Mason W, Messin S. Comparisons of home sleep recordings and polysomnograms in older adults with sleep disorders. *Sleep* 1981;4(3):283-291.
24. Thorpy MJ. American Sleep Disorders Association. Diagnostic classification steering committee. International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. 1990.
25. Genç S. Yeni Uyku Bozukluklari Siniflamasi (ICDS-3): ICDS-3 İle Uykuda Solunum Bozukluklari Sınıflamasındaki Değişiklikler. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 2017; 8: 23-31.
26. Thorpy M. International Classification of Sleep Disorders. In: Chokroverty S. (eds) *Sleep Disorders Medicine*. Springer, New York 2017; 475-484.
27. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999; 22: 667-689
28. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0 2012.
29. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF et al. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 665-666
30. Gleeson K, Zvillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 295-300.
31. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763
32. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C et al. Portable recording in the assesment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994;17(4):378-92

33. Young T, Patla M, Dempsey J, Weber S, Badr S. Occurance of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Eng J Med* 1993;328: 1230-1235
34. Ip MS, Lam B, Laufer JJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese men in Hong-Kong. *Chest* 2001; 119(1): 62-69
35. Stradling JR. Obstructive sleep apnea. Definitions, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50(6):683-689
36. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997 ; 45(1): 7-11
37. Kuna S, Bedi D, Ryckman C. Effect of nasal airway positive pressure on upper airway size and configuration. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 969-975
38. Kuna S, Wilson R, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389
39. Isono S, Remmers J. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. *Princ practice sleep med* 1994 ; 63: 642-656
40. Suratt P, Metier R, Wilhoit S. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1988;137(4): 889-894
41. Basner RC, Ringler J, Schwartzstein Richard M, Weinberger Steven E, Weinberger Steven E, Sparrow D et al. Effect of inspired air temperature on genioglossus activity during nose breathing in awake humans. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1098-1103
42. Basner RC, Ringler J, Schwartzstein Richard M, Weinberger Steven E, Weiss Woodrow J. Phasic electromyographic activity of the genioglossus increases in normals during slow-wave sleep. *Resp Physiol* 1991; 83: 189-200
43. Hudgel D, Chapman K, Faulks C, Hendricks C. Changes in respiratory muscle activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 899-906

44. Suratt P, Dee P, Atkinson R, Armstrong P, Wilhoit S. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. . Am Rev Respir Dis 1983; 127: 487-492
45. Douglas N, Polo O. Patogenesis of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. Lancet 1994; 344(8923):653-655
46. McKeran RO, Slavin G, Ward P, Paul E, Mair WG. Hypothyroid myopathy. J Pathol 1980;132(1):35-54
47. Laurikainen E, Aitasalo K, Erkinjuntti M, Wanne O. Sleep apnea syndrome in children-secondary to adenotonsillar hypertrophy. Acta Otolaryngol Suppl 1992; 492: 38-41
48. Potts W, Wetmore R. Sleep disorders and airway obstruction in children. Otolaryngol Clin North Am 1990; 23(4): 651-663
49. Randall DA, Parker GS, Kennedy KS. indications for tonsillectomy and adenidectomy. Am Fam Physician 1991;44(5):1639-1646
50. Suen J, Arnold J, Brooks L. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 525-530
51. Fairbanks D. Snoring: Surgical vs. nonsurgical management. Laryngoscope 1984; 94: 1188-1193
52. Orr W, Martin R. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. Arch Intern Med 1981; 141: 990-992
53. Dündar A, Özünlü A, Şahan M, Özgen F. Lingual tonsil hypertrophy producing obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1996; 106: 1167-1169
54. Farney RJ, Walker LE, Jensen RL, Walker JM. Ear oximetry to detect apnea during rapid eye movement(REM) and non-REM sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. Chest 1986; 89: 533-539
55. Andersson L, Brattström V. Cephalometric analysis of permanently snoring patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. Int J Oral Maxillofac Surg 1991; 20: 159-162

56. Bacon W, Turlot J, Krieger J, Stierle J. Cephalometric evalation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apnea syndrome. *Angle Orthod* 1990; 60(2): 115-122
57. Lyberg T, Krogstad L, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Laryngol Otol* 1989; 103:287-292
58. Mezon B, West P, Maclean J, Kryger M. Sleep apnea in acromegaly. *Am J Med* 1980; 69: 615-618
59. Carbone J, Barker D, Stauffer J. Sleep apnea in amyloidosis. *Chest* 1985; 87: 401-403
60. Lesser B, Leeper K, Conway W. Obstructive sleep apnea in amyloidosis treated with nasal continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2285-2287
61. Dündar A, Aydın H, Gerek M, Özünlü A. Obstructive sleep apnea due to a sublingual dermoid cyst. *Procedings of the XV. World Congress of ORL, Head and Neck Surgery İstanbul; 1993*
62. Goldman JM, Barnes D, Pohl D. Obstructive sleep apnea due to a dermoid cyst of the flor of the mouth. *Thorax* 1990; 45(1): 76
63. Findley L, Kuna S, Sant'Ambrogo G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *JAMA* 1991; 266: 1384-1389.
64. Polo O, Tafti M, Frag J, Porkka K, Dejean Y, Billiard M. Why don't all heavy snorers have obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1288-1293
65. Colman M. Use of a nasal pharengeal airway after palatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1986; 96: 212-213
66. Lenders H, Schaefer J, Pirsig W. Turbinate hyperthrophy in habitual snorers and patients with obstructive sleep apnea: Findings of acoustic rhinometry. *Laryngoscope* 1991; 101: 614-618

67. Papsidero MJ. The nose and impact on snoring and obstructive sleep apnea. Snoring and obstructive sleep apnea, second edition. Eds: Fairbanks NF and Fujita S. Raven Pres Ltd New York 1994; 179-192
68. McNicholas W, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson E. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 625-628
69. Cole P, Haight J. Mechanisms of nasal obstruction in sleep. *Laryngoscope* 1984; 94: 1557-1559
70. Wittels E, Thompson S. Obstructive sleep apnea and obesity. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23(4); 751-760
71. Smith P, Gold A, Meyers D, Haponik E, Bleecker E. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103: 850-855
72. Suratt P, Metier R, Findley L, Pohl S, Wilhoit S. Changes in breathing and the pharynx after weight loss in obstructive sleep apnea. *Chest* 1987; 92: 631-637
73. Thomas PS, Owen E, Hulands G, Milledge JS. Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss. *Thorax* 1989; 44: 382-386
74. Flemons W, Horne G, Guilleminault C, Gillis A. Cardiac function during sleep. *Princ pract sleep med* 1994; 80: 824-834
75. ASDA-Diagnostic classification steering committee. The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual, Ed. 2, Lawrence, KS: Allen Pres Inc 1997
76. Lavie P. Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population. *Sleep* 1983; 6: 312-318
77. Popovic RM, White DP. Upper airway muscle activity in a normal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1055-1062
78. Krieger J. Clinical presentations of sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10:75-105

79. Bresnitz EA, Goldberg R, Kosinski RM. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 210-227
80. Ip MS, Lam KSL, Ho C, Tsang KWT, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586
81. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995; 107: 1545-1551
82. Köktürk O. Uyku apne sendromu tanı yöntemleri. Toraks Derneği 2. yıllık kongresi, Uyku apne sendromu kursu Antalya; 1998
83. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Simmons J, Labanowski M. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome; consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15: 13-16
84. Köktürk O, Yeğin D, Güneş M. Obstruktif uyku apne sendromlu olgularda değerlendirmenin tanı değeri. Toraks Derneği Ulusal Akcğer Sağlığı Kongresi; Antalya 2000 ; 59: 235
85. Köktürk O. Uykunun izlenmesi: Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511
86. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring and obstructive sleep apnea *Chest* 1993; 103: 0-6
87. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986; 1: 1403-1409
88. Kletzker R, Bastian RW. Acquired airway obstruction from histologically normal, abnormally mobil supraglottic soft tissues. *Laryngoscope* 1990; 10: 375-379
89. Stauffer JL, White DP, Zwillich CW. Pulmonary function in obstructive sleep apnea. *Chest* 1990 ; 97: 302-307
90. Davies R, Stradling J. The epidemiology of sleep apnea. *Thorax* 1996; 51: 565-570
91. Fujita S, Conway WA, Zorck F. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 923-927.

92. Fujita S, Conway WA, Zorck F. Evaluation of the effectiveness of uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 1985; 95: 70.
93. Kapur VK, Koepsell TD, Demaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1379-1383
94. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 399-416
95. Kezirian EJ, Hohenhorst W, De Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1233-1236.
96. Andrew L. An American sleep disorders association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20: 423-487
97. Köktürk O. Uykunun izlenmesi: Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511
98. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984; 7: 110-114
99. Welter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Patla M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 219-224
100. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstruktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks* 2002; 50(1):119-124
101. DaBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W, DeCock W, Van de Heyning P. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 87-91
102. Brownell LG, West P, Sweatman P. Protriptyline obstructive sleep apnea: a double blind trial. *N Engl J Med* 1982; 307: 1037-1042
103. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest* 1991; 100: 416-422
104. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of obstructive sleep apnea in adults. The efficacy of surgical modifications of the upper airway. *Sleep* 1996; 19: 152-155

105. Badr MS, Grossman JE, Weber SA. Treatment of refractory sleep apnea with supplemental carbon dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 561-564
106. Berger G, Stein G, Ophir D, Finkelstein Y. Is there a better way to do laser-assisted uvulopalatoplasty. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 447-53
107. Kamami YV. Outpatient treatment of sleep apnea syndrome with CO2 laser: laser-assisted UPPP. *J Otolaryngol* 1994; 23: 395-398
108. Sher AE, Schechtman KB. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with OSAS. *Sleep* 1996; 19: 156-77
109. Woodson BT. Transpalatal advancement pharyngoplasty for Obstructive Sleep apnea. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 11: 36-40
110. Friedman M, Ibrahim HZ, Vidyasagar R, Pomeranz J, Joseph NJ. Z-palatoplasty (ZPP): a technique for patients without tonsils. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131: 89-100
111. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric tissue reduction for treatment of turbinate hypertrophy: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 569-73.
112. Mair EA, Day RH. Cautery-assisted palatal stiffening operation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 547-556
113. Cahali MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope* 2003; 113: 1961-1968.
114. Görür K. Obstrüktif uyku apne sendrom'unda tedavi. *Türkiye Klinikleri* 2007; 3: 101-104.
115. Troell RJ, Riley RW, Powell NB, Li K. Surgical management of the hypopharyngeal airway in sleep disordered breathing. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31: 979-1012.
116. Vicente E, Marin JM, Carrizo S, Naya MJ. Tongue-base suspension in conjunction with uvulopalatopharyngoplasty for treatment of severe obstructive sleep apnea: long-term follow-up results. *Laryngoscope* 2006; 116: 1223-1227.

117. Verse T, Baisch A, Maurer JT, Stuck BA, Hörmann K. Multilevel surgery for obstructive sleep apnea: short-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 571-577.
118. American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995; 18: 511-513
119. American Thoracic Society Board Directors. Indications and Standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 : 1738-1745
120. Piva SJ, Duarte MMMF, Da Cruz IBM, Coelho AC, Moreira APL, Tonello R. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem* 2011;44:345-347.
121. Yavuzer S, Yavuzer H, Cengiz M, Erman H. The role of protein oxidation and DNA damage in elderly hypertension. *Aging Clin Exp Res* 2016;28(4):625-632.
122. Toker A, Mehmetoglu I, Yerlikaya FH, Nergiz S, Kurban S, Gok H. Investigation of oxidative stress markers in essential hypertension. *Clin Lab* 2013; 59: 107-114.
123. Klafke JZ, Porto FG, Batista R, Bochi GV, Moresco RN, da Luz PL. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals. *Clin Chim Acta* 2015; 448:50-57.
124. Battal F, Tekin M, Aylanç H, Yıldırım Ş, Türkön H. Serum ischemia-modified albumin levels in adolescent smokers. *Int J Adolesc Med Health* 2016; 1-5.
125. Duarte MMMF, Rocha JBT, Moresco RN, Duarte T, Da Cruz IBM, Loro VL. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009 ;42:666-671.
126. Ozcan O, Erdal H, Yonden Z. İskemi-Reperfüzyon Hasarı Ve Oksidatif Stres İlişkisine Biyokimyasal Bakış. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2015;6:27-33.

127. Şahna E, Deniz E, Aksulu EH. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006;6:163-168.
128. Awadallah SM, Atoum MF, Nimer NA, Saleh SA. Ischemia modified albumin: An oxidative stress marker in β -thalassemia major. *Clinic Chimica Acta* 2012;413:907-910.
129. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clin Chem* 2004;50:2190-2193.
130. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin. *T Int J Cardiol* 2004;97:297-301.
131. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Heart* 2004 ;90:644
132. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006 ;152:253-262.
133. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavalley PC, Simon O, Olivot JM et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:216-220.
134. Van Belle E, Dallongeville J, Vicaud E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010 ;159:570-576.
135. Varikasuvu SR, Dutt N, Sahu D. Obstructive sleep apnea and the effect of CPAP treatment on ischemia-modified albumin levels: a multi effect size meta-analysis with diagnostic test accuracy. *Sleep Breath* 2018;1-3.
136. Young T, Shahar E, Nieto FJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893-900.

137. Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 242-247.
138. Çetin B, Erdem M, Yetkin S, Özgen F. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Hastalarında Noktüri. *KBB Forum*. 2009; 8(1):1-6.
139. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31: 1079-1085.
140. Yıldız A, İbrahim A, Ocakoğlu G. Obstruktif uyku apne sendromu progresyonuna etki eden faktörlerin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2010;36: 81-84.
141. Shu CC, Lee P, Lin JW, Huang CT, Chang YC, Yu CJ et al. The use of sub-mental ultrasonography for identifying patients with severe obstructive sleep apnea. *Plos One* 2013; 8(5): 628-648.
142. Franklin K, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 2013; 41: 610–615.
143. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–318.
144. Appleton S, Gill T, Taylor A, McEvoy D, Shi Z, Hill C. Influence of Gender on Associations of Obstructive Sleep Apnea Symptoms with Chronic Conditions and Quality of Life. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:930.
145. Saylam G, Selçuk ÖT, Fırat H, Tatar EÇ, Özdek A, Korkmaz H. Merkezimizde İncelenen Hastalarda Tıkalıcı Uyku Apne Hipopne Sendromu Ve Sistemik Hastalık Birlikteliği. *KBB forum* 2009; 8: 28-32.
146. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008;12: 481–496.

147. Ye J, Liu H, Zhang G, Huang Z, Huang P, Li Y. Postoperative respiratory complications of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in older children: prevalence, risk factors, and impact on clinical outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 38:1.
148. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Kritikou I, Basta M, Bixler EO. Gender differences in the association of sleep apnea and inflammation. *Brain Behav Immun* 2015; 47: 211–217.
149. Lindberg E, Benediktsdottir B, Franklin KA, Holm M, Johannessen A, Jögi R. Women with symptoms of sleep-disordered breathing are less likely to be diagnosed and treated for sleep apnea than men. *Sleep Med* 2017; 35: 17–22.
150. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1999; 156: 2445–2451.
151. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sanchez-Armengol A, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. *Respir Med* 2004; 98: 984–989.
152. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep. *Sleep* 2007; 30: 312–319.
153. Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath* 2018 ;22:241-249.
154. Nigro CA, Dibur E, Borsini E, Malnis S, Ernst G, Bledel I et al. The influence of gender on symptoms associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2018;22(3):683-693.
155. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey 2006. *Prev Med* 2010;51:18-23.

156. Nieto F, Young T, Lind B, Shahar E, Samet J, Redline S. Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. JAMA 2000;283:1829-1836.
157. Selçuk ÖT, Saylam G, Fırat H, Özdek A, Korkmaz H. Apne-Hipopne İndeksinin Fizik Muayene ve Epworth Uykululuk Skalası Skorları İle İlişkisi. KBB-Forum 2011;10:62-69.
158. Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M. Reliability of the Epworth sleepiness scale on snoring and sleep apnea patients. KBB Forum 2007; 6:86–89
159. Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. PloS one 2017 ;12(5):177-289.
160. Küçüktepe Ü. Ağır, Orta, Hafif Derece Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu Olan Hastaların Serum Hepsidin Ve Paraoksonaz Değerlerinin, Basit Horlamalı Hastalarla Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2018.
161. Çetinkaya EA, Koç K, Kiraz K, Çukurova İ. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Olgularda Mrg İle Orofaringeal Bölgenin Değerlendirilmesi. Tepecik Eği Hast Dergisi 2016; 26:115-119.
162. Akkurt S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetinin Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı Ve Serum Paraoksonaz Düzeyi İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Ankara 2010.
163. Kim SE, Park BS, Park SH, Shin KJ, Ha SY, Park J. Predictors for presence and severity of obstructive sleep apnea in snoring patients: significance of neck circumference. J Sleep Med 2015; 12: 34-38.
164. Lovin S, Bercea R, Cojocaru C, Rusu G, Mihăescu T. Body composition in obstructive sleep apneahypopnea syndrome bio-impedance reflects the severity of sleep apnea. Multidiscip Respir Med 2010 ;5:44-49.

165. Ahabab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Çetin F, Temiz LÜ et al. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome; evaluation of possible linkage. *Med Sci Monit* 2013;19:111-117.
166. Laldayal D, Desai U, Joshi JM. Role of Adjusted Neck Circumference Score for Screening of Obstructive Sleep Apnea. *Indian J Nucl Med* 2016;11:30-35.
167. Selcuk ÖT, Eyigor M, Renda L, Osma U, Eyigor H, Selcuk NT. Can we use serum copeptin levels as a biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43:879-882
168. Ruel G, Martin SA, Lévesque JF, Wittert GA, Adams RJ, Appleton SL. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. *Glob Health Epidemiol Genom* 2018;3: 1-9.
169. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Contreras A, Nazar G, Gaete MI et al. Differences between manual and automatic analysis in determining the severity of obstructive sleep apnea using home sleep apnea testing. *Sleep medicine*. 2018;47:66-71.
170. Earl DE, Lakhani SS, Loriaux DB, Spector AR. Predictors of moderate to severe obstructive sleep apnea: identification of sex differences. *Sleep Breath* 2019;1-8.
171. Ünlü CE, Saylam G, Fırat H, Selçuk ÖT, Korkmaz MH, Ardıç S, Dağlı M. Türk Geriatrik obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi, *Geriatri Dergisi* . 2012; 15(1): 7-11
172. Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1999;13:403-410.
173. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-197.
174. Vgontzas AN. Does obesity play a major role in the pathogenesis of sleep apnoea and its associated manifestations via inflammation, visceral adiposity, and insulin resistance? *Arch Physiol Biochem* 2008;114:211- 223.

175. Salome CM, King GG, Berend N. Physiology of obesity and effects on lung function. *J Appl Physiol* 2010;108:206-211.

176. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv Physiol Edu* 2001; 25: 29-44.

177. Aiman K, Ehab K, Guha K. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex. *Sleep Med* 2007; 11: 47-58.

178. Zaremski L, Wharton R. Wide Screening of Obstructive Sleep Apnea in a Cardiology Clinic *iMedPub* 2017;1:1-4.

179. Innes CR, Kelly PT, Hlavac M, Melzer TR, Jones RD. Decreased regional cerebral perfusion in moderate-severe obstructive sleep apnoea during wakefulness. *Sleep* 2015;38:699-706.

180. Carno MA, Ellis E, Anson E, Kraus R, Black J, Short R et al. Symptoms of sleep apnea and polysomnography as predictors of poor quality of life in overweight children and adolescents. *J pediatric Psychol* 2007;33:269-78.

181. Yousef AM, Alkhiary W. The severity of obstructive sleep apnea syndrome is related to red cell distribution width and hematocrit values. *J Sleep Disord Ther* 2015;4:2167-0277.

182. Kurt OK, Yildiz N. The importance of laboratory parameters in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013;24(4):371-374.

183. Feliciano A, Linhas R, Marçôa R, Cysneiros A, Martinho C, Reis RP et al. Hematological evaluation in males with obstructive sleep apnea before and after positive airway pressure. *Rev Port Pneumol* 2017;23:71-8.

184. Ozturk L, Mansour B, Yuksel M, Yalcin AS, Celikogbrevelu F, Gokhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clin Chim Acta* 2003 ;332:83-8.

185. Gunbatar H, Sertogullarindan B, Ekin S, Akdag S, Arisoy A, Sayhan H. The correlation between red blood cell distribution width levels with the severity of

obstructive sleep apnea and carotid intima media thickness. Med Sci Monit 2014;20:2199-2204.

186. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. Scand J Clin Invest 2010;70:497-502.

187. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity?. Platelets 2012 ;23:447-454.

188. Parmaksız ET, Salepçi B, Güngör GA, Cömert S, Parmaksız E. Ürik Asit Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Bir Belirteç midir?. J Turk Sleep Med 2016; 3: 73-78.

189. Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Genç S. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. J Clin Exp Invest 2013; 4: 492-496.

190. Köseoğlu Hİ, Pazarlı AC, Kanbay A, Demir O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Monosit/HDL Oranının Kardiyovasküler Hastalıklar ve OSAS Ağırlığı ile İlişkisi, Çok Merkezli Çalışma. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 38. Ulusal Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı 2016; 120-121.

191. Demir S. Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı ile İlişkisi. J Turk Sleep Med 2016; 2: 39-42.

192. Zubieta-Calleja GR, Paulev PE, Zubieta-Calleja L, Zubieta-Castillo G. Altitude adaptation through hematocrit changes. See comment in PubMed Commons below J Physiol Pharmacol 2007; 58: 811-818.

193. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14(6): 540-545.

194. Dikmenoğlu N, Çiftçi B, İleri E, Güven SF, Serinç N, Aksoy Y et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Med 2006 ;7:255-61.

195. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080–1111
196. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 22(1): 21-27.
197. Stefanini DD, De Barros EL, Stefanini R, de Cássia Pradella-Hallinan ML, Pignatari SS, Fujita RR. Comparing the clinical profile of non obese children with sleep apnea and snoring. *Brazil J otorhinolaryngol* 2012;78:22-26.
198. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, Dimsdale JE. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit?. *Sleep Breath* 2006 ;10:155-60.
199. Mutlu LC, Tülübaş F, Alp R, Kaplan G, Yıldız ZD, Gürel A. Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;18: 4161-4166.
200. Akyuz A, Ceppioglu SK, Yurdun T, Pelin Z, Akyuz S. Serum copper and zinc status in obstructive sleep apnea patients. *Turk J Pharm Sci* 2013; 10: 415-424.
201. Laura-Georgiana M, Marta DS, Clapon IS, Moldoveanu E. Serum level of GDF-15 in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia* 2017; 66: 146-150.
202. Tan S, Liu X, Xu Y, Luo L, Zhou S, Gao Y. Serum high-density lipoprotein correlates with serum apolipoprotein M and A5 in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Breath* 2017;21:37-44.

203. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, Naseem J, Champeau D. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med* 2014;10:475-89.
204. Xu H, Zhao X, Shi Y, Li X, Qian Y, Zou J. Development and validation of a simple-to-use clinical nomogram for predicting obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 18-22.
205. Atan D, Kundi FC, Özcan KM, Dere H. A new predictor for obstructive sleep apnea syndrome: monocyte to HDL ratio. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017 ;69:142-146.
206. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, Keskin F, Bartels NK, Buechner N et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Resp J* 2006 ;27:121-7.
207. Wu WT, Tsai SS, Shih TS, Lin MH, Chou TC, Ting H et al. H. The association between obstructive sleep apnea and metabolic markers and lipid profiles. *PloS One* 2015; 10: 130-279.
208. Yang LX, Ma SG, Liu H, Xu W. Influence of obstructive sleep apnea on serum butyrylcholinesterase activity and ischemia-modified albumin levels. *Clinics* 2013;68:968-973.
209. Sunnetcioglu A, Asker S, Alp HH, Gunbatar H. Increased asymmetric dimethylarginine and ischemia-modified albumin levels in obstructive sleep apnea. *Respir Care*. 2016 ;61:1038-1043.
210. Dogan D, Ocal N, Aydogan M. Assessment of the role of serum ischemia-modified albumin in obstructive sleep apnea in comparison with interleukin-6. *Postgrad Med* 2016; 128: 603–608
211. Oztuna F, Gozacan H, Kiriş G. Effect of nasal continuous positive airway pressure on global right ventricular myocardial performance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Turk J Med Sci* 2013;43:393–399.
212. Karamanli H, Kiyici A, Arik B. Influence of obstructive sleep apnea on ischemia-modified albumin levels and carotid intima-media thickness. *J Invest Med* 2016;64:1035–1041.

213. Uygur F, Tanriverdi H, Can M. The impact of obstructive sleep apnoea and nasal continuous positive airway pressure on circulating ischaemia-modified albumin concentrations. *Mediators Inflamm* 2016;2016:8907314.

214. Ozben S, Huseyinoglu N, Hanikoglu F. Advanced oxidation protein products and ischaemia-modified albumin in obstructive sleep apnea. *Eur J Clin Invest* 2014;44:1045–1052.

215. Duman C, Eşsizoğlu E, Demircan E, Tütüncüler FK, Bakar C, Kurtulmuş Y. İskemi Modifiye Albuminin İnflamatuvar Parametrelerle İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2013; 11(3): 113-117.

216. Kotani K, Kimura S, Kinugasa E, Ogata H, Caccavello R, Taniguchi N et al. Correlation between ischaemia-modified albumin and intermediate-density lipoprotein in haemodialysis patients with end-stage renal disease. *J Intern Med Res* 2011;39(4), 1541-1545.



