

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

OBSTRÜKTİF UYKU APNELİ HASTALARDA TEDAVİNİN İNFLAMATUAR
VE ANTİİNFLAMATUAR DENGİ ÜZERİNE ETKİSİ

Murat BINAR
J.Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi İçin Öngördüğü

TIPTA UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Murat Timur AKÇAM
Doç. Tbp. Kd. Alb.

ANKARA

2015

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na:

“Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Tedavinin İnflamatuvar Ve Antiinflamatuvar Denge Üzerine Etkisi” konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Doç. Tbp. Kd. Alb. Murat Timur AKÇAM ()

Başkan: Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Mustafa GEREK ()

Üye : Prof. Dr. Alper CEYLAN (Gazi Üni. KBB AD.) ()

Üye : (Yd.) Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Fuat TOSUN

Üye : (Yd.) Prof. Dr. Kemal UYGUR (Gazi Üni. KBB AD.)

ONAY:

J. Tbp. Yzb. Murat BINAR (2008-2)'ın 29/06/2015 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Hayati BİLGİÇ

Prof. Tbp. Tümg.

GATA K. Bil. Yrdc.

Askeri Tıp Fakóltesi Dekanı ve

Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 07/01/2013 tarih ve 3700-9-13/1574-9 sayılı emri ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa GEREK'e, tez çalışmam süresince daima beni yönlendiren, bana destek olan ve benden yardımlarını esirgemeyen, ayrıca eğitimimde büyük katkıları bulunan danışman hocam Doç. Dr. Timur AKÇAM'a teşekkürü borç bilirim.

Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Fuat TOSUN, Prof. Dr. Bülent SATAR, Doç. Dr. Serdar KARAHATAY, Doç. Dr. A.Hakan BİRKENT ve Doç. Dr. Abdullah DURMAZ'a, uzmanlık eğitimimde sürekli bana yol gösteren, her zaman değerli yardımlarını gördüğüm ve bilgilerinden istifade ettiğim Doç. Dr. Ömer KARAKOÇ, Doç. Dr. Yusuf HIDIR, Yrd. Doç. Dr. Hasan Hüseyin ARSLAN ve Uzm. Dr. Ümit AYDIN'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım. Uzmanlık tezim kapsamındaki immünolojik testlerin yapılması ve yorumlanmasında katkıları olan Prof. Dr. Uğur MUŞABAK, Doç. Dr. Rahşan Ilıkçı SAĞKAN ve Aysel PEKEL'e, istatistiksel analizlerin yapılmasında emeği geçen Doç. Dr. Cengizhan AÇIKEL ve Doç. Dr. Türker TÜRKER'e, polisomnografi testlerinin yapılması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Sinan YETKİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Daima desteklerini yanımda hissettiğim ve birlikte çalışma zevkini yaşadığım tüm doktor arkadaşlarıma, GATA KBB Anabilim Dalının görevli tüm hemşire ve çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Dört yıllık uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, sevgili devre arkadaşım ve ömürlük dostum Dr. Fatih ARSLAN'a teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme ve her zaman bana destek olarak bana güç ve moral veren sevgili eşim Selin BINAR'a teşekkür ederim.

ÖZET

“Obstrüktif Uyku Apneli Hastalarda Tedavinin İnflamatuar Ve Antiinflamatuar Denge Üzerine Etkisi”

Bu çalışmanın amacı Obstrüktif Uyku Apneli (OSA) hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası inflammatuar/anti-inflamatuar sitokin dengesini ortaya koymaktır.

Bu çalışmaya, OSA’lı 59 hasta dahil edildi. Bunlardan 30 hastaya PAP tedavisi, PAP tedavisini reddeden 29 hastaya ise cerrahi tedavi planlandı. Cerrahi gruptaki 21 hastaya ekspansiyon sfinkter farengoplasti (ESP), 4 hastaya anterior palatoplasti (AP), 1 hastaya submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (SMILE), 2 hastaya ESP ve SMILE, ve 1 hastaya AP ve SMILE ameliyatları uygulandı. PAP grubunda kompliyansı belirlemek için hastaların en az 3 aylık veri kayıtları PAP cihazlarından elde edildi. Tüm hastalar, tedavi öncesi ve sonrasında kapsamlı polisomnografi ile değerlendirildi. Horlamanın subjektif değerlendirmesi vizüel analog skalası (VAS) ile yapılırken, gündüz uykululuk semptomları ise Epworth Uykululuk Skalası (ESS) ile değerlendirildi. İnterlökin (IL)-1 β , İL-2, İL-4, İL-10, tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α), interferon gama (İFN- γ) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP) serum düzeyleri, tedavi öncesi ve tedaviden en az 3 ay sonra ELISA yöntemi ile ölçüldü.

Cerrahi grupta başarı oranı %65,5 ve PAP grubunda ortalama kompliyans (günde en az 4 saat kullanılan günlerin yüzdesi) %40,9 olarak saptandı. Tedavi öncesinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. AHİ, ESS ve VAS skorları, tedavi ile her iki grupta da anlamlı olarak azaldı ($p<0,001$). Cerrahi grupta İFN- γ serum düzeylerinin tedavi sonrasında anlamlı olarak düştüğü izlendi ($p=0,043$). Yüksek kompliyanslı PAP kullanımının, düşük kompliyanslı PAP kullanımına göre İL-4 düzeylerini anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($p=0,045$). İFN- γ /İL-4 oranı cerrahi tedavi ile azalırken ($p=0,014$), İL-2/İL-4 oranında 59 hasta genelinde tedavi ile azalma izlendi ($p=0,032$). Th1/Th2 (inflammatuar/antiinflammatuar) sitokin dengesini yansıtan tüm oranlar, özellikle cerrahi grupta tedavi ile azalma gösterdi. Antiinflammatuar belirteçlerdeki düzelmeler, satürasyon değerlerindeki düzelmelerle kısmen korele idi.

Tedavi sonrasında Th1/Th2 dengesi, tüm oransal analizlerde antiinflammatuar sürece, Th2 yönüne kayarak azalmıştır. AHİ derecesinden ziyade, intermittan hipoksinin inflamasyon süreciyle daha bağlantılı olduğu görülmektedir. Eğer daha başarılı cerrahi ve daha iyi PAP kompliyansı elde edilebilirse, OSAS’lı hastalarda inflamasyon sürecinin daha da iyileşmesinin ve OSAS ile ilişkili morbiditelerin azalmasının mümkün olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler : obstrüktif uyku apnesi, inflamasyon, cerrahi, PAP, sitokinler.

Yazar adı : J. Tbp. Yzb. Murat BINAR

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. M. Timur AKÇAM

SUMMARY

“The effect of treatment on inflammatory-antiinflammatory balance in patients with obstructive sleep apnea”

The aim of this study is to reveal an inflammatory/anti-inflammatory cytokines balance in patients with obstructive sleep apnea (OSA) before and after treatment.

Fifty nine patients with OSA have been included in this study. Of those, 30 patients were planned for PAP treatment and 29 patients who rejected PAP treatment were planned for surgery. In surgery group, 21 subjects were performed expansion sphincter pharyngoplasty (ESP), 4 subjects were performed anterior palatoplasty (AP), 1 subject was performed submucosal minimally invasive lingual excision (SMILE), 2 subjects were performed ESP with SMILE, and 1 subject was performed AP with SMILE. For PAP group, at least 3-month-data which have been recorded during treatment period was obtained from the patients' devices to determine PAP compliance. All participants were evaluated by full polysomnography before and after surgery. Subjective evaluation of snoring was measured through visual analog scale (VAS) and daytime sleepiness symptoms were measured through Epworth Sleepiness Scale (ESS). Serum levels of interleukin (IL)-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon gamma (IFN- γ) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) were measured by ELISA before and at least 3 months after treatment for both groups.

The success rate of surgical treatment was 65,5% and mean compliance for PAP group was 40,9% (% days of at least 4 hours in a day). There were no significant differences between groups before treatment. AHI, ESS and VAS scores significantly decreased in both groups after treatment ($p < 0,001$). IFN- γ serum levels in surgery group significantly decreased ($p = 0,043$) after treatment. Higher PAP compliance significantly increased IL-4 levels compared with lower PAP compliance ($p = 0,045$). IFN- γ /IL-4 value decreased by surgical treatment ($p = 0,014$) and IL-2/IL-4 value decreased after treatment for overall 59 patients ($p = 0,032$). All proportions reflecting Th1/Th2 cytokines balance decreased after treatment especially in surgery group. Improvement of antiinflammatory markers were somewhat correlated with improvement of saturation values.

After treatment, Th1/Th2 balance for all proportional analysis decreased toward Th2 direction, suggesting a shift to a antiinflammatory state. The intermittent hypoxemia, rather than the severity of AHI, appears to be primarily associated with inflammation. If more successful surgeries and better PAP compliance can be achieved, more and more amelioration of inflammation is possible in patients with OSAS, that may reduce morbidities associated with this condition.

Keywords : obstructive sleep apnea, inflammation, surgery, PAP, cytokines.

Author : Murat BINAR, MD

Thesis Advisor : M. Timur AKCAM, MD, Associate Professor

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	ii
ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	4
2.1 OSAS Fiziopatolojisi	4
2.1.1 Anatomik Etkenler	4
2.1.2 Mekanik Etkenler	7
2.1.3 Nöromüsküler Disfonksiyon	9
2.1.4 Bozulmuş Solunum Kontrolü	11
2.1.5 Genetik Faktörler	12
2.2 OSAS ve İnflamasyon	13
2.2.1 OSAS ve Lokal İnflamasyon	13
2.2.2 OSAS ve Sistemik İnflamasyon	15
2.2.3 İnflamasyonun Kimyasal Mediatorleri Olarak Sitokinler	20
2.2.4 İnflamasyonda İyileşme Cevabını Etkileyen Faktörler	28
2.3 OSAS’da Uygulanan Cerrahi Teknikler	29
2.3.1 Anterior palatoplasti	29

2.3.2 Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	29
2.3.3 Submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (SMILE).....	29
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3.1 Etik Onay ve Finansman	31
3.2 Hasta Seçimi	31
3.3 Tedavinin Değerlendirilmesi.....	32
3.4 Polisomnografi.....	33
3.5 Tetkikler ve İnflamatuvar Belirteçler.....	34
3.6 İnflamatuvar Belirteçlerin Çalışılması	35
3.7 İstatiksel Değerlendirme	36
4 BULGULAR	38
4.1 Gruplara genel bakış ve temel özellikler	38
4.2 Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme.....	39
4.3 Polisomnografik değerlendirme	46
4.4 İnflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi	47
4.5 Gruplar içinde tedavi başarısına göre olguların karşılaştırılması	52
4.6 Cerrahi ve PAP tedavilerin karşılaştırılması.....	54
4.7 Korelasyonlar	55
4.8 İnflamatuvar/antiinflamatuvar denge	58
5 TARTIŞMA	60
6 SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7 KAYNAKLAR.....	76
8 EKLER	85

SİMGELER ve KISALTMALAR

ÜSY	: Üst solunum yolu
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PAP	: Pozitif havayolu basıncı
VKİ	: Vücut kitle indeksi
AHI	: Apne hipopne indeksi
ss	: Standart sapma
ort	: Ortalama
SH	: Standart hata
CV	: Varyasyon katsayısı
CI	: Güven aralığı
İFN	: İnterferon
TNF- α	: Tümör nekrotizan faktörü alfa
İL	: İnterlökin
hs-CRP	: Yüksek duyarlı C-reaktif protein
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
MHC	: Miyozin ağır zinciri
NF- κ B	: Nükleer faktör kappa B
HİF	: Hipoksi ile uyarılan faktör
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
LDL	: Düşük molekül ağırlıklı kolesterol
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
NK	: Natural Killer (doğal katil) hücresi
Th	: T helper (yardımcı T hücresi)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1: Bernoulli's prensibi.....	5
Şekil 2.2: Venturi efekti.....	6
Şekil 2.3: Starling resistör modeli.....	8
Şekil 2.4: OSA patogenezinde siklik döngünün ve intermitten hipoksinin gelişim yolu	13
Şekil 2.5: Normoksi, sürekli hipoksi ve intermitten hipoksiye hücrel yanıt.....	17
Şekil 2.6: OSAS'da aralıklı hipoksiye yanıt olarak gelişen inflamatuvar yolların aktivasyonu ve etkileşimi.....	19
Şekil 3.1: Polisomnografi testlerinin yapıldığı COMET AS40 Amplifier Sistemi cihazı.....	34
Şekil 3.2: ELx 800 mikropak okuyucu cihazı.....	35
Şekil 4.1: Cerrahi grupta uygulanan ameliyatlar.....	40
Şekil 4.2: Cerrahi sonrası olguların AHI değerlerindeki değişim	42
Şekil 4.3: Cerrahi sonrası OSAS derecesindeki değişim oranları.....	42
Şekil 4.4: PAP tedavisi ile olguların AHI değerlerindeki değişim.....	44
Şekil 4.5: PAP tedavisi ile olguların OSAS derecesindeki değişim oranları.....	44
Şekil 4.6: Cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında ESS ve VAS ortalama değerlerindeki değişim.....	45
Şekil 4.7: PAP tedavisi öncesi ve sonrasında ESS ve VAS ortalama değerlerindeki değişim	46
Şekil 4.8: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-1 β düzeyleri.....	49
Şekil 4.9: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-2 düzeyleri.....	49
Şekil 4.10: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-4 düzeyleri.....	50
Şekil 4.11: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-10 düzeyleri.....	50

Şekil 4.12: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri.....	51
Şekil 4.13: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İFN- γ düzeyleri.....	51
Şekil 4.14: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası hsCRP düzeyleri.....	51
Şekil 4.15: Cerrahi tedavi grubunda başarı oranları ve PAP tedavisi grubunda kompliance oranları.....	52



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1: Sistemik ve lokal inflamasyonun göstergeleri.....	16
Tablo 2.2: Doğal ve edinsel immün yanıtı düzenleyen başlıca sitokinler.....	21
Tablo 3.1: Kullanılan inflamatuvar belirteç kitlerinin marka ve özellikleri.....	36
Tablo 4.1: Tedavi öncesi AHI değerleri, ESS skorları, VAS değerleri, satürasyon parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması.....	38
Tablo 4.2: Cerrahi grupta uygulanan ameliyatlar, olguların AHI değerlerindeki değişim ve AHI değerlerine göre tedavinin değerlendirilmesi.....	41
Tablo 4.3: PAP tedavisi grubunda olguların AHI değerlerindeki değişim ve kompliance durumları.....	43
Tablo 4.4: Her iki grupta AHI, ESS ve VAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	45
Tablo 4.5: Her iki grupta uyku evreleri (N1, N2, N3, REM), minimum oksijen satürasyonu (minO ₂), ortalama oksijen satürasyonu (meanO ₂), satürasyonun %90'ın altında olduğu uyku yüzdesi (satO ₂ <%90) ve oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	47
Tablo 4.6: Gruplarda inflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.....	48
Tablo 4.7: Cerrahi başarı sağlanan/sağlanamayan hastalarla, PAP compliance başarılı olan/olmayan hastalarda parametrelerinin değişimi ve bu değişimlerin karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.8: Cerrahi grupta tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin birbirleriyle, değişimlerin değişimlerle korelasyonları (pre=tedavi öncesi, post=tedavi sonrası)...	56
Tablo 4.9: PAP grubunda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin birbirleriyle, değişimlerin değişimlerle korelasyonları (pre=tedavi öncesi, post=tedavi sonrası).....	57
Tablo 4.10: Cerrahi grupta sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.....	58
Tablo 4.11: PAP grubunda sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.....	59
Tablo 4.12: Gruplardan bağımsız olarak OSAS hastalarında sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.....	59

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OSAS), uyku esnasında üst solunum yollarında (ÜSY) tekrarlayıcı parsiyel veya tam tıkanıklık sonucu gelişen, oksijen satürasyonunda düşmelerin ve uyku bölünmelerinin olduğu, hastalarda çoğunlukla horlama, gün içinde uykululuk hali, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü gibi yakınmaların bulunduğu bir sendromdur.

Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OSAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Anatomik faktörler, yerçekimi etkisi, dinamik üst solunum yolu kollapsı, üst hava yolu nöromekanik ve nöromusküler fonksiyon değişikliği gibi faktörler OSAS patogenezi anlatmada kabul edilmiş etkenler olarak öne sürülürken, OSAS'ın bir sonucu olarak bu patogeneze sürecine dahil olduğu düşünülen ancak çok yönlü sistemik etkileri nedeniyle OSAS ile iç içe girmiş olarak görünen inflamasyon konusu ise yarattığı etkiyle halen güncelliğini korumaktadır.

OSAS'da üst hava yollarındaki lokal inflamasyonun, hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda geliştiği bildirilmiştir. Horlamaya neden olan vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonunun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Oksijen satürasyonunda düşmelerle geçen bir uyku periyodu, vücut genelinde hipoksiye bağlı değişikliklere yol açmaktadır. OSAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Oksidatif stres OSAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Sistemik olarak artan inflamasyon göstergeleri başlıca interlökin (İL)-1 β , İL-6, tümör nekrotizan faktörü (TNF)- α , C-reaktif protein (CRP)'dir. Lokal inflamasyon göstergesi ise cerrahi materyallerinin histopatolojik incelemelerinde tespit edilen nötrofil ve lenfosit infiltrasyonudur.

Tedavi amaçlı yapılan pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavileri neticesinde lokal ve sistemik inflamasyonun bazı göstergelerinde gerilemeler olduğu, metabolik sendrom ve kardiyovasküler komplikasyon risklerinin azaldığı gösterilmiştir.

İL-1 β , İL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler doğal immünite ve adaptif immünite arasında köprü görevi görerek adaptif immünitenin uyarılmasını sağlarlar. Böylelikle bir taraftan T hücreleri tarafından üretilen ve yine inflamatuvar özellik taşıyan gamma interferon (İFN)- γ ve İL-2 üretilirken, diğer taraftan inflamasyonu baskılayan ve kontrol altına alınmasını sağlayan İL-4, İL-10 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF)- β üretilir.

Bu çalışmanın amacı OSAS'lı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası inflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin dengesini ortaya koymaktır. Bu amaçla serum örneklerinden İL-1 β , TNF- α , İFN- γ , İL-2, İL-4, İL-10 ve hs-CRP düzeyleri ölçülmüştür.

Tedavide ilk tercih olan CPAP kullanımı öncesinde ve sonrasında inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması temeline dayanan yayınlar mevcuttur. OSAS cerrahisinin tedavi sonrası inflamasyonu ne derece etkilediği konusunda ise sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda OSAS tedavisi, hem cerrahi hem de cerrahi dışı tedavi olarak ele alınmıştır. Bu açıdan bakıldığında, inflamasyon belirteçlerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişikliği incelenmekle kalmayıp, tedavi yöntemlerinin bu süreci nasıl etkilediği de göz önüne alınmış olacaktır.

Cerrahi uygulanan ve postoperatif olarak yapılan polisomnografide iyileşme olduğu izlenen bir hastada, inflamatuvar sürecin de dinginleşeceği beklenmektedir. Oysa cerrahi sonrası iyileşme gözlenmesine rağmen inflamasyon devam ediyorsa, OSAS'ın daha sistemik bir hastalık olduğu hipotezi gündeme gelecektir. Aynı mantıkla, cerrahi başarı klinik ve polisomnografi ile kanıtlandığında inflamasyon da azalıyorsa, hastalığın en önemli özelliği olan obstrüksiyonun ortadan kaldırılması radikal çözüm sağlayan ilk tercih tedavi yöntemi olarak düşünülmeye aday olacaktır.

Bu çalışmamızın, inflamatuvar dengeye etkileri açısından OSAS tedavi yöntemlerinin (CPAP tedavisi ve cerrahi tedaviler) ayrıntılı olarak karşılaştırılmasına da olanak sağlayacağı düşünülmüştür. Sonuç olarak bu çalışma vasıtasıyla OSAS ile

inflamasyon arasında ilişkide gündemde olan birçok sorunun cevabı aranmaya çalışılmıştır.



2 GENEL BİLGİLER

Obstrüktif uyku apnesi ile inflamasyon ilişkisini anlamak için öncelikle OSA fizyopatolojisi üzerinde durmak gerekir. Fizyopatolojik basamaklar neticesinde ortaya çıkan intermittan hipoksi, inflamatuvar süreçlerin başlatılmasındaki anahtar basamağı teşkil etmektedir. İntermittan hipoksi ve oksidatif strese yol açan tekrarlayan hava yolu obstrüksiyonları, sistemik bir travma meydana getirir ve bu hipoksi ortamı, proinflamatuvar yanıtın ortaya çıkışından temel olarak sorumludur. Edinsel immünitinin de uyarılmasıyla ortaya çıkan inflamatuvar mediatörler, diğer taraftan inflamasyonu baskılayan ve kontrol altına alınmasını sağlayan antiinflamatuvar mediatörlerle dengelenmeye çalışılır. İnflamasyona zemin hazırlayan hipoksi ortamını açıklayan hava yolu kapanmasına ilişkin temel anatomik özellikler ve çeşitli fizyopatolojik faktörlerden bahsedildikten sonra, inflamasyon konusuna değinilecektir.

2.1 OSAS Fizyopatolojisi

2.1.1 Anatomik Etkenler

Konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği ÜSY; oldukça kompleks ve kollabe olmaya eğilimli musküler bir tüp olarak düşünülebilir. Farenks temel olarak yumuşak dokulardan oluştuğundan, en üstteki burun ve en alttaki larenks uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Farengeal kesit alanı da lümen içi basınç, çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesinden direkt olarak etkilenmektedir (1).

2.1.1.1 Üst Solunum Yolunun Yapısı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastaların büyük kısmında hava yolu kollapsı velofarengeal/retropalatal ve/veya hipofarengeal bölgede (dil kökünde) meydana gelmektedir. Kraniofasial yapılarıdaki farklılıklar ÜSY'nun kesit alanında azalmaya neden olabilir ve kesit alanındaki değişikliklerin OSAS'ın şiddeti ile korele olduğu düşünülmektedir (2).

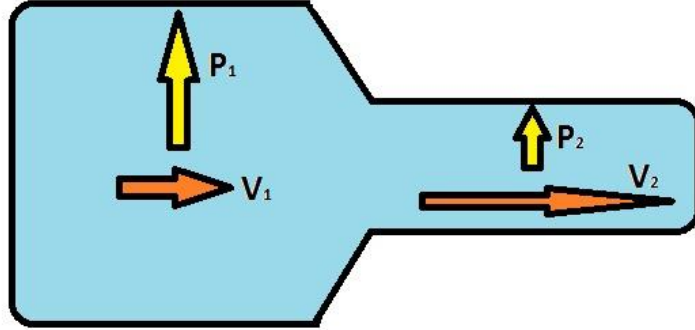
Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda izlenen parafarengeal yağ dokusunda artış ve farengeal müsküler duvarda kalınlaşma ÜSY'ndaki lateral darlığın

temel sebebidir (1). Dil kökünde ve yumuşak dokunun genel hacminde de artış bulunmaktadır. ÜSY'daki yumuşak doku hacminin OSAS şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (1, 2). Lingual tonsil hipertrofisi, makroglossi, adenoid/tonsiller hipertrofi gibi durumlar OSAS patogenezinde rol almaktadır.

2.1.1.2 Nazal Obstrüksiyon

Burun tıkanıklığının, hava akımı rezistansında artış meydana getirerek OSAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon; nazal septum deviasyonu, nazal polip, konka hipertrofisi gibi mekanik nedenlere bağlı olabileceği gibi, akut ve kronik rinit, sinüzit gibi inflamatuvar/vazomotor nedenlere de bağlı olabilir. Obstrüksiyonun aşılarak solunumun devam ettirilebilmesi için inspiratuar basınç artmaktadır. Bu durum birbirine bağlı iki kanunla açıklanmıştır:

-Bernoulli prensibi: Bu kanun dar alanlardan geçen hava akım hızını anlamamızı sağlar. Çapı değişmeyen sabit bir tüp içindeki hava her yere eşit basınç uygular. Şayet hava geniş alandan dar bir alana giriyorsa hava akım hızı artar, buna karşılık basıncı düşer (Şekil 2.1).



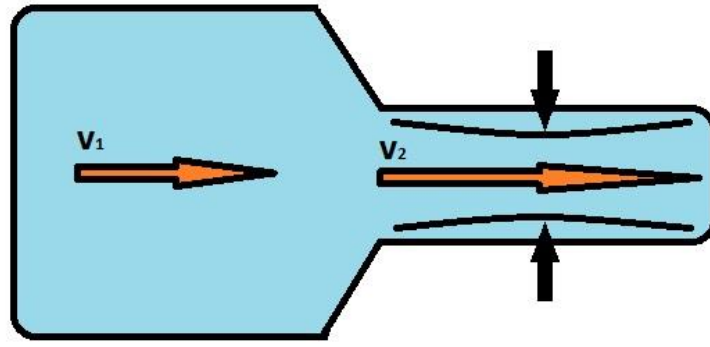
Şekil 2.1: Bernoulli's prensibi.

Birinci ve ikinci alandaki hava akım hızları aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$P_1 + 1/2rV_1^2 = P_2 + 1/2rV_2^2$$

p : basınç V : akım hızı r : hava dansitesi katsayısı

-Venturi efekti: Bernoulli prensibi gereği dar alandan geçen havanın hızı artarken basıncı düşer. Bu da vakum etkisiyle kollapsa neden olur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Venturi efekti (siyah oklar rijit desteği olmayan bölgedeki kollapsı göstermektedir)

Obstrüksiyon bölgesinden hızlanarak geçen hava akımı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Nazal obstrüksiyon varlığında; ağzın açık kalması ile faringeal hava yolunun destabilize olduğu, yüzey geriliminin arttığı, nöromusküler tonusun devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı da gösterilmiştir (3).

2.1.1.3 ÜSY ile Akciğer Hacmi İlişkisi

Fareingeal duvarın mevcut uzunluğun esnetilerek daha katı bir hal alması, ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olur. Akciğer hacmi arttıkça, trakea kaudale çekilir, fareingeal duvar katılaşarak daha az kollabe olur. Obezite ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, fareingeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır. Özellikle supin pozisyonunda apneleri artan pozisyon bağımlı OSAS hastalarında, sadece palatal ve/veya dil kökü retropozisyonunun değil, akciğer hacmindeki postürel azalmaların da ÜSY'nun kollabe olmasına yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (1, 4). ("Pozisyon bağımlı OSAS", süpin pozisyonundaki AHİ değerinin non-süpin pozisyonlardaki AHİ değerinden en az 2 kat daha fazla olması olarak ele alınmıştır).

2.1.1.4 Fareingeal Duvar Uzunluğu

Hava yolunun uzunluğu, hava yolunun kollabe olma riski ile yakından ilişkilidir. Uzun bir fareingeal tüp yapısının, daha kısa olana göre kollabe olma ihtimali

daha fazladır. Dolayısıyla hava yolu uzunluğunun OSAS ile, ve hatta OSAS şiddeti ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Nitekim erkeklerde hava yolu kadınlara göre daha uzundur ve erkeklerde OSAS sıklığının daha yüksek olmasının bir nedeni de bu olarak görülmektedir (5).

2.1.1.5 Yerçekimi

Yerçekiminin etkisi ile bireyin postür değişikliği, ÜSY'nun şeklini değiştirerek OSAS şiddetindeki pozisyonel değişkenliğe zemin hazırlamaktadır. *Supin pozisyonu* yani sırt üstü yatış, dil ve yumuşak damağın posteriora doğru yer değiştirmesine yol açar. Diğer bir mekanizma ise, bu pozisyonda akciğer hacminin azalması ve hava yolu kesit alanının daralmasıdır. Pozisyon bağımlı OSA hastalarında obstrüktif olayların süresi, oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlama şiddetinin supin pozisyonunda kötüleşmektedir.

2.1.1.6 Değişken ÜSY hacmi

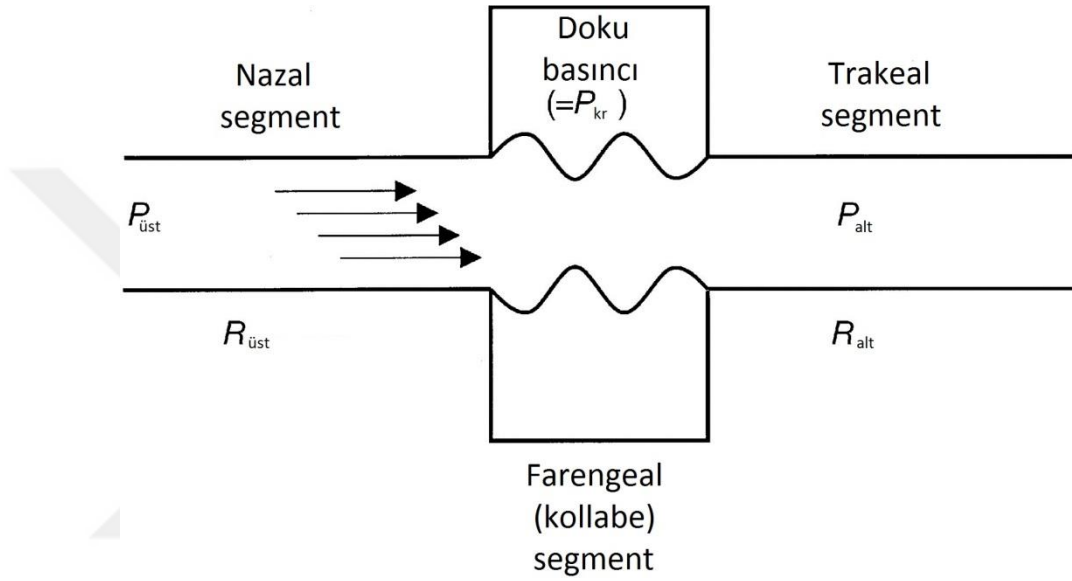
Dar bir ÜSY, geniş bir ÜSY'ndan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular ÜSY kollapsı için risk teşkil etmektedir. ÜSY'nun kollabe olmasını engelleyen iki önemli faktör; dilatör kas aktivitesi ve pozitif intralüminal basınç; ekspirasyon sonunda ve hemen inspirasyon başlangıcında etkisini kaybetmektedir ve bu anlarda ÜSY'nda kollaps meydana gelebilir. Apne süreci başladıktan sonra ÜSY kollapsı ve apne eş zamanlı devam eder ve hava yolunun tekrar açılmasıyla apne sona erer (1, 4).

2.1.2 Mekanik Etkenler

2.1.2.1 Farengeal Kollapsibilite

Fizyolojik olarak ÜSY'ndaki net kuvvetler, ÜSY'nu uyku ve uyanıklıkta açık tutma eğilimindedir. Kollabe olma eğiliminde olan farengeal segmentte basınç ve akım ilişkisi *Starling resistör modeli* ile açıklanmaktadır (Şekil 2.3). Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (P_{kr}) olarak tanımlanmaktadır ve OSAS'lılarda daralmış ÜSY kalibresi ile uyumludur. Bu segmentteki basınç gradienti, segmentin üst ve alt kısımlarındaki basınç farkıdır ($P_{üst}-P_{alt}$). $P_{üst}$ ve P_{alt} , P_{kr} 'nin

üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır. P_{kr} , P_{alt} 'in üzerinde fakat $P_{üst}$ 'in altında olduğu zaman kollapsible segmentte hava akımı sınırlanması bulunmaktadır. Eğer $P_{üst}$, P_{kr} 'nin altında ise hava yolunda kollaps vardır. Obez hastalarda, faringeal duvarda artmış yağ depolanması ve azalmış akciğer hacmi, hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Kilo verme ile faringeal yağ dokusunda azalma meydana gelir ve dolayısıyla P_{kr} de azalır (1, 6).



Şekil 2.3: *Starling resistör modeli*. Üst hava yolunda iki rijit tüp (nazal ve trakeal) arasında yer alan kollabe olabilir farengal segment. Hava akımı kısıtlandığında maksimum inspiratuar akım $= (P_{üst} - P_{kr}) / R_{üst}$ olarak tanımlanmıştır. P_{kr} = kritik kapanma basıncı (=doku basıncı); $P_{üst}$ = üst segment basıncı; P_{alt} = alt segment basıncı; $R_{üst}$ = üst segment direnci; ve R_{alt} = alt segment direnci. (Uyarlamanın yapıldığı kaynak: Patil SP et al. *Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis*. *Chest*. 2007;132(1):325-37.)

2.1.2.2 Yüzey Gerilimi

OSAS'lı hastalarda apne sırasında gelişen mukozal travma ve artmış ağız solunumu gibi nedenlerle hava yolu yüzey geriliminin artar. Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir.

2.1.3 Nöromüsküler Disfonksiyon

2.1.3.1 Bozulmuş Motor Fonksiyon ve Negatif Basınç Refleksi

ÜSY'nda hava yolu açıklığını ve dinamik yapısını etkileyen 20'den fazla kas yer alır ve bu kaslar sistemli bir şekilde çalışarak hava yolunu açık tutmaya çalışır. ÜSY'nun en etkili açıcı kası olan genioglossus kasının aktivitesinde iki kontrol mekanizması vardır; negatif lümen basıncına yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ve medulladaki respiratuar nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50-100 ms önce aktive ederek, inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunun açıklığını sağlamasıdır (1). Yani ÜSY açıcı kas aktivitesinin oluşmasında santral uyarı ile solunum kontrolünün başlatılmasının yanısıra, negatif lümen basıncını algılayan mekanoreseptörlerin oluşturduğu stimulus önem arz etmektedir.

OSA'lı hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır ve uyanıklık sırasında hava yolu açıklığını sağlayabilen ÜSY kasları, uyku sırasında bunu gerçekleştirememektedir. Genioglossus kası, negatif lümenal (subatmosferik) basınca yanıt olarak ÜSY'nda bulunan mekanoreseptörlerin uyarısı ile refleks olarak aktive olur. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha da belirginleşmektedir. Uyku başlangıcı ile de OSAS'lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde daha belirgin düşüş izlenmektedir. Buna karşın, uyanıklık sırasında OSAS'lı hastalarda, genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış bulunmaktadır. Bu bulgular, OSAS'da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma meydana geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'da kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir (1, 2, 6). Özetle, uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi, OSAS patogenezinin önemli basamaklarından biridir.

2.1.3.2 Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu

OSAS'lı hastalarda normal bireylere kıyasla daha önce belirtilen kritik kapanma basıncının(P_{kr}) daha yüksek olduğu (yani hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğu), daha düşük nöromusküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromusküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında azaldığı gösterilmiştir (6).

2.1.3.3 ÜSY Nöropatisi ve Kas Disfonksiyonu

OSAS hastalarında, ÜSY'nda afferent nöronal kontrolün bozulması nedeniyle intralüminal basıncın algılanması bozulmuştur ve bu nedenle bilgi iletiminde aksama söz konusudur. Farengal mekanosensitivitede bozulma ve ÜSY nöropatisinin nedenleri temel olarak; horlama sırasındaki vibratuar hareket ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenasyon ile ilişkili oksidatif stres ve sonuçta her ikisinden kaynaklanan inflamasyona (inflamasyon konusuna daha sonraki bölümde değinilecektir) bağlanmaktadır (7). ÜSY'daki duyuşal sinirlerin hasarına bağılı olarak farengal kasların negatif basınca refleks yanıt oluşturma yeteneğinin de bozulduğu gösterilmiştir (2).

Afferent yolda olduğu gibi, OSAS'da ÜSY efferent komponenti (kas fonksiyonu) de bozulmuştur. OSAS'lı hastaların ÜSY kas örneklerinin histokimyasal incelemesinde, kas liflerinde atrofi ve lif çaplarında değışkenlikler gösterilmiş, ve dahası; denervasyona uğrayan kas hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen bir nöronal hücre adezyon molekülünün (subsarkolemmal proteinin) OSAS'lı hastaların ÜSY kas dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur (8, 9).

OSAS'da hipoksiye bağılı olarak, retroglossal hava yolunun açıklığının sürdürülmesinde önemli olan kas liflerinin miyozin ağır zincir (MHC) yapısının değışime uğradığı da gösterilmiştir. İki tip MHC zincir yapısı olup, MHC tip 1 yapısındaki kas lifleri enerji substratı kullanarak yavaş kasılıp uzun süreli kas kontraksiyonu sağlarken, MHC tip 2 yapısındaki kas lifleri ise enerji substratından yoksun olarak hızlı fakat kısa süreli kontraksiyon yapabilmektedir. Tip 2 kas lifleri bu nedenle hızlı yorulur. Özellikle hava yolunun devamlılığında dilin posterior kas grubu, anteriorundan daha önemlidir ve %52 oranında tip 1 kas lifi içerir. Dilin

anterior bölümü ise %75 oranında tip 2 kas lifi içerir (10). OSAS'lı hastalarda hipoksik şartlarda tip 1 kas lifleri değişime uğrayarak çabuk yorulan tip 2 kas liflerine dönmeye başlar ve kas yorgunluğu artar. Hipoksi kas yorgunluğuna, kas yorgunluğu da hastalığın şiddetinin artmasına yol açar. Bu şekilde adaptasyona uğrayan kasta, mekanik yükün altında kontraktilite fonksiyonunu daha da bozularak kas hasarı ve dolayısıyla inflamasyon da gelişebilir (1, 6).

2.1.4 Bozulmuş Solunum Kontrolü

2.1.4.1 Apne Eşiği

Apne eşiği, apneye neden olan en düşük PaCO_2 düzeyidir ve uyku sırasında, uyanıklık apneik değerinin genellikle 1-2mmHg altındadır. İşte PaCO_2 düzeyi uyku sırasında bu apneik değerin altına inerse apne gelişir. Apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında uyanma (*arousal*) ile birlikte görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur, ancak hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO_2 düzeyi apneik eşiğin altında kalır ve başka bir apne gelişir. Aşırı ventilasyon yanıtı (postapneik hiperpne), vagal stimulus ile solunumun inhibisyonuna, santral ya da obstrüktif apnelere de neden olabilir (1, 11).

2.1.4.2 Solunum Kontrol Stabilitesi (loop gain)

Kandaki oksijen ve karbondioksit düzeylerini algılayan kemoreseptör ve mekanoreseptörler, beyin sapındaki santral solunum merkezinde yer alır ve en ufak değişikliklere bile hassastırlar. Hayati önem açısından, kan gazlarının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi gerektiğinden, solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen, gerekli cevapları ince ayarlarla verebilen bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Geri bildirim karşılığında gelişen cevap olarak da tanımlanabilecek olan *loop gain* terimi, solunum düzensizliğine ya da PaCO_2 düzeyindeki değişikliğe nasıl cevap verileceğini ifade etmektedir. Solunum düzensizliği karşısında, yüksek *loop gain*'li bir sistem hızlı ve güçlü bir yanıt verirken, düşük *loop gain*'li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir (4). Yüksek *loop gain*, PaCO_2 'daki ufak bir değişiklik karşısında sistemin abartılı ve hızlı bir solunum yanıtı vereceği anlamına gelir ve bu da CO_2 'in hızlıca apneik eşiğin altına düşmesine neden olarak, yukarıda anlatılan yeni apnelerin

gelişimine, solunumun duraklamasına ve daha sonra da CO₂ retansiyonuna yol açar (11). Ağır OSAS'lı hastalarda NREM uykusunda *loop gain*'in daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve yüksek *loop gain*'nin OSAS patogeneziye katkıda bulunduğunu düşünülmektedir (2, 4).

2.1.4.3 Arousal

OSAS'lı hastalarda obstrüktif apne ve hipopnelerin sonlanarak hava yolunun yeniden açılması, postapneik hiperpne ile birlikte uykudan *arousal* olarak adlandırılan geçiş ile olur (4). *Arousal* yanıtının apneyi takiben ÜSY patentliğinin yeniden sağlanması için gerekli olduğu düşünülmektedir.

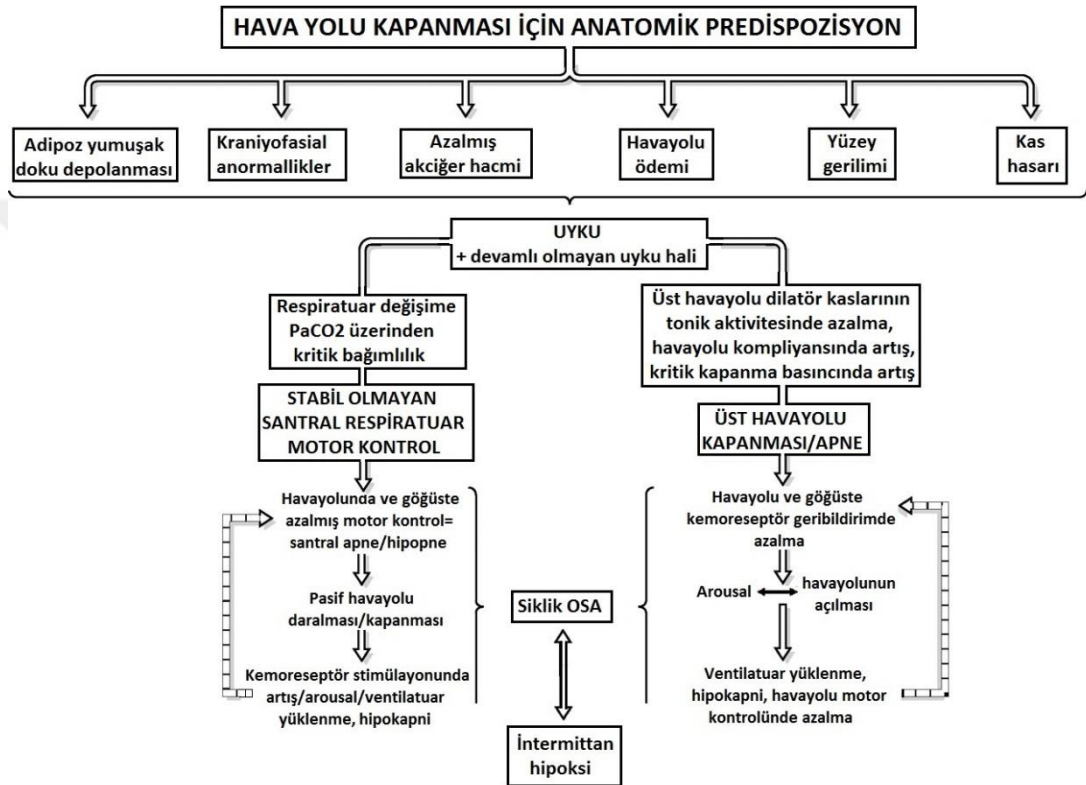
OSAS'lı hastalar gece boyu uyku ve uyanıklık arasında gidip geldiği için, *arousal*'lar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle, ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişi de yapamamaktadırlar. *Arousal* yanıtı, hipoksi uyarısına karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da, düşük *arousal* eşiği solunumu destabilize ederek tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yüksek *arousal* eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir (1, 4, 11). OSAS'lı hastalarda *arousal* yanıtlarındaki denge genel olarak bozulmuştur.

2.1.5 Genetik Faktörler

OSAS'ın genetik komponentiyle ilgili çalışmalar halen kesin delillere ulaşmış olmamakla birlikte, çok fazla çalışma bulunmaktadır. Temel sorun OSAS fenotipine etki eden obezite, ÜSY yumuşak doku hacmi, kraniofasial sorunlar, bozulmuş solunumsal kontrol, nöromüsküler disfonksiyon, metabolik sendrom, diabetes mellitus, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok faktörün ortak bir paydada değerlendirilmesinde yaşanan güçlülüdür. OSAS fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması ve her OSAS hastası için ortak bir gen yapısı bulunması zorluklar taşımaktadır. Çalışmaların büyük çoğunluğunun konusu olan serotonerjik reseptör gen bölgelerine ait farklı gen polimorfizmlerin yanında (12, 13), oreksin (14), PPAR γ 2 ve nöropeptid Y (15), leptin (16), endotelin reseptörü (17), ACE (18), TNF- α (19) ve diğer sitokinlere ilişkin (20) gen polimorfizmleri gibi

konularda araştırmalar devam etmektedir. Irksal ayrılıkları ortadan kaldıracak geniş bir örnekleme içeren çalışma sayısı ise kısıtlıdır.

Sonuç olarak, tüm bu fizyopatolojik faktörler ışığında OSAS'ın temel özelliği olan intermittan hipoksi meydana gelmektedir (Şekil 2.4). İntermittan hipoksinin inflamasyon sürecine nasıl yol açtığı ise sonraki bölümde ele alınacaktır.



Şekil 2.4: OSA patogenezinde sıklık döngünün ve intermittan hipoksinin gelişim yolu (1). (Uyarlamanın yapıldığı kaynak: Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.)

2.2 OSAS ve İnflamasyon

OSAS'da inflamasyon üst hava yollarında oluşan lokal inflamasyon ve hipoksemi nedeniyle gelişen sistemik olmak üzere iki türdür (21).

2.2.1 OSAS ve Lokal İnflamasyon

OSAS'lı hastaların ÜSY'nda hem mukozal dokuda hem de müküler kompartmanda inflamasyon artmıştır (21). Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında

ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres, inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OSAS'da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonunun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. ÜSY'de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikle doku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve/veya fibroze neden olmaktadır. OSAS'lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY'deki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliyansında değişikliklere neden olmaktadır.

OSAS'da ÜSY inflamasyonunu göstermede en çok uvulopalatofarengoplasti ve tonsillektomi materyalleri kullanılmıştır. Histopatolojik bulgular arasında subepitelyal ödem, konnektif doku kitlesinde azalma ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunda artış sayılabilir (22, 23). OSAS'lı hastalardan çalışılan ÜSY mukozasında CD45 hücrelerin, CD4 ve CD8 T hücrelerinden daha çok saptandığı, yumuşak damak ve plikaların kas tabakasında CD4 ve CD25 T hücrelerin daha belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (22, 24). Obezitenin OSAS'a etkisini kanıtlar şekilde, uvuladaki CD4 ve CD8 T hücreleri kiloya paralel şekilde artmıştır (25).

OSAS'lı hastaların tükrüklerinde yüksek nötrofil sayısının ve düşük makrofaj sayısının bulunduğu, lenfosit ve eozinofil miktarında ise OSAS'lı olmayanlara göre farklılık bulunmadığı saptanmıştır (26).

Ekshalasyon havasında İL-6 ve 8-izopentan seviyelerinin bakıldığı bir çalışmada, OSAS'lı hastalarda, obez ve sağlıklı hastalara göre bu belirteçlerin daha fazla olduğu saptanmıştır. Dahası, bu belirteçlerin seviyesi AHI derecesi ile pozitif korelasyon göstermiştir (27).

Nazal lavaj mayisinin OSAS'lı hastalarda nötrofilden daha zengin olduğu, yüksek konsantrasyonlarda bradikinin ve vazoaaktif intestinal peptid içerdiği saptanmıştır (28).

Başka bir çalışma, OSAS'lı çocukların apnesi olmayan çocuklara göre tonsil dokularında lökotrien reseptörleri 1 ve 2'nin daha fazla olduğunu göstermiştir (29). Lökotrien reseptör antagonisti ile tedavinin uykuya ilişkili solunum bozukluğunu azalttığı ileri sürülmüştür (30).

Kısaca OSAS'lı hastaların üst hava yolları inflamasyon ve oksidatif strese maruz kalmaktadır. Ancak OSAS'ın komplikasyon ve morbiditelerine yol açan temel mekanizmalar sistemik inflamasyonun öncülük ettiği yollarla ortaya çıkmaktadır.

2.2.2 OSAS ve Sistemik İnflamasyon

OSAS ve sistemik komplikasyonları ile ilgili olarak giderek artan çalışmalarda, hastalığın lipid metabolizması, insulin direnci, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler hadiseler gibi hayati etkilere yol açabileceği konusu üzerinde fazlasıyla durulmaktadır. Sistemik etkilerin ortaya çıkışında temel bir yol ve ortak bir nokta aranmış, tüm bu etkilerin merkezinde ise inflamasyonun yer aldığı görüşü azımsanmayacak derecede fazlaca savunulmuştur. Tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyon ve sık uyku bölünmeleri OSAS'da kardivasküler ve metabolik bozukluklara davetiye çıkaran temel hadiselerdir. OSAS'a bağlı komorbiditelerin ortaya çıkmasında, solunum sisteminde ve sistemik dolaşımda artmış olan inflamasyonun sorumlu olabileceğini savunan birçok çalışma vardır.

OSAS'da meydana gelen intermittan hipoksemi, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) gibi sitokin üretimini tetikleyen transkripsiyon faktörlerini stimüle eder (31). OSAS'da sistemik inflamasyona giden süreçte bu yolun anahtar görevi üstlendiği düşünülmektedir.

Sistemik olarak artan inflamasyon göstergeleri başlıca İL-1 β , İL-6, TNF- α , CRP, reaktif oksijen radikalleri ve adezyon molekülleridir (32, 33).

Tablo 2.1: Sistemik ve lokal inflamasyonun göstergeleri (21).

Sistemik inflamasyon	Lokal inflamasyon
C-reaktif protein (CRP)	İL-6
İL-1, İL-6	8-izopentan
TNF- α	Nötrofil
VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü)	CD4 T hücresi
Eritropoietin	CD8 T hücresi
Adiponektin*	
Serbest oksijen radikalleri	
NO (nitrik oksit)**	

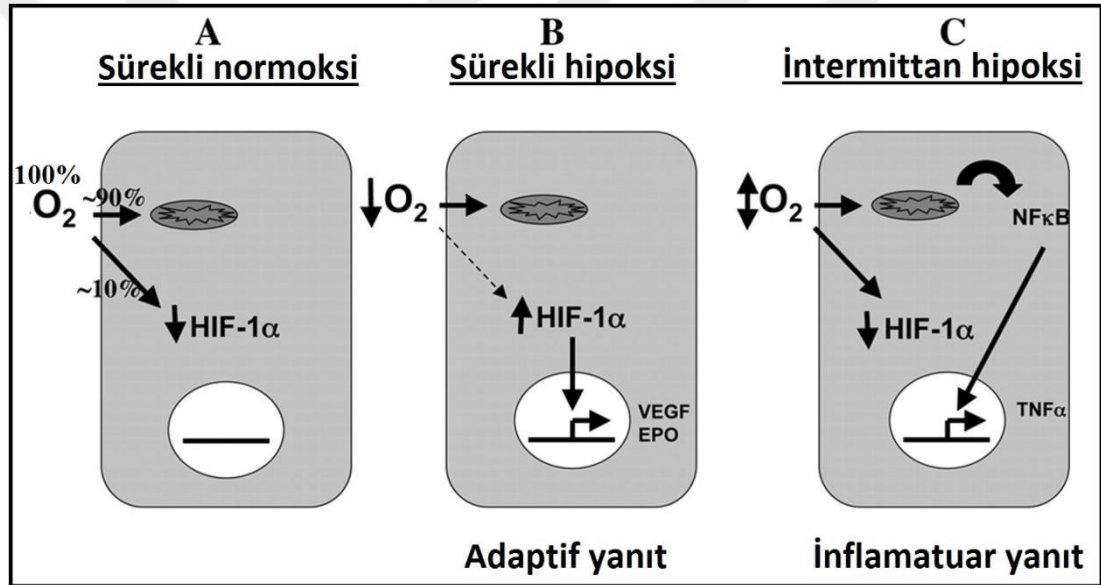
*Adiponektinin artması veya azalması ile ilgili veriler net değildir.

**Nitrik oksit sistemik inflamasyonda azalmaktadır. (Tablonun uyarlandığı kaynak: Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(6):1393-6.)

OSAS fizyopatolojisi ile inflamasyon arasındaki ilişkiyi açıklarken asıl olarak, intermittan hipoksi ve reoksijenasyona karşı hücre düzeyinde verilen yanıtlar ön plana çıkmaktadır (34). Sürekli bir hal alan hipoksiye maruziyet, bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi ile uyarılan faktör-1'i (HIF-1) aktive eder. Süregelen hipoksi maruziyetinde gelişen HIF-1 aktivasyonu iyi tanımlanmış bir mekanizmadır ve eritropoietin, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve nitrik oksit sentaz (NOS) genlerinin transkripsiyonunu aktive eder (35). Bu faktörler doku perfüzyonunu ve oksijenasyonunu arttırmak suretiyle hücrel hipoksiyi yenmeye çalışır (36).

Diğer taraftan, intermittan hipoksiye verilen moleküler yanıt henüz net değildir. Mitokondri oksijene muhtaç bir organeldir ve tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon durumunda mitokondri disfonksiyonu nedeniyle hücrel stres gelişir (37). Ryan ve arkadaşları, OSAS'lı hastalarda inflamasyon gelişmesinde stabil olmayan intermittan hipoksinin sorumlu olduğu hipotezini öne sürerek, proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesini sağlayan transkripsiyon faktörü olarak rol alan NF- κ B'nin aktive olduğunu savunmuşlardır (34). Normoksi durumunda hücre içine alınan oksijenin yaklaşık %90'ı mitokondriyel faaliyetlerde kullanılırken, geri kalan %10'u ise non-mitokondriyel işlevler için harcanır ki, oksijen bağımlı hidroksilasyondan sorumlu HIF-1 salınımı da bu oksijen varlığı ile kontrol altında

tutulur (35). Sürekli hipoksi varlığında, oksijene yüksek afinitesi bulunan mitokondriyel enzim sitokrom C oksidaz, mevcut oksijenin tümünü kendisi için kullanır ve oksijensiz kalan non-mitokondriyel bölgede, HIF-1 hızlı bir şekilde adaptasyon göstererek reoksijenasyonun sağlanması için mekanizmalar üretir (şekil). Nitekim nitrik oksit gibi bir mitokondriyel (oksidatif) solunum inhibitörü kullanılarak, hücresel oksijenin yeniden serbest kalması ile bu sürecin geri dönüşümlü olduğu gösterilmiştir (38). OSAS’da meydana gelen ise üçüncü koşul olan intermittan hipoksi varlığıdır. İntermittan hipoksi varlığında HIF-1’in stabilizasyonu sağlanamaz ve oluşan mitokondriyel stres NF- κ B’nin aktivasyonuna neden olur (34).



Şekil 2.5: Normoksi, sürekli hipoksi ve intermittan hipoksiye hücresel yanıt. A. Normoksi ortamında mitokondriyel işlemler için yeterli miktarda O₂ vardır ve HIF-1 salınımını önleyecek kadar da O₂ mevcuttur. B. Sürekli hipoksi ortamında zaten yetersiz olan O₂ tamamen mitokondri tarafından kullanılır ve HIF-1 salınımıyla eritropoetin gibi transkripsiyon genleri aktive olur. C. İntermittan hipoksi durumunda ise HIF-1’i stabilize edecek tam bir hipoksi veya normoksi yoktur; ancak düzensizliğin getirdiği mitokondriyel stres, nükleer faktör kappa B (NF- κ B) kaskadını aktive eder ve bu yolla TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin gen transkripsiyonu tetiklenir (34). (Uyarlamanın yapıldığı kaynak: Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.

Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. Circulation. 2005;112(17):2660-7.)

Değişken hipoksiye adaptif olamayan hücre yanıtının, daha düşük oksijenizasyonda fakat adaptif hücre yanıtına göre inflammatuar mediatörleri asıl tetikleyen durum olduğunu destekleyen bir çalışmada, 10 gün boyunca %80 oksihemoglobin satürasyonuna 1 saatlik maruziyetin (izokapneik hipoksi) inflammatuar mediatörler üzerinde hiçbir değişiklik yapmadığını ortaya koymuştur (39). Stabil hipoksi durumunun, NF- κ B'nin aktivasyonuna yol açmadığı düşünülmüştür.

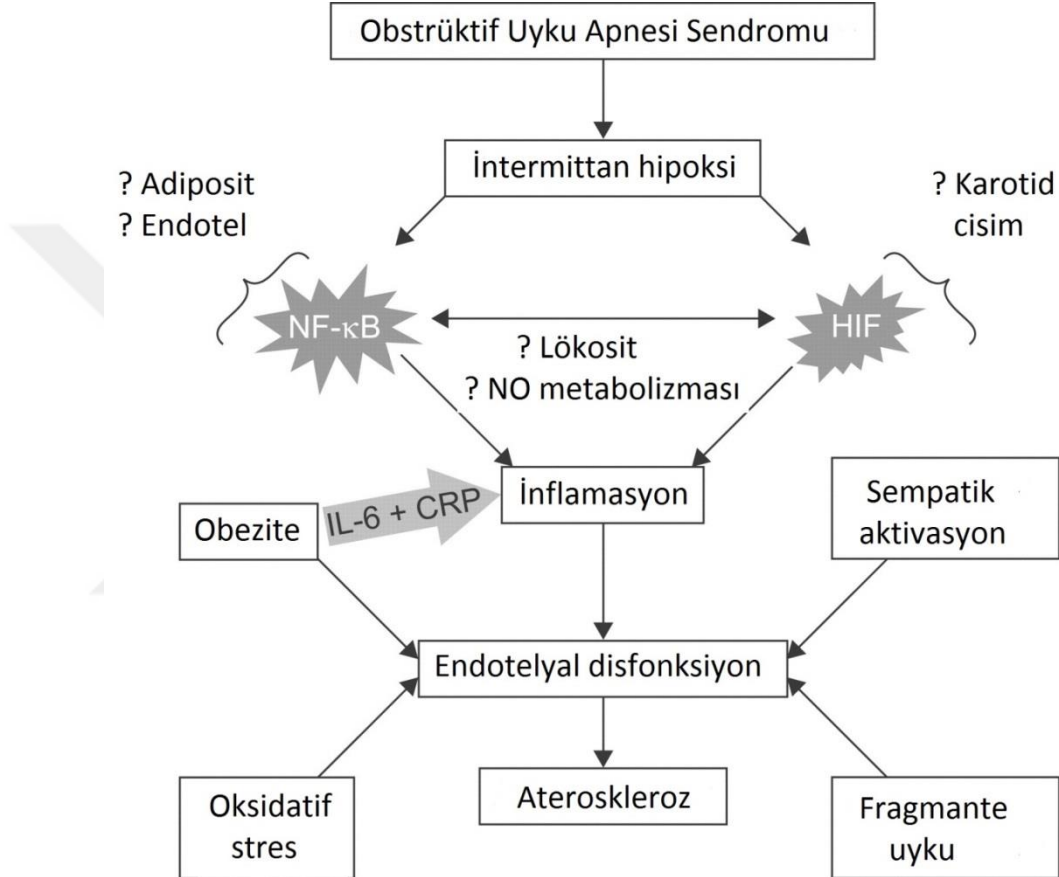
Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon, oksidatif stres meydana getirerek, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşmasına yol açar. Bu radikaller, OSAS'da inflammatuar sürecin gelişmesinde önemli bir role sahiptir (40). Oksidatif stres aynı zamanda visseral obezite ve metabolik sendromun da bir sonucudur (41).

Oksidatif stres reaktif oksijen türevlerinin üretimi ve yıkılması arasındaki dengesizlik ile karakterizedir. Antioksidan enzimler ve vitaminler, reaktif oksijen türevleri ile etkileşime girer ve potansiyel olarak bunların hücre hasarını azaltırlar (42). Serbest oksijen radikalleri ise kimyasal olarak reaktif moleküller olup hücrenin nükleik asit, lipid ve proteinleri ile reaksiyonu sonucu hücre hasarına neden olurlar (33). Üst solunum yollarında tekrarlayan tıkalı epizodlar önemli derecede hipoksemiye neden olur. Tekrarlayan apne-hipopne epizodları ve kan oksijen satürasyonunun azalması, iskemi/reperfüzyon hasarına benzer bir şekilde hücre metabolizmasını değiştirir. Buna bağlı olarak bazı hücre kompartmanları kaybedilebilir. Bu şekilde lizozomlardan salınan serbest oksijen radikallerinin üretimine veya artışına neden olur (43).

OSAS'lı hastalarda yapılan gen transkripsiyon analizlerinde, SOR oluşumunu tetikleyen yolların ve SOR değerlerinin arttığı gösterilmiştir (44). Artmış SOR partiküllerinin düşük molekül ağırlıklı kolesterolü (LDL) okside ederek ateroskleroz sürecine katkı sağladığı bilinmektedir (33). SOR ürünleri, sadece toksik etkileri olan metabolitler olarak kalmayıp, transkripsiyon faktörlerinden NF- κ B ve aktivatör

protein-1'i indükleyerek TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetiklemektedir (45).

OSAS'da sistemik inflamasyon gelişmesinde anahtar olarak düşünülen NF- κ B'nin, OSAS'lı hastaların nötrofil ve monositlerinde artmış olduğu kanıtlanmıştır (46).



Şekil 2.6: OSAS'da aralıklı hipoksiye yanıt olarak gelişen inflamatuvar yolların aktivasyonu ve etkileşimi. OSAS'ın tetiklediği kardiyovasküler hastalık oluşumu; sempatik aktivasyon, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamasyon basamaklarını içerir. OSAS'ın karakteristik özelliği olan intermittan hipoksi, hipoksiye duyarlı olan transkripsiyon faktörleri NF- κ B ve hipoksiyle uyarılan faktörün (HIF) aktive olmasına yol açar. Aynı zamanda obezitenin bulunması, adipoz dokudan IL-1 ve CRP üretilerek proinflamatuvar sürecin başlamasını daha da kolaylaştırır. İntermittan hipoksinin dokularda oluşturduğu etkiler farklı farklıdır. NF- κ B, en büyük

etkisini endotel ve adipoz dokuda yaratırken, HİF'in asıl etkisi karotid cisim cevabının oluşması yönündedir. İntermittan hipoksiye oluşan inflamasyon cevabında lökosit ve NO aktivasyonu ise, NF-κB ve HİF'in karşılıklı etkisiyle gelişmekte olabilir (47). *(Türkçe'ye uyarlandığı kaynak: Garvey JF et al. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. The European respiratory journal. 2009;33(5):1195-205.)*

Sitokinlerin üretilmesi ile sonuçlanan bu durum, bizim çalışmamızın da temel konusu olan inflamatuvar belirtiçlerin serum düzeylerindeki değişikliklerini gündeme getirmektedir. Çalışmamızda araştırılan İL-1β, TNF-α, İFN-γ, İL-2, İL-4, İL-10 ve hs-CRP ile ilgili temel bilgilerden aşağıdaki bölümde bahsedilecektir.

2.2.3 İnflamasyonun Kimyasal Mediatörleri Olarak Sitokinler

İnflamasyonun her aşamasında görev alan mediatörler, plazma veya hücre kökenlidirler. Plazma kökenli olanlar, aktive edilmesi gereken prekürsörler şeklinde bulunurlar. Hücre kökenli olanlar ise ya hücre içinde intrasellüler granüllerde hazır halde depolanırlar ya da gerektiğinde yeniden yapılırlar. Trombositler, nötrofiller, monosit-makrofajlar ve mast hücreleri en çok mediatör oluşturan hücrelerdir.

Mediatörler hedef hücredeki spesifik reseptörlere bağlanarak etki gösterirler. Bir mediatör, sekonder mediatör salınımına da yol açabilir. Aktive olduktan sonra genellikle kısa süre içinde inaktif olurlar (48).

İmmun ve inflamatuvar olaylara katılan hücrelerin etkinliklerinin arttırılmasında rol oynayan uyarılmış lenfositler, monositler, makrofajlar ile diğer bazı hücrelerde sentezlenen ve salındıkları zaman, salındıkları hücre çevresindeki hücrelere (parakrin) veya salındıkları hücreler üzerine doğrudan (otokrin) etkili peptid veya glikoprotein yapısındaki soluble maddelere *sitokin* adı verilmektedir.

Lenfositlerin meydana getirdiği sitokinlere lenfokin, monositlerin meydana getirdiği sitokinlere ise monokin denir. Sitokinler yabancı antijenlere ve ajanlara karşı organizmanın reaksiyonlarının kontrol ve düzenlenmesinde önemli rol oynarken aynı zamanda hücreler arası ilişkileri de düzenleyerek lokal ve sistemik inflamatuvar cevapta önemli rol oynarlar. Sitokinler hormona benzemekle beraber

özelleşmiş bir dokudan değil de çeşitli hücreler tarafından yapıldıkları için hormon kabul edilemezler. Bazı hücreler kültür ortamında spontan olarak sitokin salgılayabilirse de sitokinlerin çoğu hücrenin aktivasyonundan sonra salgılanmaktadır. İstirahat halindeki hücrelerden sitokin salgılanmamaktadır. Sitokinler peptid veya glikoprotein tabiatındadır. Çok aktif maddeler olup çok küçük miktarları dahi etkili olabilmektedir. Çeşitli sitokinlerin genleri bulunup klonlanmış olup, bu sayede sitokinlerin daha fazla miktarda yapımı mümkün olmuştur. Bu sitokinlerden biri diğer sitokinlerin salgılanmasına neden olabildiği için sitokinlerin etkisi birbirine benzeyebilir. İmmün sistemden salgılanan sitokinlerin önemli bir bölümü interlökinler olup başlıca görevleri immün sistem hücrelerini uyarmaktır. İnterlökin ailesi genelde lenfosit kökenli olup, lenfoid seri hücreleri üzerine yoğunlaşan etkiler gösterir (48).

Sitokinlerin etkileri sistemik veya lokaldir. Yangısal olaylarda genel olarak stimulan (proinflamatuvar) veya depresif (antiinflamatuvar) etki gösterirler. Sitokinlerin temel görevleri arasında makrofajlarda kemotaksisinin başlatılması, damar permeabilitesinde (geçirgenlik) artış ve immünite (bağışıklık) sayılabilir.

Lenfosit kaynaklı sitokinler; İL-2, İL-4, İL-5, İL-12, İL-15, transforme edici büyüme faktörü- β 'dir (TGF- β). Makrofaj/monosit kaynaklı sitokinler ise (monokin); İL-1 α , β ve TNF- α 'dır. İL-10 ve TGF- β immün yanıtı azaltırken, İL-2 ve İL-4 lenfosit gelişimini indükler. İL-4'ün antiinflamatuvar özellikleri ön plandadır (48, 49).

Sitokinleri iki başlık altında toplanabilir. Bunlar doğal immün yanıtı regüle edenler ve edinsel immün yanıtı regüle edenlerdir (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Doğal ve edinsel immün yanıtı düzenleyen başlıca sitokinler.

Sitokinler	
Doğal İmmün Yanıtı Düzenleyenler	Edinsel İmmün Yanıtı Düzenleyenler
TNF- α	İFN- γ
İL-1	İL-2
İL-6	İL-4
İL-10	İL-5
İL-12	İL-8
	İL-13

İL-1, İL-6 ve TNF- α her iki yol arasında köprü görevi görmektedir ve proinflatuar sitokinler olarak bilinmektedirler.

2.2.3.1 Tümör Nekrotizan Faktör Alfa (TNF- α)

Tümör hücrelerinde hemorajik nekroz yaptığı için kendisine bu ad verilen TNF'nin, TNF- α ve TNF- β olmak üzere iki türü vardır. Çoğunlukla aktive makrofajlardan, NK hücrelerden, antijenle stimüle edilmiş T hücrelerinden ve kısmen mast hücrelerinden ve diğer hücrelerden salınır (50).

Gram negatif bakterilere ve diğer infeksiyöz mikroplara akut yangısal yanıtın düzenleyicilerinden olup, nötrofil ve monositleri uyararak infeksiyon bölgesine toplamak ve aktive ederek mikropların ortadan kaldırılmasını sağlar. Endotelyal hücreleri ve makrofajları kemokin salgılamak üzere uyarır ve mononükleer fagositlerden İL-1 salınımını uyarır (51).

TNF- α , damar endotelinde adezyon moleküllerinin ortaya çıkmasını ve lökositlerin inflamason yüzüne toplanmasını sağlar. Mononükleer fagositleri uyararak, diğer proinflatuar sitokinlerin üretilmesini tetikler. TNF- α , bazı hücre tiplerinde (örneğin virus ile infekte veya tümöral hücreler) apoptozisi indükler (52, 53).

Hipotalamus üzerine etki ederek vücut sıcaklığının artışına, dolayısıyla ateşe neden olur. TNF- α 'ya ve İL-1'e yanıt olarak gelişen ateş oluşumu, sitokinle uyarılan hipotalamik hücrelerden salınan prostoglandinler aracılığıyla düzenlenir (54).

TNF- α , adipoz dokularda da önemli miktarda bulunduğundan, metabolik sendromdaki insülin direncinden de sorumlu tutulmaktadır. Dolaşımda fazla TNF olması kan glukoz düzeyinin azalması gibi metabolik bozukluklara neden olabilir. TNF miktarı aşırı arttığında miyokardiyal kasılabilirlik ve damar düz kas tonusu inhibe olur ve kan basıncı düşebilir (55).

Deneylerde, TNF- α uygulanan hayvanlarda uykunun provoke edildiği, bu sitokinin baskılanması halinde ise uykunun da baskılandığı gösterilmiştir (56, 57).

TNF- α , OSAS'da en çok araştırılan proinflatuar sitokinlerden biridir. OSAS'da meydana gelen intermittan hipoksi ortamında, NF- κ B aktivasyonundan sonra üretimi tetiklenir (34). OSAS hastalarında obeziteden bağımsız olarak, TNF- α

düzeylerinin AHI derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Cerrahi tedavinin etkisini inceleyen bir çalışmada ise, uvulopalatofarengoplasti ile plazma TNF- α düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (58).

OSAS'lı hastalarda proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin gece uykuda anlık değişimlerinin incelendiği bir çalışmada, uykudan önce saat 22:00'de ve uykuda ilk apnenin ($\text{SaO}_2 < 85\%$ iken) gerçekleştiği anın hemen ardından 1 dakika içinde kan örnekleri alınarak, serumda İL-1 β , İL-6, TNF- α , İL-10 ve TGF- β düzeyleri karşılaştırılmış ve bu sitokinler arasından, sadece TNF- α düzeylerinde belirgin değişiklik (artış) olduğu gösterilmiştir (59). Burdan yola çıkarak çalışmacılar, TNF- α 'nın desatürasyona en hassas sitokin olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir. Aynı zamanda OSAS'da intermitten hipoksiye cevap olarak seviyesinde en erken değişiklik izlenebilen belirtecin de TNF- α olabileceği yorumu yapılmıştır (59).

2.2.3.2 İnterlökin-1 β (İL-1 β)

İL-1, iki farklı proteinden oluşmakta olup bunlar ikinci kromozom üzerinde iki ayrı gen tarafından meydana getirilen İL-1 α ve İL-1 β 'dir. Antijenik yapıları farklı olmasına rağmen biyolojik aktiviteleri ve etkinlikleri aynıdır. İL-1 β , organizmada hemen hemen bütün hücreler tarafından yapılmakla beraber, daha çok makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofillerde yapılmaktadır. T lenfositleri uyaran ajanlar aynı zamanda makrofajları da uyarak İL-1 oluşmasına neden olabilirler. Antijenle karşılaşan T hücreleri, TNF, koloni uyarıcı faktör (CSF) ve interferon gama gibi sitokinler yoluyla makrofajları uyarak İL-1 β salgılanmasına neden olabilir (60).

İL-1 β , T hücrelerinden İL-2 salgılanmasını ve bu hücrelerin yüzeyinde İL-2 reseptörlerinin sayısını arttırmasıyla da T hücrelerinin çoğalmasını sağlar. İL-1 β , antijen sunan hücrelerin kapasitesini arttırır. TNF, timositler için komitojen olarak da rol oynar ve İL-2 reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. İL-1 β , B lenfositleri üzerindeki etkileri ile B lenfositlerinin proliferasyonunu, immünglobulin sentezini ve hücre yüzeyinde immünglobulin reseptörlerinin sayısını arttırmaktadır (61).

İL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF, prostaglandin, İL-6 ve prokoagulan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon ve

tromboz oluşur. Düşük dozda İL-1, TNF ile sinerjist etki göstermektedir. İL-1 ve TNF hipotalamusa etki ederek ateş, hepatositlere etki ederek de akut faz proteinlerin yapılmasına neden olmaktadır (48).

İL-1 hipotalamusa etki ederek kortikotrop salgılatıcı faktörün (CRF) salınmasına neden olur, bu da adrenal kortekse etki ederek steroidlerin salınımını sağlar ve steroidler de İL-1 ve TNF'nin salınımını inhibe eder (negatif feed-back). İL-1, fibroblast ve sinovial hücrelerin proliferasyonunu arttırıcı etki gösterir. İL-1, kemik iliği hematopoetik hücrelerine etki ederek hızlı proliferatif kapasite gösteren kolonilerin oluşmasına neden olurken aynı zamanda kemik iliği stromal hücrelerine de etki ederek koloni stimüle edici faktörlerin yapılmasına neden olmaktadır. İL-1, epitel hücrelerinin proliferasyonunu, tip IV kollajen ve interferon beta yapımını arttırır ve bu etkisi ile de antiviral etki gösterir (62).

İL-1 ile uyku arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma, aslında farklı bir şekilde ortaya atılmış ve fetal dönemde geçirilen akciğer infeksiyonları sonrasında bebekte uzamış uyku apnesi ve ani infant ölümünün, İL-1 düzeyleri ile bağlantılı olduğu savunulmuştur (63).

Hempel ve arkadaşları, akut hipoksinin makrofajlardan İL-1 β yapımına yol açtığını, Kim ve arkadaşları ise hipoksida mikrogial İL-1 β ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (64, 65).

2.2.3.3 İnterlökin-2 (İL-2)

İL-2, NK ve lenfositler için gelişim faktörüdür. Diğer sitokinlerin sentezini uyardığı gibi B lenfositlerden antikor salınımını artırır. Antijenle uyarılan T lenfositler için bir büyüme faktörüdür ve antijenle etkileştikten sonra T hücrelerinin çoğalmasından (klonal ekspansiyon) sorumludur (48).

Normal insan lenfositleri fitohemaglutin (PHA) ile uyarıldıktan 4 saat sonra İL-2 mRNA hücre içinde birikmeye başlar ve 12 saat içerisinde maksimum düzeye erişir ve daha sonra da aniden düşer. İL-2'nin yarı ömrü 1-2 saat kadar olduğundan İL-2 teşekkülü geçicidir. Ancak antijenle tekrar uyarıldıktan sonra yeniden İL-2 meydana gelir (66).

İL-2 monositler hariç diğer hücrelerin S fazına geçmesini sağlar, lenfokin salınımını stimüle eder ve makrofajların öldürücü kapasitelerini, immunglobulin yapımını, büyük granüllü lenfositlerin natural killer aktivitesini artırır ve anjiogenezise neden olur. İnterferon gama ile yüksek afiniteli reseptörlere sahip olan monosit ve makrofajlarda, İL-2 vasıtasıyla da tümörösidal etkiye aracılık eden koloni uyarıcı faktörlerin gen aktivasyonunu artırılır (67).

2.2.3.4 İnterlökin-4 (İL-4)

İL-4, immünojen aktivasyonunu takip eden erken evrede, immün aracılı inflamatuvar kaskadın önemli sitokinlerindendir. NK hücreleri, CD4+ Th1 hücreler ve CD8+ T hücreler tarafında üretilir. İL-4'ün antitümöral ve antiinflamatuvar etkileri bilinmektedir (68).

İL-4, IgE diferansiasyonunda önemlidir, ancak bu etkisi İFN- γ ile baskılanır. İL-4, İL-2'nin etkilerini kısmi olarak bloke eder, diğer taraftan İFN- γ da İL-4'ün bazı etkilerini baskılar (69).

İL-4; TNF-alfa, İL-1 ve prostoglandin E2'nin inflamatuvar etkilerinin bloke eder. Monosit aktivasyonunun bazı parametrelerini bloke eder ki, bu özellikleri İFN- γ 'ya zıttır. İL-4'ün, İL-1 antagonistinin gen ekspresyonunu arttırmak yoluyla da antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (69).

İFN-gama antagonistidir ve ayrıca İL-6'yı inhibe eder. İL-4, kısmen antiviral aktiviteye de sahiptir (48).

2.2.3.5 İnterlökin-10 (İL-10)

İL-10, monositler üzerindeki intersellüler adezyon molekülünün (ICAM-1) belirginleşmesini inhibe eder. Th2'nin güçlü cevaplarına aracılık ederek allerjik reaksiyonlara neden olur; çünkü Th2'den oluşan İL-4 IgE'ye dönüşümü, IL-5 de eozinofillerin çoğalmasını ve farklılaşmasını artırır (70).

İL-10, aktif mast hücreleri vasıtası ile inhibe edici etki de göstermektedir. Ayrıca, periferik ve özellikle timik T lenfositler üzerine proliferatif etki gösterir. İL-10 ve İL-4, NK vasıtası ile sitokin sentezini önlemektedir. TGF- β ile sinerjist etkilidir. TGF- β , bütün Ig izotiplerinin sentez ve salınımını önleyici etki göstermektedir (71).

İL-10, makrofaj sitokinlerinin sentezini önler, lenfotoksin ve INF salınımını azaltarak anti-viral aktivite de gösterir. İL-10'un hücrel immünitenin inhibisyonunu gerektiren durumlarda tedavi amaçlı kullanım seçeneği de mevcuttur (70, 72).

Antiinflamatuvar özellikleri kanıtlanmış olan İL-10'un, İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ettiği gösterilmiştir (73). Nitekim bunu destekleyecek şekilde, T lenfositlerde artmış İL-10 ekspresyonunun, OSAS derecesi ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (74). İL-10'un aşırı aktive olmuş proinflamatuvar sinyal sistemini baskılayarak, akut koroner sendromlu hastalarda faydalı etkiler gösterdiği de bilinmektedir (75). Bu etkisini, OSAS patogenezinde de kilit rol oynayan NF-κB üzerinden gerçekleştirmektedir (76). Diğer yandan, Cabrera ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İL-10'un morbid obez ve OSAS'lı hastalarda, sadece morbid obez olan hastalara göre anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada dikkat çeken diğer bir nokta ise, OSAS derecesi ağırlaştıkça serum İL-10 düzeylerinin daha belirgin olarak azalmasıdır (77).

En son yapılan çalışmaların birinde Jiang ve ark, OSAS derecesi arttıkça İL-10 düzeylerinin azaldığını net olarak ortaya koymuşlardır (78).

2.2.3.6 İnterferon Gama (İFN-γ)

Tip II interferonlardan biri olan gamma interferon (İFN-γ) tek bir gene bağlı olarak sentezlenir, kodlayan gen insanlarda 12. kromozom üzerinde bulunur. Diğer interferonlardan farklı özelliklere sahiptir (79).

Anti-viral aktivitesi olmakla beraber, bu etkisi Tip I interferonlara göre çok düşüktür. İFN-γ hemen hemen tüm CD8+ T, bazı CD4+ T (özellikle Th1 grubu) hücreleri ile NK hücreleri tarafından sentez edilir. NK hücrelerinin doğal immünitede İFN-gama üretimi, mikropların bilinmeyen komponentlerine ya da İL-12'ye yanıt olarak gerçekleşir. Kazanılmış immünitede ise T hücreleri İFN-gama'yı, antijenin tanınmasına yanıt olarak salgılar ve bu da yine İL-12 tarafından artırılır. İL-12 ve İFN-γ'nın beraberliği intraselüler mikroplara karşı hücre aracılı immünitede anahtar rol oynar (80).

İFN-gama Klas II MHC proteinleri taşıyan hücrelerde bu proteinlerin miktarını artırarak CD4+ T lenfositlere karşı antijen sunumunu yükseltir. İFN-γ salgılayan

lenfositlerin yakınında bulunan hücreler endojen antijen sunumunda daha yetenekli konuma gelerek intrasellüler antijen taşımaları halinde sitotoksik etkiye karşı daha iyi bir hedef olma özelliği kazanırlar. Nitekim, İFN- γ bilinen en güçlü makrofaj aktivatörüdür ve İFN- γ 'ya maruz kalma sonucunda; makrofajların mikrobisidal aktiviteleri, daha düşük seviyede de sitotoksik kapasiteleri artar (81).

İFN- γ makrofajları etkileyerek; İL-1, İL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınmasına yol açar. İFN- γ , Th-1 hücrelerin aktivitelerini artırarak hücrel immüniteyi artırır. Ayrıca antiinflamatuvar özellikleri olan İL-4'ün bazı etkilerini baskılar (69).

2.2.3.7 Yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP)

CRP; 206 aminoasit içeren ve 5 alt birimden oluşan bir polipeptittir ve birinci kromozom üzerindeki gen bölgesi tarafından kodlanır. Doku hasarı, infeksiyon ve inflamasyona karşı cevap olarak karaciğer hücrelerinden sentezlenir (82, 83). mRNA ekspresyonu; TNF α ve İL-1 tarafından stimülasyonu sağlanan dolaşımdaki İL-6 tarafından arttırılır. Serum konsantrasyonu diğer akut faz reaktanlarıyla korelasyon gösterir (84).

CRP düzeyleri hafif inflamasyon ve viral infeksiyonlarda yaklaşık 10-50 mg/L düzeylerine kadar, aktif inflamasyon ve bakteriyel infeksiyonlarda ise yaklaşık 50-200 mg/L düzeylerine kadar yükselmektedir (85). Yeni kuşak lateks bazlı CRP assay'lerinin gelişimi ile serum veya plazmada oldukça geniş bir aralıkta (0.1-200 mg/L) hs-CRP (high-sensitivity C-Reactive Protein) konsantrasyonlarını belirlemek mümkün olmaktadır.

Günümüzde hs-CRP miyokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm gibi birçok kardiyovasküler hastalığı öngörebilen bir belirteç olarak kabul edilmektedir (86). Yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler risk açısından hs-CRP düzeyleri <1mg/L olan bireyler düşük riskli, 1-3 mg/L arasında olan bireyler orta riskli ve >3 mg/L olan bireyler ise yüksek riskli olarak değerlendirilmektedir (87).

Son zamanlarda elde edilen veriler CRP'nin aterogeneizde direkt rol oynadığını düşündürmektedir. CRP endotelial hücrelerden intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonuna neden olur; ayrıca monosit kemoatrankan protein (MCP-1) indüksiyonuna ve

makrofajlar tarafından LDL alınmasına aracılık eder. Monositlerin, güçlü bir prokoagulan madde olan doku faktörü sentezlemesini indukler. Aynı zamanda aktive komplemana bağlanabilir. Tüm bu etkileriyle endotelial disfonksiyona katkıda bulunur (88-90).

CRP düzeyleri ve kardiyovasküler hastalık arasında güçlü bir ilişki saptandığı gibi, OSAS'lı hastalarda da CRP düzeyleri yüksek bulunmuştur (91, 92). Shamsuzzaman ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; OSAS'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre CRP düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuş ve CRP düzeyinin OSAS derecesi ile bağlantılı olduğu görülmüştür (93). Yokoe ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada; CRP düzeyleri OSAS'lı hastalarda obez olan kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş ve OSAS derecesi ile CRP düzeyi arasında bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (91).

2.2.4 İnflamasyonda İyileşme Cevabını Etkileyen Faktörler

1. Yaş
2. Beslenme (özellikle kritik aminoasitler)
3. Hematolojik bozukluklar
4. Nefrolojik bozukluklar
5. Diabetes mellitus
6. Glikokortikosteroidler
7. Enfeksiyon
8. Kan akımının (vaskülarizasyon) yetersizliği
9. Yabancı cisimler
10. İnflamatuvar olayın yeri

(NOT: İnflamasyonun bu faktörlerden etkilenebileceği olası olduğundan, bu durumlar çalışma metodolojisi planlanırken hasta dışlama kriterlerinde göz önünde bulundurulmuştur.)

2.3 OSAS’da Uygulanan Cerrahi Teknikler

2.3.1 Anterior palatoplasti

Anterior palatoplastide, uvulanın yumuşak damakla birleşim yerinin hemen proksimalinde alt kenarı olacak şekilde yumuşak damak mukozasına çizilen horizontal rektangüler bir alan (yaklaşık 40-50 mm uzunluğunda ve 7-10 mm genişliğinde), kas dokuya kadar eksize edilir. Koterizasyon ile kanama kontrolü sağlanır. 3.0 yuvarlak vikril ile horizontal açık alan suture edilir. Yara dudaklarının birleştirilmesi için yaklaşık 10 sutur kullanılır (suture atılırken yumuşak damak anteriora ve superiora çekilmiş olur).

2.3.2 Ekspansiyon sfinkter farengoplasti

Ameliyata bilateral tonsillektomi ile başlanır. Tonsillektomi için soğuk bıçak veya diğer yöntemler kullanılabilir. Tonsillektomiden sonra palatofaringeus kası ortaya konur. Palatofaringeus kası posterior mukozadan unipolar koter yardımı ile diseke edilerek, bir right-angle yardımı ile askıya alınır, 2/3 proksimal ve 1/3 distal birleşim yerinden kesilir. Proksimal 2/3’lük kısım yine unipolar koter ile damakta hamulusa uzanacak kadar serbestleştirilir. Damakta hamulusun hemen ön tarafında mukoza üzerine bir kesi yapılarak tonsiller boşluk ile arasında bir tünel oluşturulur. Palatofaringeus kasından bir tendon sütürü geçilir ve bu sütürle birlikte palatofaringeus kası, bu tünelden yukarı taşınır. Yukarı taşınan sütür yardımı ile submukozal olarak hamulus ön tarafına asılır. İkinci bir sütür ise hem kastan hem mukozadan geçen vertikal matriss olarak atılır. Daha sonra mukoza kesisi kapatılır. Dikiş olarak 3.0 vikril kullanılabilir. Anterior ve posterior plikalar birbirine sütüre edilerek ameliyat tamamlanır.

2.3.3 Submukozal minimal invaziv lingual eksizyon (SMILE)

Dil ucuna yaklaşık 2 cm uzaklıkta orta hatta dil köküne doğru uzatılan bir insizyon yapılarak künt diseksiyonla açılır. Yıkama ve aspirasyon özelliği bulunan Coblator II Cerrahi Sisteminin tonsil probu ile açılan insizyondan girilerek doku rezeksiyonuna başlanır. Submukozal planda oluşturulan tünelde prob lingual arter sınırlarının medialinde kalacak şekilde anterior posterior istikamette hareket

ettirilerek, doku çıkartılmaya devam edilir. Probun bu şekilde kullanılması belirlenen lateral sınırlar içerisinde kalınabilmesi için önemlidir. Tünelden zaman zaman prob çıkartılarak 0° endoskop ile oluşan kavite değerlendirilir. Doku çıkarılma işlemi vallekula seviyesine kadar devam ettirilir. Bu esnada serbest olan elin işaret parmağı ile de dil kökü palpe edilir. Ameliyat sonunda bu bölgede bir çukurluk oluşmalıdır. Sonuçta yetişkin dil hacminin yaklaşık %15-20 sine eşit olan yaklaşık 20 cm³ kadar doku çıkarılmış olur. İşlem tamamlandıktan sonra insizyon hattı direnajın sağlanması amacı ile açık bırakılır.



3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Etik Onay ve Finansman

Çalışmaya Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu'nun 13.03.2013 tarih ve B.10.4.İSM.4.06.68.49 sayılı kararı ile başlanmıştır. Bu çalışma GATA Bilimsel Araştırma Kurul Başkanlığınca, AR-2013/49 proje numarası ile proje olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın finansal desteği ve malzeme ihtiyacı, onaylanan proje kapsamında GATA Komutanlığı tarafından karşılanmıştır.

3.2 Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Mart 2013 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine horlama ve uyku apnesi yakınmalarıyla başvuran, muayene bulguları ve endoskopik incelemeleri sonrasında çalışmadan bağımsız olarak, multidisipliner değerlendirme (KBB, Göğüs Hastalıkları, Psikiyatri) sonrasında halihazırda cerrahi tedavi veya cerrahi dışı tedavi (PAP tedavisi) uygun görülmüş olan hastalardan, 30 cerrahi planlanan ve 30 PAP tedavisi planlanan toplam 60 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya OSAS tanısı polisomnografi ile konulmuş olan, 18-65 yaşları arasındaki gönüllü hastalar kabul edilmiştir. Çalışmaya *dahil edilmeme kriterleri* ise şunlardır:

- 1- 18 yaşın altında veya 65 yaşın üzerinde olan hastalar,
- 2- Vücut kitle indeksinin (VKİ) 40 ve üzerinde olması,
- 3- Polisomnografik olarak gösterilmiş predominant santral uyku apnesi olması,
- 4- Diabetes mellitus tanısı olan hastalar,
- 5- Diabetes mellitus, dislipidemi ve hipertansiyon nedeniyle tedavi alan hastalar,
- 6- Steroid tedavisi alan hastalar,
- 7- Klinik olarak kanıtlanmış kronik böbrek hastalığı, primer kalp hastalığı veya romatolojik bir hastalığı olanlar,
- 8- Cerrahi grup için, OSAS nedeniyle daha önce opere edilmiş olan hastalar,

- 9- Nazal pasajlar, nazofarenks, orofarenks veya üst solunum yolunun herhangi bir bölgesinde mekanik obstrüksiyona neden olan kitle lezyonu saptanan hastalar (nazal polip, nazofarenks kitlesi, damak tümörü, retrofarengeal lipom gibi..)

3.3 Tedavinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların ayrıntılı anamnezi alındıktan sonra, kapsamlı kulak burun boğaz muayeneleri yapılmıştır. KBB kliniğinde fizik muayene sırasında rutin kullanımda olan fiberoptik endoskopi ile üst solunum yolları detaylı olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalardan GATA KBB Kliniği Horlama ve Uyku Apnesi dosyasını doldurmaları istenmiş ve bu dosyalar hasta takip dosyası olarak muhafaza edilmiştir.

Hastalar AHI (apne hipopne indeksi) değerlerine göre, $5 \leq AHI < 15$ *hafif düzeyde OSAS*, $15 \leq AHI < 30$ *orta düzeyde OSAS* ve $AHI \geq 30$ *ağır derecede OSAS* olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların horlama şikayetlerini subjektif olarak değerlendirebilmek için *vizüel analog skalası (VAS)* (0-10 puan) kullanılmıştır. Buna göre 10 cm'lik bir çizgi üzerinde, hastalardan horlama şiddetinin en az olması durumunu "0" noktası, en fazla olması durumunu ise "10" noktası olarak işaretleyerek, horlama şikayetlerini derecelendirmeleri istenmiştir. Hastaların VAS değerlendirmesi, tedavi sonrasında diğer testlerle eş zamanlı olarak tekrarlanmıştır.

Olguların çeşitli durumlardaki gündüz uykululuk seviyesini değerlendirmek için *Epworth Uykululuk Skalası (ESS)* kullanılmıştır (Ek-1) (94). Hastaların sekiz farklı duruma göre işaretledikleri derecelendirmelerin toplamı (en az "0", en fazla "24") *ESS skoru* olarak kabul edilmiştir. Hastaların ESS değerlendirmesi, tedavi sonrasında diğer testlerle eş zamanlı olarak tekrarlanmıştır.

Hastaların vücut kitle indeksleri, $VKI = \text{kilo (kg)} / (\text{boy (m)} \times \text{boy (m)})$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda cerrahi endikasyon kararı, bu çalışmadan bağımsız olarak verildiğinden, ameliyat tekniği çeşitliliği ve ameliyata göre hasta sayıları dikkate alınmamıştır. Çalışmanın cerrahi grubundaki hastalarda uygulanan

ameliyatlar ise anterior palatoplasti, ekspansiyon sfinkter farengoplasti ve submukozal minimal invaziv lingual eksizyondur (SMILE). Ameliyat sonrası tedaviler, istirahat, diyet durumu ve kontrol muayenesi takipleri, GATA KBB Kliniğinin standart olarak uyguladığı cerrahi sonrası takip protokolleriyle aynı olup hastalar başka bir uygulamaya tabi tutulmamıştır.

Hastaların cerrahi tedavi veya PAP tedavisini takiben en erken 3. ayda, kontrol polisomnografi testleriyle eş zamanlı olarak fizik ve endoskopik muayeneleri tekrar yapılmış, tedavi sonrası AHİ değerleri kaydedilmiştir.

Cerrahi grupta hastalar “başarılı” ve “başarısız” olarak 2’ye ayrılmıştır. Ameliyat yapılan hastalarda “cerrahi başarı” tanımı, postoperatif AHİ değerinin preoperatif AHİ değerinin yarısının altına ve aynı zamanda 20’nin altına inmesi olarak kabul edilmiştir. Örneğin preoperatif AHİ değerleri sırasıyla 60, 38 ve 16 olan hastalar için cerrahi başarı, postoperatif AHİ’nin sırasıyla 20’nin, 19’un ve 8’in altına inmesi olarak ifade edilebilir. Cerrahi sonrası AHİ değerinin 5’in altına inmesi ise *cerrahi kür* olarak kabul edilmiştir.

Aşamalı cerrahiler için ameliyat sonrası değerlendirme, en son yapılan cerrahiden itibaren en az 3 ay sonra yapılmıştır.

PAP tedavisi grubunda ise hastalar, tedaviyi tolere edebilme durumlarına göre “başarılı PAP kompliance” ve “başarısız PAP kompliance” olarak 2’ye ayrılmıştır. “Kompliance” tanımı, hastaların günde en az 4 saat PAP tedavisini tolere edebilme yüzdesi olarak ele alınmıştır.

3.4 Polisomnografi

Polisomnografi çalışmaları GATA Psikiyatri Anabilim Dalı Uyku Laboratuvarında, COMET AS40 amplifier sistemi ile (şekil) standart montaj kurallarına uygun olarak EEG (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), EOG, çene EMG, anterior tibial EMG, EKG, oronazal termistör, nazal airflow kanül, göğüs ve karın solunum eforu, pulse oksimetre, vücut pozisyonu kanalları çalışılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma verileri AASM kurallarına uygun olarak skorlanmıştır.

Uyku devamlılığı ve yapısı, solunum verileri, motor hareket verileri, EEG verileri ve EKG verileri yorumlanmıştır.

CPAP tedavisi uygun görülen hastalara öncelikle titrasyon çalışması yapılmıştır.

Hastaların kontrol polisomnografileri ise, ameliyat sonrası veya CPAP kullanımını takiben en az 3 ay sonra yapılmıştır.



Şekil 3.1: Polisomnografi testlerinin yapıldığı COMET AS40 Amplifier Sistemi cihazı. (GATA Psikiyatri Anabilim Dalının izniyle)

3.5 Tetkikler ve İnflamatuar Belirteçler

Genel tarama ve cerrahi planlanmış hastaların anestezi onayı kapsamında olmak üzere, tüm hastaların tam kan sayımı, sedimentasyon, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, tam idrar tetkiklerini kapsayan rutin biyokimyasal testleri yapılmıştır. Bu kan örnekleri, cerrahi grubundaki hastalar için ameliyat hazırlık tetkikleri ile eş zamanlı, PAP tedavisi alacak hastalar için PAP tedavisine başlanacak gün sabahı 08:00-09:00 saatleri arasında, GATA KBB Anabilim Dalı bünyesinde görevli hemşireler tarafından alınmıştır.

Hastaların yapılan tetkikleri sonrasında alınan kan örneklerinden İL-1 β , TNF- α , İFN- γ , İL-2, İL-4, İL-10 ve hs-CRP düzeylerinin çalışılacağı serum örnekleri, 3000 devirde 10 dakika yapılan santrifüj işlemi neticesinde elde edilmiştir. Alınan kan örneklerinden ayrılan serum örnekleri, GATA KBB Anabilim Dalı görevli personeli tarafından aynı gün içinde GATA İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarına teslim edilmiş ve bu laboratuvarında kitlerin çalışılacağı zamana kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir.

Cerrahi veya CPAP tedavisi uygulanmış olan hastaların tedavi sonrası kanları, kontrol polisomnografilerini yaptırdıkları gecenin sabahında 08:00-09:00 saatleri arasında alındıktan sonra, tedavi öncesi prosedürde olduğu gibi santrifüj edilip serumları ayrılarak, GATA İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında kitlerin çalışılacağı zamana kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir.

3.6 İnflamatuvar Belirteçlerin Çalışılması

Tedavi öncesi ve sonrasında toplanan ve GATA İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında -80°C’de saklanan serum örnekleri, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) çalışmasının yapılacağı gün oda ısısında çözdürülmüştür.

Bu örnekler, inflamatuvar belirteçlere ait boş ELISA plaklarına aktarılmıştır. ELISA plakları ELx 800 mikropalak okuyucusunda değerlendirilmiştir (Şekil 3.2).



Şekil 3.2: ELx 800 mikropalak okuyucu cihazı.

Çalışmada yer alan hastaların, tedavi öncesi ve sonrası serum örneklerine ek olarak, ELISA çalışılması açısından şüpheli görünümde olan 5 serum örneği 2'şer örnek olarak çalışılmıştır. Dolayısıyla incelenen serum örneği sayısı toplam 125'tir (125x7=875 adet ELISA plağı kullanıldı).

ELISA çalışması yaklaşık 5 gün içinde tamamlanmıştır.

Kitlerin özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3.1: Kullanılan inflamatuvar belirteç kitlerinin marka ve özellikleri.

Kit adı	Kit özelliği	Firma	Referans aralığı
Human İL-1 β	ELISA	Orgenium (Vantaa FINLAND)	15,6-500 pg/ml*
Human İL-2	ELISA	Orgenium (Vantaa FINLAND)	0-2000 pg/ml*
Human İL-4	ELISA	Orgenium (Vantaa FINLAND)	15,6-250 pg/ml*
Human İL-10	ELISA	Orgenium (Vantaa FINLAND)	3,9-125 pg/ml*
Human TNF- α	ELISA	Orgenium (Vantaa FINLAND)	0-1000 pg/ml*
Human İFN- γ	ELISA	DIA Source (Belgium)	0-0,77 IU/ml**
Human hs-CRP	ELISA	DIA Source (Belgium)	34-63680 ng/ml**

*AviBion Human IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-10, TNF- α ELISA Kit Users Manuel. Vantaa FINLAND.

**DIA Source Human IFN- γ KAP1231, hs-CRP KAPDB4360 Instructions for Use. Louvain-la-Neuve Belgium.

3.7 İstatiksel Değerlendirme

Verilerin analizi için SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL., USA) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için ortanca, minimum ve maksimum değerleri, kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin ikili gruplar arasında karşılaştırılmasında Student T-testi, ikiden fazla gruplar arası karşılaştırmalarda varyans analizi yapılmış, varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirilmiştir. Kesikli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Fisher'in kesin ki-kare veya Pearson ki-kare testleri kullanılmıştır. Bağımlı

grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Bağımlı Gruplarda T-testi, kesikli değişkenler için McNemar testi kullanılmıştır. Parametreler arası ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. $P<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4 BULGULAR

4.1 Gruplara genel bakış ve temel özellikler

Toplam 60 hastanın dahil edildiği bu çalışma, tedavi sonrası serum örneği teknik nedenlerle çalışılmayan cerrahi uygulanmış olan 1 hastanın çalışma dışında bırakılmasıyla 29 cerrahi uygulanan ve 30 PAP tedavisi uygulanan olmak üzere 59 hasta ile tamamlandı.

Cerrahi grubundaki hastaların 26'sı erkek (%89,7) ve 3'ü kadın (%10,3) iken, PAP grubunda 29 erkek (%96,7) ve 1 kadın (%3,3) hasta yer aldı. Toplam 59 hastanın 55'i erkek (%93,2), 4'ü bayan (%6,8) idi.

Hastaların yaşları 22-64 arasında değişirken (ort. $42,7 \pm 10,2$), cerrahi ve PAP gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla $39 \pm 9,5$ ve $46,4 \pm 9,7$ idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$).

Tedavi sonrası değerlendirme zamanları 3-14 ay arasında değişmekte olup, cerrahi grup için ortalama $4,24 \pm 2,26$ ay, PAP grubu için ortalama $3,87 \pm 2,08$ ay idi. İki grup arasında tedavi sonrası değerlendirme zamanları açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0,510$).

Cerrahi gruptaki hastaların VKİ ortalaması $28,1 \pm 3,6$ iken, PAP grubunda VKİ ortalaması $28,8 \pm 3,3$ idi. VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p=0,421$).

Tedavi öncesi AHİ değerleri, ESS skorları, VAS değerleri, satürasyon parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p \geq 0,05$) (Tablo 4.1).

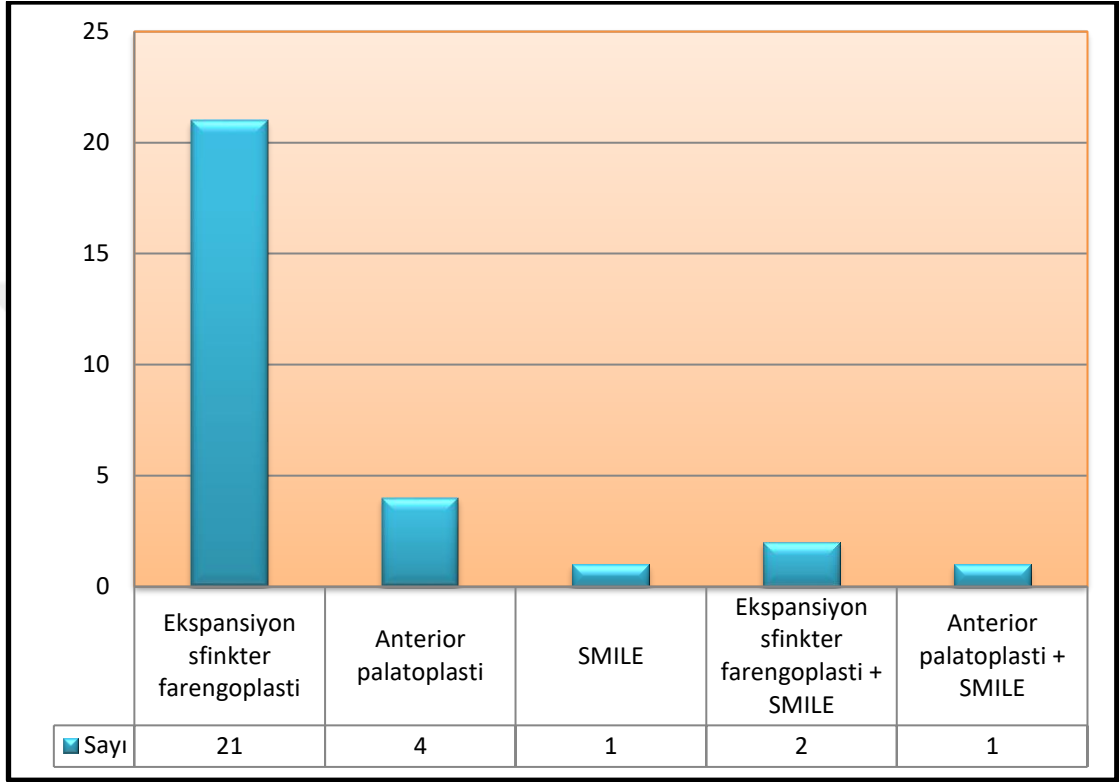
Tablo 4.1: Tedavi öncesi AHİ değerleri, ESS skorları, VAS değerleri, satürasyon parametreleri ve inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin karşılaştırılması (minO₂=minimum oksijen satürasyonu; meanO₂=ortalama oksijen satürasyonu; satO₂<90=satürasyonun %90'ın altında olduğu uyku yüzdesi; ODİ=oksijen desatürasyon indeksi; ort=ortalama; ss=standart sapma).

	Gruplar	n	ort	ss	p
AHI	Cerrahi	29	30,12	20,51	0,288
	PAP	30	34,96	13,58	
ESS	Cerrahi	29	10,86	5,71	0,393
	PAP	30	12,20	6,20	
VAS	Cerrahi	29	8,93	1,46	0,865
	PAP	30	9,00	1,64	
meanO ₂	Cerrahi	22	92,26	2,31	0,323
	PAP	28	92,80	1,47	
satO ₂ <90	Cerrahi	21	10,79	13,80	0,409
	PAP	27	15,18	20,79	
ODİ	Cerrahi	22	31,87	26,38	0,108
	PAP	28	22,63	12,61	
minO ₂	Cerrahi	24	80,54	6,53	0,749
	PAP	28	80,00	5,62	
TNF-α	Cerrahi	29	180,33	430,86	0,053
	PAP	30	24,33	27,94	
İL-1β	Cerrahi	29	12,20	36,13	0,150
	PAP	30	2,50	4,48	
İL-10	Cerrahi	29	15,87	35,08	0,557
	PAP	30	11,25	24,13	
İL-2	Cerrahi	29	22,29	32,42	0,933
	PAP	30	22,91	23,67	
İL-4	Cerrahi	29	1,77	2,00	0,657
	PAP	30	1,59	0,86	
İFN-γ	Cerrahi	29	0,49	0,24	0,113
	PAP	28	0,41	0,11	
hsCRP	Cerrahi	29	83766,53	71569,39	0,260
	PAP	30	64919,83	54933,20	

4.2 Tedavi öncesi ve sonrası klinik değerlendirme

Cerrahi gruptaki 23 hastaya ekspansiyon sfinkter farengoplasti (%79,3) ve 5 hastaya anterior palatoplasti (%17,2) ameliyatı yapılmıştır. Ekspansiyon sfinkter farengoplasti yapılan hastalardan 2 tanesine, bu ameliyattan 2 ay sonra SMILE ameliyatı da yapılmıştır (aşamalı cerrahi). Anterior palatoplasti yapılan hastalardan 1 tanesine ise aynı seansta SMILE ameliyatı yapılmıştır. Sadece 1 (%3,4) hastada ise tek başına SMILE ameliyatı uygulanmıştır. Toplamda SMILE uygulanan hasta sayısı 4'tür. Hastalara uygulanan ameliyat yöntemleri Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

PAP tedavisi grubunda, hastaların haftada en az 5 gün ve günde en az 4 saat tedaviyi tolere edebilme yüzdesi (kompliyans) $40,9 \pm 18,4$ idi ($12,8\%-91,4$ aralığında). PAP tedavisini kullandıkları tüm günler için, ortalama kullanım zamanı ise 4 saat 59 dakika ± 41 dakika olarak saptandı.



Şekil 4.1: Cerrahi grupta uygulanan ameliyatlar.

Gruplardan bağımsız olarak bakıldığında, cerrahi veya PAP tedavisinin AHİ düzeylerini anlamlı olarak düşürdüğü saptandı ($p<0,001$).

Cerrahi grubunda ameliyat öncesi AHİ değerlerinin ortalaması $30,1 \pm 20,5$ iken, ameliyat sonrası AHİ değerlerinin ortalaması $13 \pm 12,4$ idi. Ameliyat sonrası AHİ değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

PAP grubunda ise tedavi öncesi AHİ değerlerinin ortalaması $35 \pm 13,6$ iken, tedavi ile AHİ değerlerinin ortalaması $4,1 \pm 3,2$ olarak saptandı. PAP tedavisi kullanımı sırasında AHİ değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Cerrahi uygulanan 29 hastanın 19 tanesinde ($65,5$) cerrahi başarı sağlandı (AHİ değerinin ameliyat öncesi değerin yarısının altına ve aynı zamanda 20'nin altına

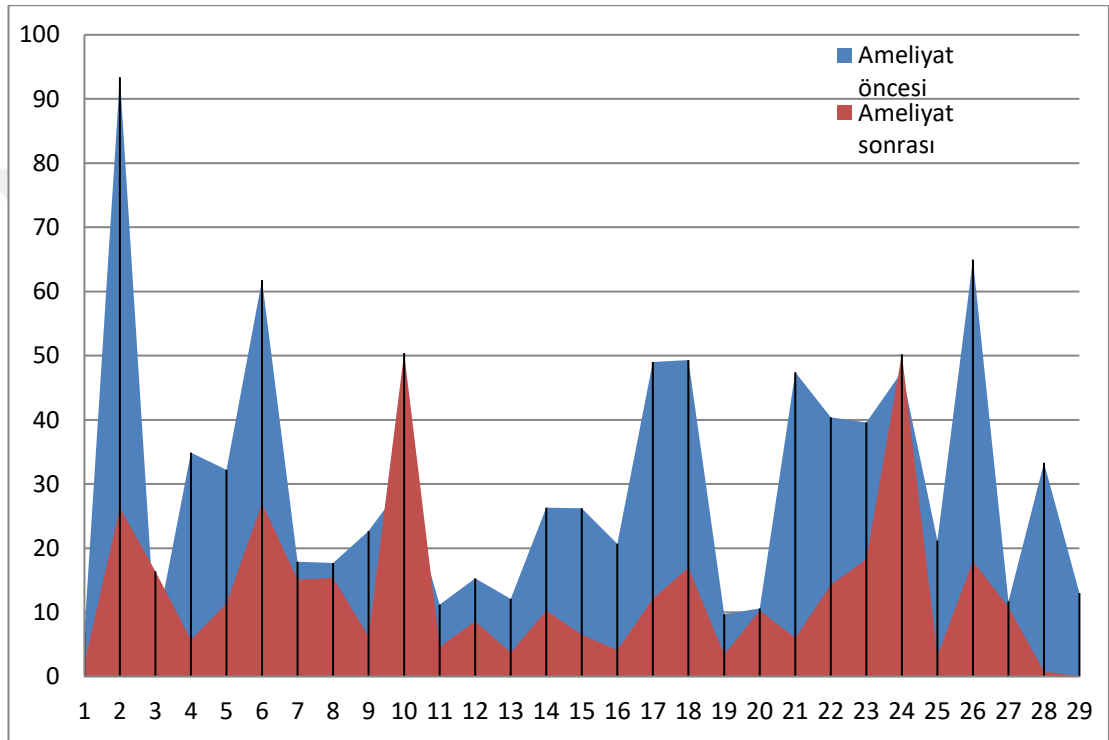
inmesi). Ameliyat yapılan 26 hastanın AHİ değerlerinde iyileşme (%89,7), 3 hastanın AHİ değerlerinde kötüleşme (%10,3) izlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Cerrahi grupta uygulanan ameliyatlara, olguların AHİ değerlerindeki değişim ve AHİ değerlerine göre tedavinin değerlendirilmesi.

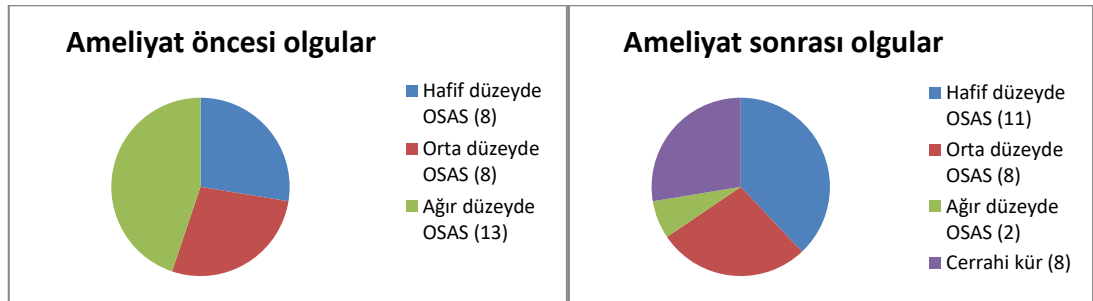
Olgu no	Cerrahi öncesi AHİ	Cerrahi sonrası AHİ	Uygulanan ameliyat	Tedavinin değerlendirilmesi
1	7	2,1	Anterior palatoplasti	Cerrahi kür
2	93,4	26,3	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
3	6,3	16,4	Anterior palatoplasti	AHİ'de kötüleşme
4	34,9	5,7	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
5	32,2	11,4	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
6	61,8	27	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
7	17,9	15,1	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
8	17,7	15,4	Anterior palatoplasti	AHİ'de iyileşme
9	22,7	6,2	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
10	30,2	50,4	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de kötüleşme
11	11,2	4,6	Anterior palatoplasti	Cerrahi kür
12	15,3	8,6	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
13	12,1	3,7	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür
14	26,3	10,3	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
15	26,2	6,5	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
16	20,7	4,1	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür
17	49	12,1	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
18	49,3	17	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
19	9,7	3,4	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür
20	10,6	10,3	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
21	47,4	6	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
22	40,4	14,3	SMILE + Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
23	39,6	18,3	SMILE	Cerrahi başarı
24	47,5	50,2	SMILE + Anterior palatoplasti	AHİ'de kötüleşme
25	21,2	3,2	SMILE + Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür
26	65	18	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi başarı
27	11,7	10,8	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	AHİ'de iyileşme
28	33,3	0,8	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür
29	13	0,1	Ekspansiyon sfinkter farengoplasti	Cerrahi kür

Cerrahi grupta ameliyat öncesi AHİ değerlerine göre 8 olgu hafif düzeyde OSAS (%27,6), 8 olgu orta düzeyde OSAS (%27,6) ve 13 olgu ise ağır düzeyde OSAS (%44,8) olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrasında 11 olguda hafif düzeyde OSAS (%37,9), 8 olguda orta düzeyde OSAS (%27,6), 2 olguda ağır düzeyde OSAS (%6,9) izlenirken, 8 hastada cerrahi kür (AHİ<5) sağlandı (%27,6) (Şekil 4.2, Şekil 4.3).



Şekil 4.2: Cerrahi sonrası olguların AHİ değerlerindeki değişim.



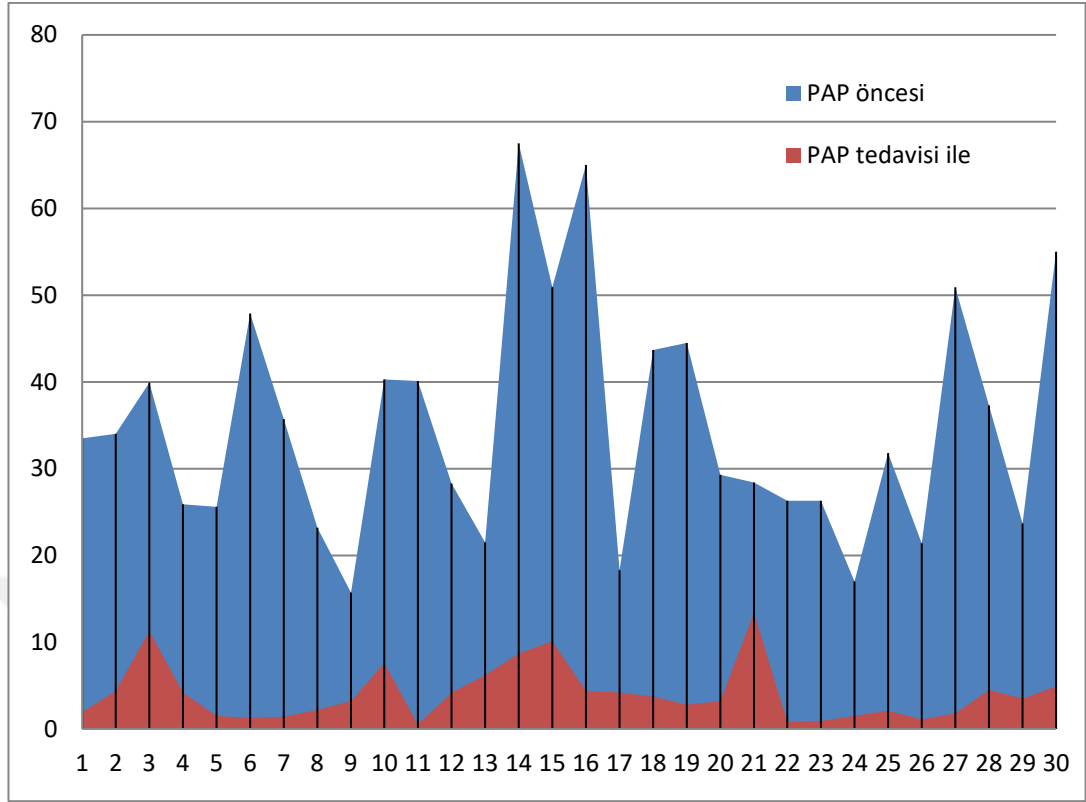
Şekil 4.3: Cerrahi sonrası OSAS derecesindeki değişim oranları.

PAP grubunda tedavi öncesi AHİ değerlerine göre 14 olgu orta düzeyde OSAS (%46,7) ve 16 olgu ise ağır düzeyde OSAS (%53,3) olarak değerlendirildi.

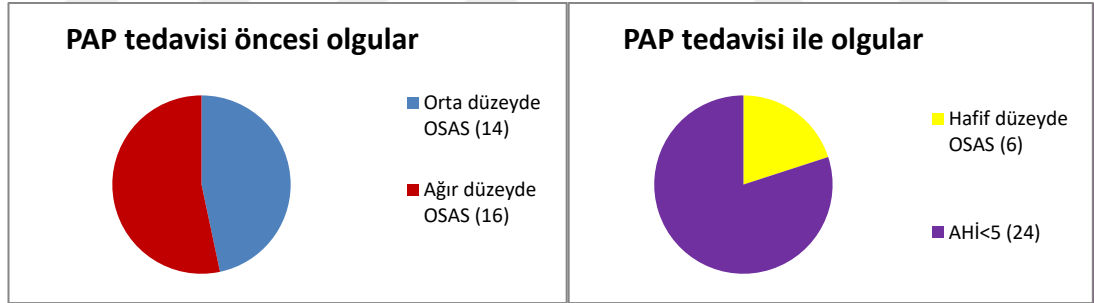
PAP tedavisi kullanımıyla ortalama AHİ değerlerinin, olguların 6'sında hafif düzeyde OSAS (%20) seviyesine, 24 hastada AHİ değerlerinin 5'in altına düştüğü izlendi (%80) (Tablo 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5).

Tablo 4.3: PAP tedavisi grubunda olguların AHİ değerlerindeki değişim ve kompliance durumları.

Olgu no	PAP öncesi AHİ	PAP tedavisi ile AHİ	Kompliance (%)
1	33,5	1,9	36,7
2	34	4,4	80,0
3	39,9	11,3	27,4
4	25,9	4,2	18,9
5	25,6	1,5	51,7
6	47,9	1,3	91,4
7	35,7	1,4	34,4
8	23,2	2,2	31,2
9	15,7	3,2	36,8
10	40,3	7,6	27,8
11	40,1	0,5	45,6
12	28,3	4,2	47,6
13	21,5	6,2	NA
14	67,5	8,7	22,5
15	50,9	10,1	18,7
16	65	4,4	57,2
17	18,3	4,2	51,3
18	43,7	3,7	22,7
19	44,5	2,8	47,0
20	29,3	3,2	41,9
21	28,4	13,4	12,8
22	26,3	0,8	NA
23	26,3	0,9	27,8
24	17	1,5	33,7
25	31,8	2,1	29,0
26	21,4	1,1	38,9
27	50,9	1,8	34,8
28	37,3	4,5	59,6
29	23,7	3,5	66,7
30	55	4,9	52,3



Şekil 4.4: PAP tedavisi ile olguların AHI değerlerindeki değişim.



Şekil 4.5: PAP tedavisi ile olguların OSAS derecesindeki değişim oranları.

Gruplardan bağımsız olarak bakıldığında, tedavinin ESS skorlarında anlamlı olarak azalma sağladığı izlendi ($p<0,001$).

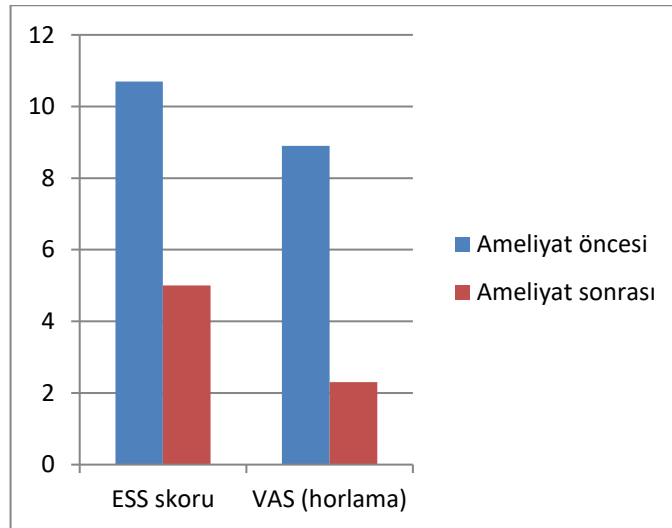
Ameliyat öncesi ESS ortalaması $10,9 \pm 5,7$ iken, ameliyat sonrasında ESS ortalaması $5 \pm 3,8$ olarak saptandı. PAP grubunda ise tedavi öncesi ESS ortalaması $12,3 \pm 6,3$ iken, tedavi sonrasında ESS ortalaması $6 \pm 4,4$ olarak saptandı. Her iki grupta da ESS'deki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)(Tablo 4.4).

Gruplardan bağımsız olarak bakıldığında, cerrahi veya PAP tedavisinin horlama VAS değerlerinde anlamlı olarak azalma sağladığı izlendi ($p<0,001$).

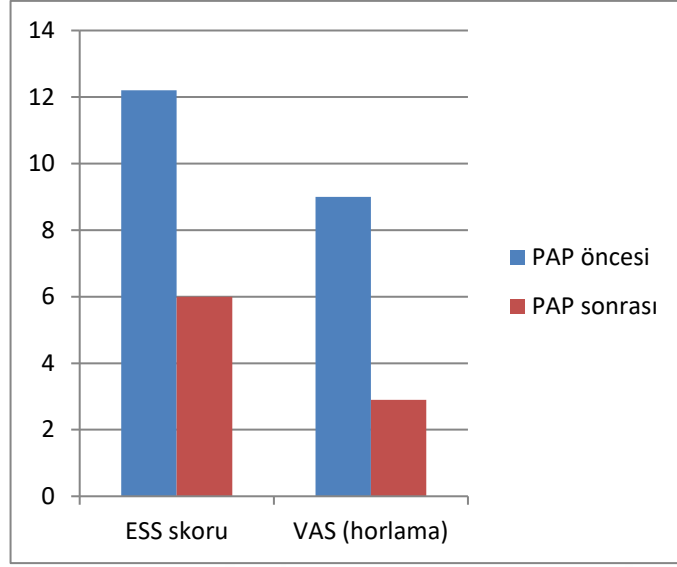
Ameliyat öncesi horlama VAS ortalaması $8,9 \pm 1,5$ iken, ameliyat sonrasında horlama VAS ortalaması $2,3 \pm 1,6$ olarak saptandı. Ameliyat sonrası bu değişim istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). PAP grubunda ise tedavi öncesi horlama VAS ortalaması $9 \pm 1,6$ iken, tedavi sonrasında horlama VAS ortalaması $2,9 \pm 1,6$ olarak saptandı. PAP grubunda da VAS değerindeki düzelme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Her iki grupta AHI, ESS ve VAS değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.

	Cerrahi grubu (n=29)			PAP grubu (n=30)		
	Tedavi öncesi ort $\pm$ ss	Tedavi sonrası ort $\pm$ ss	p	Tedavi öncesi ort $\pm$ ss	Tedavi sonrası ort $\pm$ ss	p
AHI	$30,1 \pm 20,5$	$13 \pm 12,4$	<0,001	$35 \pm 13,6$	$4,1 \pm 3,2$	<0,001
ESS	$10,9 \pm 5,7$	$5 \pm 3,8$	<0,001	$12,3 \pm 6,3$	$6 \pm 4,4$	<0,001
VAS	$8,9 \pm 1,5$	$2,3 \pm 1,6$	<0,001	$9 \pm 1,6$	$2,9 \pm 1,6$	<0,001



Şekil 4.6: Cerrahi tedavi öncesi ve sonrasında ESS ve VAS ortalama değerlerindeki değişim.



Şekil 4.7: PAP tedavisi öncesi ve sonrasında ESS ve VAS ortalama değerlerindeki değişim.

4.3 Polisomnografik değerlendirme

Her iki grup için tedavi öncesi ve sonrasında uyku evreleri (N1, N2, N3, REM), minimum oksijen satürasyonu (minO_2), ortalama oksijen satürasyonu (meanO_2), satürasyonun %90'ın altında olduğu uyku yüzdesi ($\text{satO}_2 < 90$) ve oksijen desatürasyon indeksi (ODİ) incelendi.

Cerrahi tedavi ile PAP tedavisi öncesi ve sonrasında hastaların N1, N2, N3, REM evreleri, minO_2 , meanO_2 , $\text{satO}_2 < 90$ ve ODİ değişimleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Cerrahi ve PAP tedavisinin minO_2 değerlerinde anlamlı olarak iyileşme (artma) sağladığı ($p=0,013$, $p=0,031$), cerrahi tedavinin ODİ düzeylerini azalttığı ($p=0,029$) ve PAP tedavisinin de $\text{satO}_2 < 90$ düzeylerini azalttığı izlendi ($p < 0,001$).

Uyku evrelerine bakıldığında, cerrahi tedavi sonrasında N2 ve N3 dönem uykusunun anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,001$, $p < 0,001$).

PAP tedavisi uygulanan hastalarda ise N3 dönem uykusundaki azalma istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,016$).

N1 dönem ve REM dönem uykularında ise her iki grupta da tedavi ile anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.5: Her iki grupta uyku evreleri (N1, N2, N3, REM), minimum oksijen satürasyonu (minO₂), ortalama oksijen satürasyonu (meanO₂), satürasyonun %90'ın altında olduğu uyku yüzdesi (satO₂<90) ve oksijen desatürasyon indeksi (ODi) değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.

	Cerrahi grubu (n=29)			PAP grubu (n=30)		
	Tedavi öncesi ort ± ss (n)	Tedavi sonrası ort ± ss (n)	P	Tedavi öncesi ort ± ss (n)	Tedavi sonrası ort ± ss (n)	p
N1	6,9 ± 6,2 (27)	8,9 ± 6,5 (26)	0,131	15,7 ± 13,9 (30)	18,7 ± 14,7 (24)	0,627
N2	63,7 ± 14,1 (27)	55,3 ± 10,4 (26)	0,001	53,4 ± 12,7 (30)	50,1 ± 9,9 (24)	0,848
N3	16,5 ± 11 (27)	17,8 ± 9,7 (26)	<0,001	15,9 ± 8,8 (30)	15 ± 7,5 (24)	0,016
REM	12,9 ± 7,3 (27)	16,8 ± 4,5 (26)	0,789	14,9 ± 7,1 (30)	16,4 ± 5,5 (24)	0,192
MeanO ₂	92,3 ± 2,3 (22)	93,7 ± 1,7 (22)	0,524	92,8 ± 1,5 (28)	92,3 ± 4,5 (23)	0,34
MinO ₂	80,5 ± 6,5 (24)	85,5 ± 3,7 (22)	0,013	79,7 ± 5,4 (27)	83,8 ± 5,4 (23)	0,031
SatO ₂ <90	10,8 ± 13,8 (21) 6,4 (0,4-61,1)*	2,7 ± 3,4 (21) 1,8 (0-11,5)*	0,088	15,2 ± 20,8 (27) 7,8 (0,1-80,2)*	11,9 ± 19,2 (23) 3 (0-65,2)*	<0,001
ODi	31,9 ± 26,4 (22)	11,4 ± 12,8 (22) 6,3 (0,4-45,1)*	0,029	22,9 ± 12,8 (27)	9,7 ± 9,5 (27)	0,416

*median (min-max) olarak verilmiştir

4.4 İnflamatuar belirteçlerin değerlendirilmesi

Kalibrasyon, absorbands ve konsantrasyon hesapları sonrasında değeri "0"ın altında saptanan 22 tedavi öncesi ve 17 tedavi sonrası İL1-β değeri (6 hasta için ortak), istatistiksel hesaplamanın dışında bırakılmıştır.

Tüm hastalara bakıldığında, tedavi sonrasında düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değişen tek belirteç, cerrahi uygulanan hastalarda düzeyleri azalan İFN-γ idi. Cerrahi tedavi sonrası inflammatuar bir sitokin olan İFN-γ düzeylerinin

anlamli olarak düştüğü izlendi ($p=0,043$). PAP tedavisi sonrasında ise bu sitokinin düzeylerinde anlamli bir farklılık izlenmedi.

Diğer inflamatuvar belirteç düzeylerinde ise cerrahi veya PAP tedavisi ile anlamli bir değişiklik izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Gruplarda inflamatuvar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.

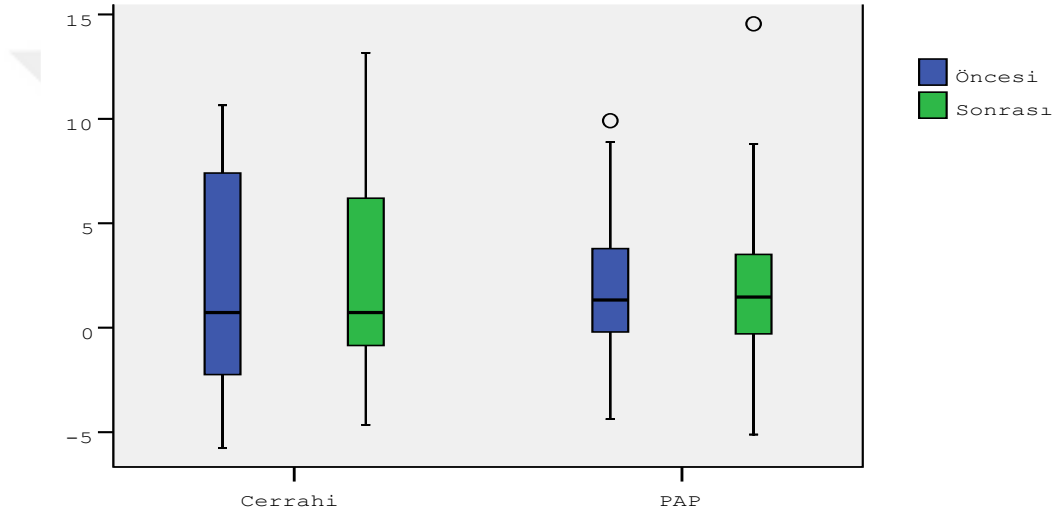
	Cerrahi grubu (n=29)			PAP grubu (n=30)		
	Tedavi öncesi ort $\pm$ ss (n)	Tedavi sonrası ort $\pm$ ss (n)	P	Tedavi öncesi ort $\pm$ ss (n)	Tedavi sonrası ort $\pm$ ss (n)	P
İL-1 β (pg/ml)	24,5 $\pm$ 45,6 (16) 7 (0,36-173)*	5,7 $\pm$ 5,2 (20)	0,267	4,2 $\pm$ 4,2 (21)	6,4 $\pm$ 10,7 (22) 3 (0,08-42,4)*	0,350
İL-2 (pg/ml)	22,3 $\pm$ 32,4 (29) 12,2 (0-153)*	17,6 $\pm$ 22,7 (29) 9,7 (0,58-110,9)*	0,504	22,9 $\pm$ 23,7 (30) 15,6 (0-90,2)*	13,9 $\pm$ 9,9 (28)	0,112
İL-4 (pg/ml)	1,77 $\pm$ 2 (29) 1,08 (0,37-9,1)*	2,38 $\pm$ 2,89 (28) 1,71 (0,49-16,08)*	0,178	1,59 $\pm$ 0,86 (30)	1,55 $\pm$ 0,98 (28)	0,767
İL-10 (pg/ml)	15,9 $\pm$ 35,1 (29) 3,8 (2,9-146,28)*	12,8 $\pm$ 23,6 (29) 3,4 (2,9-117,4)*	0,582	11,2 $\pm$ 24,1 (30) 2,99 (2,9-115,1)*	13,7 $\pm$ 28,7 (30) 2,94 (2,9-128,2)*	0,387
TNF- α (pg/ml)	180,3 $\pm$ 430,9 (29) 14,3 (6,7-1901,9)*	62,7 $\pm$ 187,6 (29) 14 (5,7-1000,7)*	0,155	24,3 $\pm$ 27,9 (30) 12,5 (6,9-128,4)*	19,1 $\pm$ 14,5 (30)	0,366
İFN- γ (IU/ml)	0,49 $\pm$ 0,24 (29)	0,38 $\pm$ 0,09 (28)	0,043	0,41 $\pm$ 0,11 (28)	0,38 $\pm$ 0,1 (29)	0,448
hsCRP (ng/ml)	83766,5 $\pm$ 71569,4 (29)	76374,9 $\pm$ 90432,7 (29) 41577 (1774,5- 331974,7)*	0,754	64919,8 $\pm$ 54933,2 (30)	88863,1 $\pm$ 60045,2 (30)	0,116

*median (min-max) olarak verilmiştir

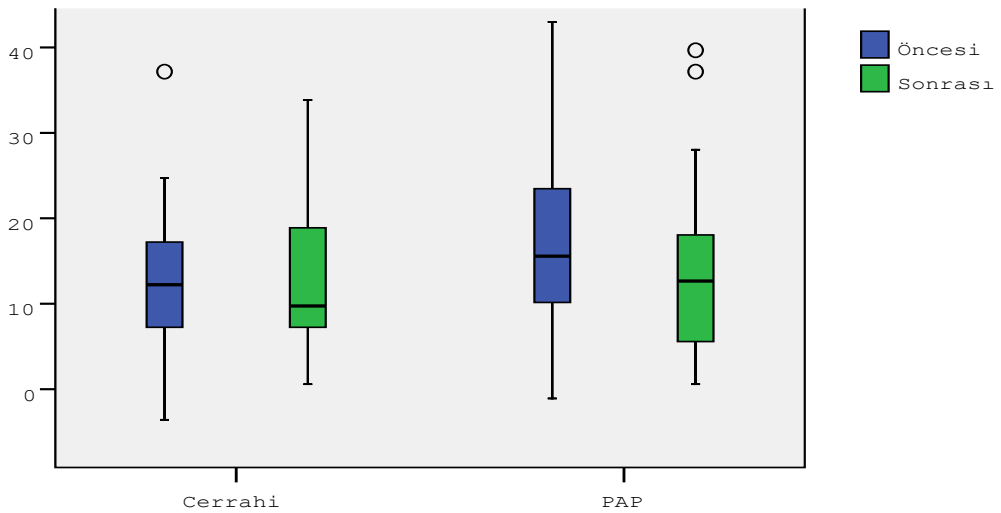
PAP tedavisi sonrasında inflammatuar bir sitokin olan İL-2 düzeylerinde gözle görülür bir azalma olsa da, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,112$).

Antiinflammatuar özellikleri ön planda olan İL-4 düzeylerinde, cerrahi uygulanan hastalarda kayda değer bir artış vardı; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,178$).

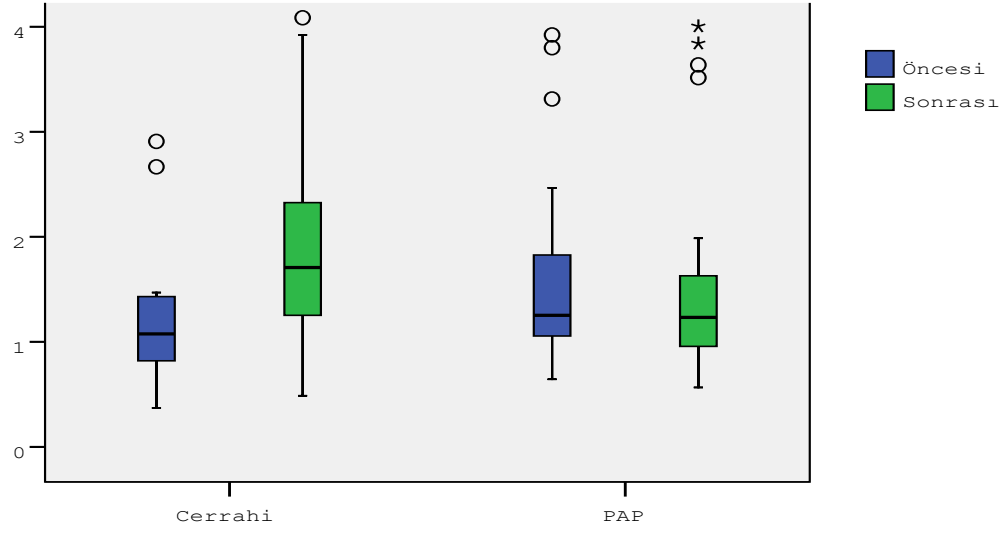
Proinflammatuar bir sitokin olan TNF- α , cerrahi uygulanan hastalarda düşme gösterdi, ancak bu düşme de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,155$). Şekil 4.8-14'te inflammatuar belirteçlerin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri gösterilmiştir.



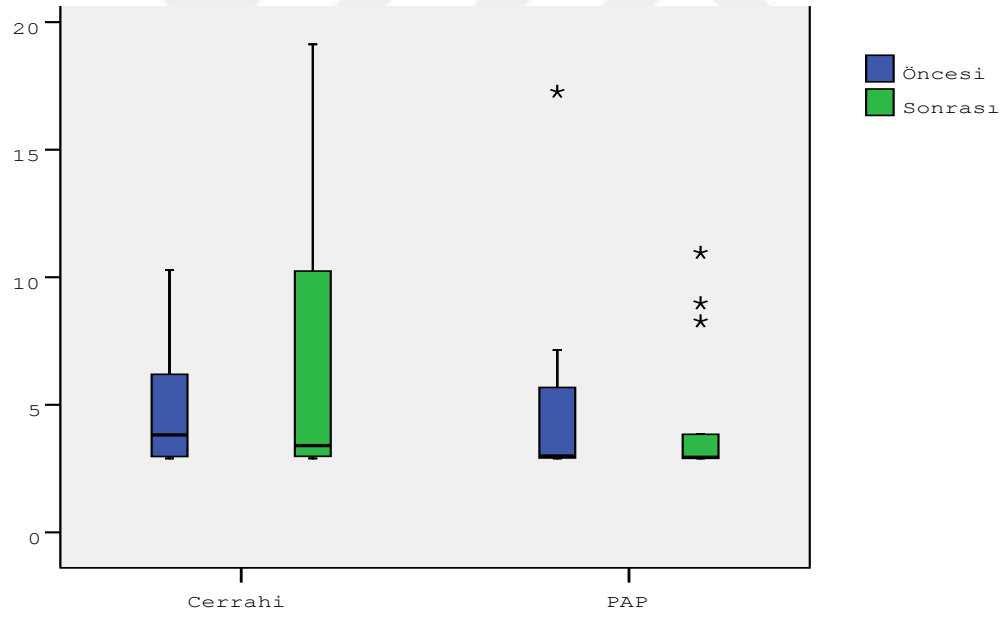
Şekil 4.8: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-1β düzeyleri.



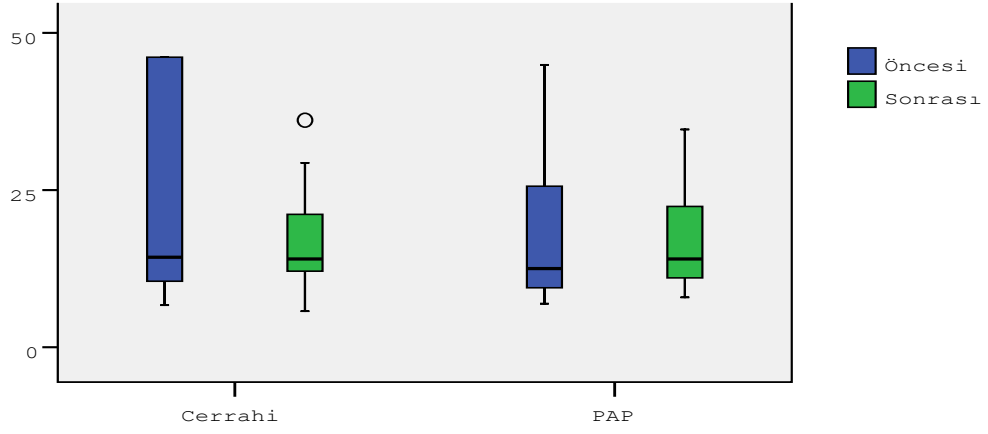
Şekil 4.9: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-2 düzeyleri.



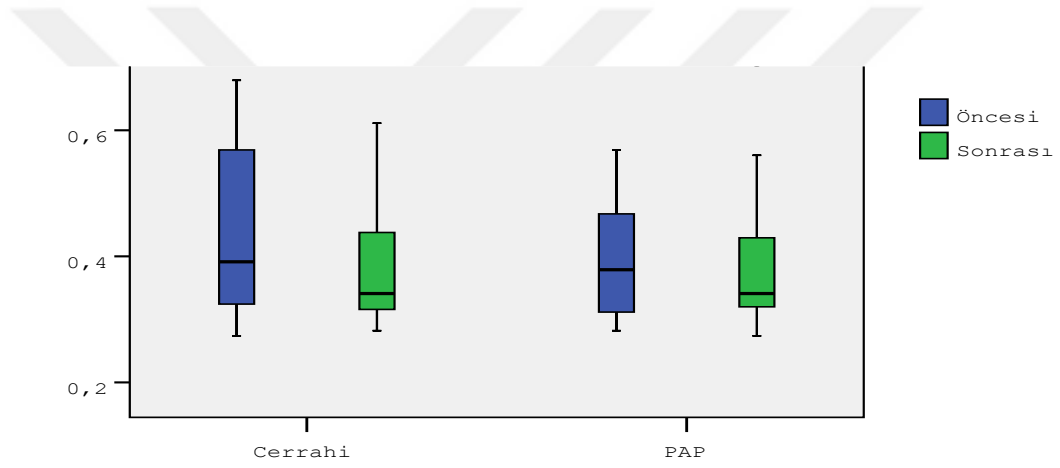
Şekil 4.10: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-4 düzeyleri.



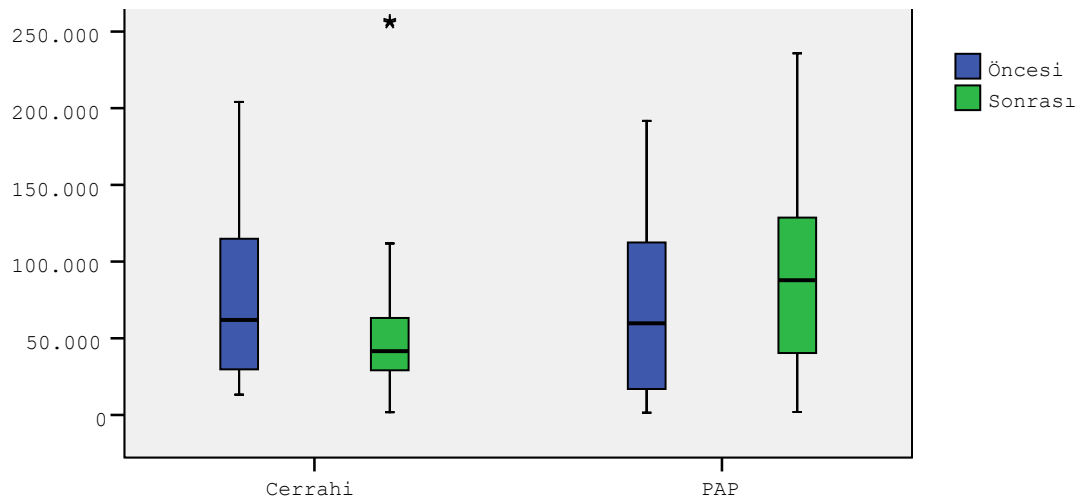
Şekil 4.11: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İL-10 düzeyleri.



Şekil 4.12: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası TNF- α düzeyleri.



Şekil 4.13: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası İFN- γ düzeyleri.



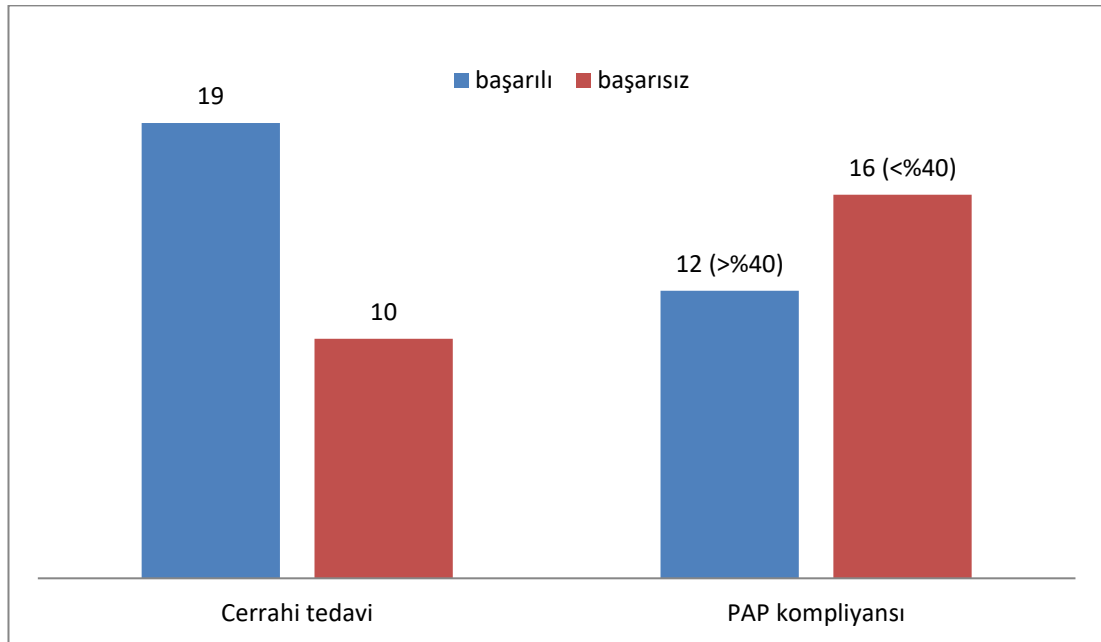
Şekil 4.14: Cerrahi ve PAP gruplarında tedavisi öncesi ve sonrası hsCRP düzeyleri.

hsCRP düzeyleri VKİ'ne göre AHI'den bağımsız olarak değerlendirildiğinde, cerrahi grupta VKİ 30'un altında olan hastalarda ameliyat sonrası hsCRP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ($p=0,030$), VKİ 30'un üstünde olan hastalarda ve PAP grubunda ise anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi.

TNF- α düzeyleri VKİ'ne göre AHI'den bağımsız olarak değerlendirildiğinde, PAP grubunda VKİ 30'un üstünde olan hastalarda TNF- α değişiminin, VKİ 30'un altında olan olgulara göre anlamlı olarak düştüğü izlendi ($p=0,014$). Yine PAP grubunda tedavi öncesi TNF- α düzeyleri, VKİ 30'un üstünde olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,023$).

4.5 Gruplar içinde tedavi başarısına göre olguların karşılaştırılması

Cerrahi grupta hastalar cerrahi başarı durumlarına göre, PAP tedavisi grubundaki hastalar da kompliance durumlarına göre "başarılı" ve "başarısız" olarak 2'ye ayrılmıştır (Tablo 4.7). PAP tedavisi kompliance ortalaması %40,9 olduğundan, %40'ın üstü değerler başarılı compliance, %40'ın altı değerler ise başarısız compliance olarak ele alınmıştır (Şekil 4.22). PAP grubundaki 2 hastanın teknik nedenlerle compliance verilerine ulaşılamamıştır.



Şekil 4.15: Cerrahi tedavi grubunda başarı oranları ve PAP tedavisi grubunda compliance oranları.

Tablo 4.7: Cerrahi başarı sağlanan/sağlanamayan hastalarla, PAP kompliance başarılı olan/olmayan hastalarda parametrelerinin değişimi ve bu değişimlerin karşılaştırılması.

Tedavi öncesi ve sonrası değişimler	Cerrahi grup			PAP grubu		
	Başarılı cerrahi (n=19)	Başarısız cerrahi (n=10)	Aradaki fark (p)	Başarılı PAP compliance (n=12)	Başarısız PAP compliance (n=16)	Aradaki fark (p)
AHI değişimi	<0,001	0,327	0,058	<0,001	<0,001	0,399
ESS değişimi	<0,001	0,002	0,499	<0,001	<0,001	0,537
VAS değişimi	<0,001	<0,001	0,183	<0,001	<0,001	0,333
MeanO ₂ değişimi	0,038	0,356	0,800	0,573	0,162	0,349
SatO ₂ <90 değişimi	0,131	0,111	0,837	0,014	0,426	0,459
ODI değişimi	0,003	0,215	0,454	0,020	0,010	0,518
MinO ₂ değişimi	0,012	0,103	0,213	0,006	0,045	0,806
TNF-α değişimi	0,137	0,377	0,239	0,321	0,745	0,668
İL-1β değişimi	0,156	0,202	0,222	0,335	0,676	0,698
İL-2 değişimi	0,510	0,934	0,662	0,554	0,063	0,083
İL-4 değişimi	0,311	0,369	0,911	0,080	0,264	0,045
İL-10 değişimi	0,697	0,360	0,218	0,396	0,176	0,387
İFN-γ değişimi	0,113	0,241	0,950	0,468	0,868	0,460
hsCRP değişimi	0,923	0,690	0,798	0,705	0,098	0,484

Cerrahi başarı sağlanan olgularda, AHI, VAS, ESS, meanO₂, minO₂ ve ODI değerlerinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir (p<0,05).

Cerrahi başarı sağlanamayan olgularda ise sadece VAS ve ESS değerlerinde anlamlı iyileşme izlenmiştir ($p<0,05$).

PAP kompiyansı yüksek olan hastalarda AHİ, VAS, ESS, $\text{SatO}_2<90$, minO_2 ve ODİ değerlerinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir ($p<0,05$).

PAP kompiyansı düşük olan hastalarda ise AHİ, VAS, ESS, minO_2 ve ODİ değerlerinde anlamlı iyileşmeler izlenmiştir ($p<0,05$).

Cerrahi grupta başarılı olgularla başarısız olgular arasında inflamatuvar belirteçler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

PAP grubunda kompiyansı yüksek olan hastalarda, antiinflamatuvar özellikleri bulunan İL-4'ün düzeylerindeki değişimin, kompiyansı düşük hastalara göre anlamlı bir fark yarattığı ve PAP kompiyansının yüksek olmasının tedavi sonrası İL-4 düzeylerini daha fazla arttırdığı saptanmıştır ($p=0,045$).

4.6 Cerrahi ve PAP tedavilerin karşılaştırılması

Cerrahi ve PAP grupları yaş ortalamaları sırasıyla $39 \pm 9,5$ ve $46,4 \pm 9,7$ idi ve bu farklılık istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0,005$).

VKİ, tedavi öncesi AHİ, tedavi sonrası AHİ, tedavi sonrası değerlendirme zamanları, tedavi öncesi ESS skoru, tedavi sonrası ESS skoru, tedavi öncesi VAS değerleri, tedavi sonrası VAS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p\geq 0,05$).

Tedavi sonrası uykuda oksijen satürasyonunun 90'nın altında geçirildiği zaman dilimlerine bakıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı. Cerrahi grupta tedavi sonrası $\text{satO}_2<90$ düzeylerinin, PAP grubuna göre daha düşük olduğu izlendi ($p=0,033$). Ancak tedavinin $\text{satO}_2<90$ düzeylerini ne derecede düşürdüğü incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,993$). Cerrahi veya PAP tedavisinin tedavi öncesi minO_2 , ODİ, meanO_2 ve $\text{satO}_2<90$ değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p\geq 0,05$). Tedavi sonrası minO_2 , ODİ ve meanO_2 değerlerinde de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p\geq 0,05$). Tedavi ile bu parametrelerin ne kadar değiştiği incelendiğinde de, gruplar arasında anlamlı bir fark (farkların farkı) bulunmadı ($p>0,05$).

Uyku evrelerine bakıldığında gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası N1 dönem uykusunda anlamlı farklılık bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası N1 dönem uykusu, cerrahi gruptaki hastalarda PAP grubundan daha kısaydı ($p=0,003$, $p=0,005$). Tedavi öncesi N2 dönem uykusu ise, cerrahi gruptaki hastalarda PAP grubuna göre anlamlı olarak daha uzundu ($p=0,005$). Diğer uyku evreleri ve REM dönemi açısından, bu parametrelerin gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılmalarında ve tedaviyle ne derecede değiştiğini değerlendirmede anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Bakılan 7 inflamatuvar sitokin tedavi öncesi değerleri, iki grup arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadı ($p>0,05$). Bu sitokinlerin tedavi sonrası değerleri de, iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi ($p\geq 0,05$).

Gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde ise, tedavi sonrasında düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değişen tek belirteç, cerrahi uygulanan hastalarda düzeyleri azalan İFN- γ olarak tespit edildi. Cerrahi tedavi sonrası inflamatuvar bir sitokin olan İFN- γ düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü izlendi ($p=0,043$).

Gruplar kendi içinde tedavi başarısına göre değerlendirildiğinde ise, yüksek kompliance PAP kullanan hastalarda İL-4 düzeylerinin tedavi sonrası artma yönündeki değişimi, compliance düşük hastalara göre anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0,045$).

Bakılan tüm parametrelerin (klinik, polisomnografik ve inflamatuvar) tedavi öncesi ve sonrası değişimleri (farkları) incelendiğinde, iki grup arasında AHI değişimlerinin farkı haricinde ($p=0,002$), istatistiksel olarak anlamlı bir fark (farkların farkı) olmadığı izlendi ($p\geq 0,05$).

4.7 Korelasyonlar

Tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin, birbiriyle artışı veya azalışına yönelik olarak her grup için yaklaşık 2500 korelasyon hesaplanmıştır. Sadece önem arzeden ve istatistiksel olarak anlamlı olan korelasyonlara değinilecektir.

Spearman's rho korelasyon analizine göre korelasyon katsayısı (r), +1 ile -1 arasında değişmektedir (“+” ve “-” korelasyonun yönünü, yanında yer alan sayı ise korelasyonun gücünü göstermektedir). Buna göre;

- 0,00-0,25 : zayıf ilişki
0,25-0,70 : orta derecede ilişki
>0,70 : güçlü ilişki

olarak tanımlanmıştır (Tablo 4.8, Tablo 4.9).

Korelasyonlar hesaplanırken tedavi öncesi ve sonrası birimlerin ne kadar değiştiği aradaki fark bulunarak, inflamatuvar/antiinflamatuvar dengeyi ifade eden parametrelerin birbirine oranı ise bölüm formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.8: Cerrahi grupta tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin birbirleriyle, değişimlerin değişimlerle korelasyonları (pre=tedavi öncesi, post=tedavi sonrası).

Değişken-1	Değişken-2	Yönü	r değeri	p değeri
Pre AHİ	Pre satO ₂ <90	+	0,551	0,01
Pre AHİ	Post satO ₂ <90	+	0,682	0,001
Pre AHİ	Pre ODİ	+	0,890	<0,001
Pre AHİ	Post ODİ	+	0,691	0,001
Pre AHİ	Pre minO ₂	-	0,445	0,029
Pre AHİ	Post hsCRP	+	0,465	0,011
Post AHİ	Post meanO ₂	-	0,570	0,006
Post AHİ	Post satO ₂ <90	+	0,630	0,002
Post AHİ	Pre ODİ	+	0,634	0,002
Post AHİ	Post ODİ	+	0,826	<0,001
Post AHİ	Post meanO ₂	-	0,558	0,007
Pre ESS	Post hsCRP	+	0,564	0,001
Post ESS	Post VAS	+	0,415	0,025
Post ESS	Post hsCRP	+	0,607	<0,001
Pre VAS	Pre İL-10	-	0,386	0,039
Post VAS	Post ESS	+	0,415	0,025
Pre satO ₂ <90	Pre minO ₂	-	0,633	0,002
Pre satO ₂ <90	Pre İL-4	-	0,505	0,020
Pre satO ₂ <90	Post hsCRP	+	0,488	0,025
Post satO ₂ <90	Post AHİ	+	0,630	0,002
Pre minO ₂	Pre İL-4	+	0,473	0,020
Pre TNF-α	Pre İL-2	+	0,388	0,038
Pre İL-10	Pre İL-4	+	0,539	0,003
Post TNF-α	Post İL-1β	+	0,511	0,021
AHİ değişimi	VAS değişimi	+	0,374	0,046
AHİ değişimi	satO ₂ <90 değişimi	+	0,476	0,046
AHİ değişimi	ODİ değişimi	+	0,865	<0,001

satO ₂ <90 değişimi	ODİ değişimi	+	0,606	0,008
satO ₂ <90 değişimi	minO ₂ değişimi	-	0,583	0,014
TNF-α değişimi	İL-1β değişimi	+	0,398	0,032
Yaş	AHİ değişimi	-	0,427	0,021
meanO ₂ değişimi	Post İFN-γ/İL-4 oranı	-	0,473	0,047
Pre İFN-γ/İL-10	meanO ₂ değişimi	-	0,521	0,022
İL-10 değişimi	Post İL-2/İL-4 oranı	-	0,431	0,034
Yaş	Post İL-2/İL-10 oranı	+	0,466	0,011
Pre TNF-α/İL-10 oranı	Pre İL-2/İL-10 oranı	+	0,436	0,018
Post TNF-α/İL-10 oranı	Post İL-2/İL-10 oranı	+	0,418	0,024
Pre İFN-γ/İL-4 oranı	Pre İFN-γ/İL-10 oranı	+	0,562	0,002
Post TNF-α/İL-4 oranı	Post TNF-α/İL-10 oranı	+	0,553	0,002
Pre İFN-γ/İL-10 oranı	Pre İL-2/İL-10 oranı	+	0,468	0,010
Post İFN-γ/İL-10 oranı	Post İL-2/İL-10 oranı	+	0,498	0,008
Pre İL-2/İL-4 oranı	Pre İL-2/İL-10 oranı	+	0,531	0,003
Post İL-2/İL-4 oranı	Post İL-2/İL-10 oranı	+	0,406	0,032

Tablo 4.9: PAP grubunda tedavi öncesi ve sonrası parametrelerin birbirleriyle, değişimlerin değişimlerle korelasyonları (pre=tedavi öncesi, post=tedavi sonrası).

Değişken-1	Değişken-2	Yönü	r değeri	p değeri
Yaş	İFN-γ değişimi	+	0,411	0,030
VKİ	Pre AHİ	+	0,371	0,043
VKİ	TNF-α değişimi	+	0,367	0,046
Pre AHİ	Pre ODİ	+	0,539	0,004
Pre ESS	Pre VAS	+	0,446	0,013
Pre TNF-α	Pre İL-2	+	0,491	0,006
minO ₂ değişimi	meanO ₂ değişimi	+	0,596	0,003
ESS değişimi	hsCRP değişimi	+	0,364	0,048
satO ₂ <90 değişimi	meanO ₂ değişimi	-	0,609	0,003
satO ₂ <90 değişimi	minO ₂ değişimi	-	0,491	0,024
TNF-α değişimi	İFN-γ değişimi	+	0,498	0,007
İL-10 değişimi	Post AHİ	-	0,368	0,046
İFN-γ değişimi	Post TNF-α/İL-4 oranı	-	0,420	0,029
İFN-γ değişimi	Post TNF-α/İL-10 oranı	-	0,599	0,001
Pre TNF-α/İL-10 oranı	Pre İL-2/İL-10 oranı	+	0,592	0,001
Pre TNF-α/İL-10 oranı	Pre İL-2/İL-4 oranı	+	0,420	0,021
Pre TNF-α/İL-10 oranı	Pre İFN-γ/İL-10 oranı	+	0,469	0,012
Pre TNF-α/İL-10 oranı	Pre TNF-α/İL-4 oranı	+	0,617	<0,001
Post TNF-α/İL-10 oranı	Post TNF-α/İL-4 oranı	+	0,507	0,006
Post TNF-α/İL-4 oranı	Post İFN-γ /İL-4 oranı	+	0,515	0,005

Pre TNF- α /İL-4 oranı	Pre İL-2/İL-4 oranı	+	0,488	0,006
Post İL-2/İL-10 oranı	Post İFN- γ /İL-10 oranı	+	0,492	0,008
Pre İL-2/İL-4 oranı	Pre İL-2/İL-10 oranı	+	0,776	<0,001
Post İL-2/İL-10 oranı	Post İL-2/İL-4 oranı	+	574	0,001

4.8 İnflamatuar/antiinflamatuar denge

Tedavi öncesinde hastalardaki OSAS durumu ve tedavinin etkisiyle veya tedaviden bağımsız olarak, en son var olan OSAS durumu sırasındaki inflammatuar ve antiinflamatuar süreç araştırılırken, hastaların sitokin düzeylerinde ne gibi değişimler olduğu değerlendirildi. TNF α , İFN- γ ve İL-2, terazinin inflammatuar bacağında yer alırken, antiinflamatuar etkileri iyi bilinen İL-4 ve İL-10, bu sitokinlere zıt olarak terazinin karşı bacağında ele alındı (Daha önce bahsedildiği üzere, değeri “0”ın altında saptanan İL1- β değerleri oransal değişimi etkileyeceğinden istatistiksel hesaplamanın dışında bırakılmıştır.).

Buna göre tedavi öncesi ve sonrasında hastaların gruplar içinde ve gruplardan bağımsız olarak TNF α / İL-4, TNF α / İL-10, İFN- γ / İL-4, İFN- γ / İL-10, İL-2 / İL-4 ve İL-2 / İL-10 oranları incelendi. İL-4 ve İL-10’un beraber hareketi de ayrı olarak değerlendirildi (Tablo 4.10, 4.11, 4.12).

Tablo 4.10: Cerrahi grupta sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim	p değeri
TNF α / İL-4 oranı	56,16	17,05	azalma	0,130
TNF α / İL-10 oranı	33,04	6,11	azalma	0,129
İFN- γ / İL-4 oranı	0,53	0,27	azalma	0,014
İFN- γ / İL-10 oranı	0,11	0,09	azalma	0,098
İL-2 / İL-4 oranı	18,55	7,57	azalma	0,089
İL-2 / İL-10 oranı	3,66	3,65	azalma	0,996

Cerrahi tedavi sonrası, inflammatuar sitokinlerin antiinflamatuar sitokinlerle olan oransal değişiminde 6 oransal parametrenin tümünde azalma, yani dengenin

inflamatuvar süreçten antiinflamatuvar sürece kaydığı izlendi. Bu azalma oranları içinde istatistiksel olarak anlamlı olan tek değişim ise İFN- γ / İL-4 oranıydı ($p=0,014$).

PAP tedavisi sonrası ise, inflamatuvar sitokinlerin antiinflamatuvar sitokinlerle olan oransal değişiminde 6 parametrenin 4'ünde azalma, 2'sinde ise artma izlendi. Bu oranlar içinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.11: PAP grubunda sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim	p değeri
TNF α / İL-4 oranı	20,86	14,52	azalma	0,270
TNF α / İL-10 oranı	6,85	5,40	azalma	0,500
İFN- γ / İL-4 oranı	0,29	0,32	artma	0,312
İFN- γ / İL-10 oranı	0,1042	0,1047	artma	0,976
İL-2 / İL-4 oranı	14,85	10,83	azalma	0,161
İL-2 / İL-10 oranı	5,58	3,87	azalma	0,215

Gruplardan bağımsız olarak 59 hastadaki sitokin oranları incelendiğinde ise daha farklı bir sonuçla karşılaşıldı. Tüm sitokin dengelerinde inflamatuvar süreçten antiinflamatuvar sürece kayma izlendi. İstatistiksel olarak anlamlı olan değişim ise İL-2 / İL-4 oranındaki azalma idi ($p=0,032$). Dikkat çeken bir diğer oransal değişim ise, İFN- γ / İL-4 oranıydı, ancak istatistiksel anlamlılığa erişemedi ($p=0,051$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Gruplardan bağımsız olarak OSAS hastalarında sitokin dengelerinin tedaviyle değişimi.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Değişim	p değeri
TNF α / İL-4 oranı	38,51	15,78	azalma	0,084
TNF α / İL-10 oranı	19,72	5,75	azalma	0,110
İFN- γ / İL-4 oranı	0,41	0,30	azalma	0,051
İFN- γ / İL-10 oranı	0,11	0,10	azalma	0,238
İL-2 / İL-4 oranı	16,70	9,20	Azalma	0,032
İL-2 / İL-10 oranı	4,61	3,76	Azalma	0,387

5 TARTIŞMA

OSAS'ın inflamasyon ile ilişkisi, birbiriyle bağlantılı ancak bir o kadar karışık, hastalığın patofizyolojisinden direkt olarak etkilenen, kompakt kanıtlanmış bir bütün olarak ele alınamayan, ancak literatür çalışmalarıyla desteklenen, seri bağlantılar topluluğunun yansıması şeklinde belirtilebilir. Ulusal ve uluslararası düzeyde, hastalığın mı inflamasyonu yoksa zaten var olan inflamasyonun mu hastalığı tetiklediği sorusu halen tartışma konusudur. OSAS'lı hastalarda ÜSY'nda tariflenen lokal inflamasyonun yanında, süregelen hipoksi periyodlarının sistemik inflamasyona davetiye çıkardığı görüşü ise pek çok kesim tarafından daha çok kabul edilen görüştür. OSAS ve inflamasyonun, çok yüksek ihtimalle birbiriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir; ancak kesin mekanizma halen tam olarak ortaya konulamamıştır.

OSAS'da önemli morbidite sebebi olarak incelenen kardiyovasküler hastalık gelişiminde de sistemik inflamasyonun anahtar role sahip olduğunu destekleyen yayınlar mevcuttur (47, 95). OSAS'ın diğer hipoksi nedenlerinden farklı olarak fizyopatolojik ayırıcı özelliği olan intermittan hipoksi, hipoksi durumunda verilen adaptif cevabın gerçekleştirilememesine yol açar. Bu kez inflamatuvar yanıt devreye girer (95). TNF- α , İL-1 ve İL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşıma geçmesiyle OSAS'da glukoz metabolizması da etkilenecek hiperglisemi, insülin direnci gibi değişiklikler meydana gelir. *Metabolik sendrom*, veya *Sendrom-X*, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır (96). Metabolik sendromun OSAS ile birlikte olması ise *Sendrom-Z* olarak bilinmektedir (97, 98).

Görüldüğü üzere OSAS'da komorbiditelere uzanan süreçte sistemik inflamasyon ve bu inflamasyonun üyeleri olan mediatörlerin kilit rol oynadığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızın amacı, OSAS'da inflamatuvar yanıtın yarattığı etkilere karşılık, başarılı tedaviyle antiinflamatuvar bir vücut cevabının ne derecede var olabileceğini ortaya koymaktır. OSAS derecesi, cerrahi veya PAP tedavileriyle geri döndürülebildiğinde, bu inflamasyon da geri döndürülebilir mi yoksa kalıcı bir hadise midir? Bu soruyu başka bir deyişle ifade edecek olursak, OSAS'da uygulanan

tedaviyle inflamatuvar ve antiinflamatuvar dengenin ne şekilde değiştiğinin araştırılması, çalışmamızın temel hedefiydi. Burdan yola çıkarak İL-1 β , TNF- α , İFN- γ , İL-2, İL-4, İL-10 ve hs-CRP düzeyleri incelendi. Böylelikle proinflamatuvar sitokinlerin (İL-1 β , TNF- α) tetiklediği ve inflamatuvar özellik taşıyan İFN- γ ve İL-2 ile, diğer taraftan inflamasyonu baskılayan ve kontrol altına alınmasını sağlayan İL-4 ve İL-10'un tedaviyle değişimleri ele alındı.

Çalışmamızın cerrahi grubunda 26 erkek (%89,7) ve 3 kadın (%10,3), PAP grubunda ise 29 erkek (%96,7) ve 1 kadın (%3,3) hasta yer aldığından toplam 59 hastanın 55'i erkek (%93,2), 4'ü kadındır (%6,8). Hasta seçiminde cinsiyet özelliklerinden bağımsız olarak aranan kriterleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edildiğinden ve çalışmanın yapıldığı GATA Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı Polikliniği'ne büyük oranda erkek hastalar başvurduğundan, cinsiyet oranları çalışmamıza bu şekilde yansımıştır. Dolayısıyla bu çalışmadaki bulgular, %93,2'sini erkek popülasyonun oluşturduğu bir örneklemden elde edilmiştir. OSAS'lı hastalarda toplumda kadın erkek oranının 1/10 olduğu düşünüldüğünde (99, 100), çalışmamızdaki kadın oranı genel toplumdaki yüzdenin altında tespit edilmiştir. İnflamatuvar belirteçlerin referans değerleri açısından, erkek ve kadın cinsiyet için ortak değerler olarak kabul edilen aralık seçilmiştir (Tablo 3.1). Cinsiyetler arası karşılaştırma ise, aradaki olgu sayısı farkı nedeniyle istatistiksel anlamlılık söz konusu olmayacağından, dikkate alınmamıştır. Çalışmamızın gereç ve yöntem kısmında belirtildiği üzere, olguların öncesi-sonrası değişimleri ele alındığından, cinsiyet farklılıkları sonuçlarımız üzerinde etkili olmamıştır.

Çalışmamızda cerrahi ve PAP gruplarında yaş ortalamaları sırasıyla $39 \pm 9,5$ ve $46,4 \pm 9,7$ idi. Gruplar arasındaki yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005$). Bu durumun sebepleri olarak; yaşın ilerlemesiyle cerrahiden uzaklaşıp PAP tedavisine daha çok yönlendirildiği, erişkin genç hastalarda cerrahiye tolere edebilmenin daha kolay olduğu, PAP kullanımının daha genç yaşlardaki hastaları sosyal hayatları açısından daha fazla rahatsız ettiği ve bu nedenle cerrahiye daha sıcak baktıkları, yaşın ilerlemesiyle dinamik yaşamdan daha sedanter yaşama

geçilmesinin PAP kullanımını daha tolere edilebilir hale getirdiği gibi nedenler sayılabilir.

İnflamasyonun en önemli göstergelerinden biri olan CRP yüksekliğinin, kardiyovasküler hastalık riskini göstermede güçlü bir prediktör olduğu epidemiyolojik çalışmalarda ortaya konulmuştur (101). Farmakolojik olarak serum CRP seviyesinin düşürüldüğü bir çalışmada, kardiyovasküler riskin de azaldığı gösterilmiştir (102). Çalışmamızın cerrahi grubunda tedavi sonrası hsCRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşme mevcuttu ($p=0,754$). PAP grubunda ise tedavi sonrasında literatür bulgularından farklı olarak, hsCRP düzeylerinde anlamlı bir azalma izlenmedi.

OSAS ile CRP ilişkisini gösteren çelişkili çalışmalar olsa da, genel olarak CRP'nin arttığına dair bulgular ön plana çıkmaktadır. Üstelik bu artışın, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak gerçekleştiğini gösteren araştırmacılar olduğu gibi (91, 103), CRP artışında asıl predispozanın obezite olduğunu savunan yazarlar da mevcuttur (104). Olgularımız VKİ'ne göre AHI'den bağımsız olarak değerlendirildiğinde, cerrahi grupta VKİ 30'un altında olan hastalarda ameliyat sonrası hsCRP düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı ($p=0,030$), VKİ 30'un üstünde olan hastalarda ve PAP grubunda ise VKİ'ne göre anlamlı bir değişiklik olmadığı izlendi. Bu durum literatürde ortaya konulan CRP-obezite bağlantısını destekleyerek, VKİ'nin inflamasyonun tedavisi için önemli bir prediktif kriter olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu konuda yapılan çarpıcı bir çalışma, CRP düzeylerinin OSAS'ın şiddetiyle korele olmadığını, sadece obez-OSAS grubunda CRP düzeylerinin arttığını, obezitenin CRP ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir (105). Başka bir çalışmada ise apnesi olmayan obez kişilerde, apne hastalarına göre daha yüksek CRP seviyeleri saptanmıştır (106). Obezitenin tek başına proinflamatuvar süreçleri başlattığı bilirse de, kilo vermenin sonuçları ise tam olarak kesin değildir (97). OSAS'da sık tekrarlayan uyku bölünmeleri, gündüz aşırı uykululuk hali semptomlarına ve sempatik aktivitenin artmasına neden olur. Artmış sempatik aktivite, insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltmakta ve sonuç olarak kandaki glukoz düzeyini arttırmaktadır (107). Obezite ve insülin direnci olanlarda OSAS

insidansı daha yüksek olup, metabolik sendrom gelişimi için OSAS'ın da bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Abdominal obezitede, insüline dirençli yağ hücreleri içeren karın bölgesinde, sempatik aktiviteyle artmış olan adrenerjik uyarı lipolize yol açar ve sistemik dolaşıma geçen serbest yağ asitlerinin miktarı artar. Hipoksinin adiposit üzerindeki insülin sinyal mekanizmasını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (108). Deneylerde aralıklı hipoksiye maruz kalmanın dislipidemiye neden olduğu tespit edilmiştir. Bir çalışmada kısıtlanmış uykunun azalmış leptin düzeyi, artmış ghrelin düzeyi ve iştah artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (109). Dolayısıyla obezitenin mi OSAS'a, yoksa OSAS'ın mı obeziteye yol açtığı konusu tartışmaya açıktır. Obezite, egzersiz kapasitesini azalttığı için OSAS'ın daha ağır olmasına neden olurken OSAS nedeniyle egzersiz kapasitesinin azalması da obezitenin artmasına neden olabilir. Ancak obezite ve OSAS'ın birlikte bulunması halinde komplikasyonların da daha fazla görüldüğü bilinmektedir.

PAP grubundaki hastalarda tedavi ile ESS skorlarındaki değişim, hsCRP değişimi ile pozitif yönde ve orta derecede koreleydi ($p=0,048$). AHİ değerlerine yansımamış olsa da, bu orantılı değişiklik CRP düzeylerinin hastanın uyku bozukluk semptomları ile direkt olarak bağlantılı olabileceğinin bir göstergesi sayılabilir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, OSAS tedavisiyle CRP üzerinde meydana gelen değişikliklerin halen net olmadığını göstermektedir. Nitekim, gruplar içinde başarılı cerrahi tedavinin başarısız cerrahi tedaviye, kompliyansı yüksek PAP tedavisinin kompliyansı düşük PAP tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir ($p>0,05$). CRP değişikliği ile AHİ değişimi arasında da anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($p>0,05$).

TNF- α en çok çalışılmış proinflamatuvar sitokinler biridir. Obeziteden bağımsız olarak, TNF- α düzeylerinin AHİ derecesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNF- α ile ilgili yapılan çalışmaların bazılarında, bu markerın OSAS'lı hastalarda yükseldiği, seviyesinin de OSAS'ın derecesi ve nokturnal hipoksemi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (110, 111). Çalışmamızda tedavi sonrası TNF- α düzeylerinde, her iki grupta da istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir azalma mevcuttu (cerrahi grupta $p=0,155$, PAP grubunda $p=0,366$). AHİ değişimi ile TNF- α değişimi arasında anlamlı

bir korelasyon izlenmedi ($p>0,05$). Uvulopalatofarengoplasti ile plazma TNF- α düzeylerinin düştüğünü, CPAP tedavisi ile de inflamatuvar mediatörlerin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (58, 91, 112). Bu görüşü destekleyecek bir çalışmada, TNF- α antagonisti tedavisi ile gündüz aşırı uyku hali gerilediği gösterilmiş, ancak orta ve ağır düzeydeki hastalar için anlamlı başarı kaydedilememiştir (113).

TNF- α düzeyleri VKİ'ne göre AHI'den bağımsız olarak değerlendirildiğinde, PAP grubunda VKİ 30'un üstünde olan hastalarda TNF- α değişiminin, VKİ 30'un altında olan olgulara göre anlamlı olarak düştüğü izlendi ($p=0,014$). Korelasyon analizine göre, yine PAP grubunda VKİ ne kadar artarsa, TNF- α 'da azalma şeklindeki değişiminin de o denli anlamlı olduğu saptanmıştır ($p=0,046$). Bu durum adipoz dokularda fazlaca rezervi bulunan TNF- α 'nın VKİ değişimiyle tedaviye daha duyarlı olduğunu ortaya koymakta, ancak tedavi öncesi VKİ yüksek olanlarda halihazırda daha yüksek TNF- α düzeyleri olduğu gerçeğini dışlamamaktadır ($p=0,023$).

TNF- α , hipoksiye hücrel yanıt ve NF- κ B'nin aktivasyonu sonrasında transkripsiyonu hemen başlayan ve apne ile birlikte düzeylerinde hızlı değişiklik gösteren, OSAS'ın en duyarlı olan sitokinlerinden biri olarak bilinmektedir (59, 95). Alberti ve arkadaşlarının çalışmasında, TNF- α 'nın henüz uykunun başlangıcında hipoksi ve desatürasyona cevap olarak hızlı ve en erken salınan sitokin olduğu gösterilmiştir (59). Öyle ki, proinflamatuvar sitokinlerden biri olan ve NF- κ B'nin uyardığı gen transkripsiyonunun ilk halkası olan TNF- α 'nın bu hızlı değişkenliği, inflamasyona yol açan herhangi bir nedenden veya etyolojik sebepten etkilenebilir. OSAS gibi kronik bir hastalığın göstergesi olarak, kısa süreli değişkenlik gösteren inflamatuvar mediatörlerden çok, uzun süreli intermittan hipoksi sonrası adaptif immünolojik yanıtın da devreye girmesiyle İL-2 ve İFN- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan inflamatuvar sürecin, hastalığın şiddetini göstermede daha anlamlı olabileceği düşünülebilir.

İL-1 β 'yı inceleyecek olursak, hipoksi zemininde İL-1 β 'in makrofajlardan yapımı uyarıldığı bilinmektedir (64). İL-1 β ; TNF- α ve İL-6 ile birlikte proinflamatuvar özellikleri olan sitokinler grubundadır. Çalışmamızda İL-1 β düzeylerinin, tedavi öncesi ve sonrasında gruplar içindeki değişimi, gruplar arasındaki değişimi, başarılı

cerrahi/başarısız cerrahi veya yüksek kompiyanslı/düşük kompiyanslı PAP hastaları arasındaki değişiminde, istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Cerrahi grupta tedavi sonrası İL1- β düzeylerinde anlamlı olmayan bir azalma izlenmektedir. Konsantrasyon hesapları sonrasında referans değeri “0”ın altında saptanan 22 tedavi öncesi ve 17 tedavi sonrası İL1- β değeri istatistiksel hesaplamanın dışında bırakıldığından, tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmanın yapılabileceği hasta sayısının 37’ye düşmüş olduğu akılda tutulmalıdır. İL-1 β düzeyleri mevcut kısıtlılık durumu ile değerlendirildiğinde, tedavi ile düzeylerinde gerçekleşen değişimlerle, AHI değişimi arasında anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir ($p>0,05$).

İL-2; doğal katil hücre ve lenfositler için gelişim faktörüdür. İnflamatuar özelliğini, diğer sitokinlerin sentezini uyarma ve B lenfositlerden antikor salınımını arttırma yoluyla gösterir. Aynı zamanda, antijenle etkileşim sonrasında T hücrelerinin çoğalmasından sorumludur (114). Literatürde erişkin OSAS’lı hastalarda İL-2 düzeylerini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcut iken, tedavi sonrası değişimi ortaya koyan çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmalar daha çok çocuk hastalarda yapılmıştır. OSAS’lı hastalarda uykuda sistolik kan basıncı değişikliği ile inflammatuar belirteçlerin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada, sistolik kan basıncı düşmeyen uyku apneli hastalarda İL-2 düzeylerinin de yüksek kaldığı gösterilmiştir (115). Bu sonuca dayanarak, OSAS’da kardiyovasküler komplikasyon gelişiminde İL-2 düzeylerinin anlamlı olabileceği yorumu yapılmıştır.

Bizim çalışmamızda, İL-2 düzeyleri hem cerrahi tedavi hem de PAP tedavisi sonrası azalma gösterdi, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dikkat çeken bir diğer nokta ise, kompiyansı yüksek olan hastalarda, düşük kompiyanslı hastalara göre daha fazla düşmenin gözlemlenmesi idi. Yine de PAP kompiyansının başarısı, İL-2’deki azalmayı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde göstermeye yeterli değildi ($p=0,083$).

Korelasyonlara bakıldığında ise, inflamasyon sürecini başlatan TNF- α ile adaptif inflammatuar cevabın göstergelerinden biri olan İL-2’nin, tedavi öncesinde her

iki grupta da birbirleriyle orta derecede pozitif korelasyon göstermesi anlamlı olarak saptandı ($p<0,05$).

Cerrahi grupta TNF- α 'nın, İL1- β değişimi ve tedavi öncesi İL-2 düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği izlendi ($p<0,05$). Proinflamatuvar ve inflamatuvar özellikte olan bu sitokinlerin inflamasyon sürecinde birlikte hareketi anlaşılabilir bir durum olarak görülmektedir. PAP grubunda TNF- α 'nın tedavi öncesi sonrası değişimi ile İFN- γ 'nın tedavi öncesi sonrası değişimleri de inflamasyonun adaptif yanıtını açıklayacak şekilde pozitif korelasyon göstermekteydi ($p=0,007$).

Cerrahi grupta tedavi öncesi ve sonrası İL1- β değişimi ile TNF- α değişiminin orta derecede pozitif korelasyonla birbiriyle bağlantılı olması ($p=0,021$), proinflamatuvar özellikteki sitokinlerin birlikte değişim gösterebileceğini destekler niteliktedir.

İL-4 ve İL-10 antiinflamatuvar özellikli sitokinlerdir (48). OSAS'lı hastalarda inflamatuvar belirteçleri değerlendiren bir çalışmada, İL-10'un OSAS hastalığını tanıma ve takipte, diğer sitokine göre daha anlamlı bir biyomarker olduğu belirtilmektedir (116).

İL-10 ve OSAS ilişkisini araştıran çalışmalarda açıklanamayan sorular gündemdedir. Tartışmanın odak noktası ise şu iki soruya dayanmaktadır; OSAS'da artmış inflamasyonun nedeni proinflamatuvar sitokinlerin artışı mı, yoksa İL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin yapımının azalması mıdır? Antiinflamatuvar özelliği olan bir sitokin, inflamatuvar bir hadisenin ağırlaşması karşısında (OSAS derecesinin artması gibi) daha da cevapsız kalması incelenmektedir. OSAS'da inflamatuvar ve antiinflamatuvar yanıtın, başka bir deyişle dengenin, ne derecede değiştiği konusu ile ilgili en son yapılan çalışmada, Jiang ve arkadaşları TNF- α / İL-10 oranını incelemişlerdir (78). Buna göre, OSAS'ın ağırlığı arttıkça TNF- α / İL-10 oranının da buna paralel olarak arttığını, yani TNF- α düzeylerinin artarken, İL-10 düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Yine bu çalışmada, bir aylık CPAP tedavisi sonrasında TNF- α düzeylerinde düşme gözlenirken, İL-10 seviyelerinde değişim gerçekleşmemiştir. Çalışmacılar, TNF- α / İL-10 oranının OSAS hastalarını gözlemlene ve takip etmede faydalı bir metod olabileceğini ve polisomnografi ile takip ihtiyacını azaltacağını

savunmuşlardır (78). Dyugovskaya ve arkadaşları ise, T lenfositlerde artmış İL-10 ekspresyonunun, OSAS derecesi ile negatif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda TNF α / İL-10 oranı tedavi sonrasında her iki grupta da azalmış, ancak bu azalma istatistiksel yeterliliğe ulaşmamıştır.

PAP grubunda kompliance yüksek olan hastalarda İL-4'ün tedaviyle değişiminin, kompliance düşük hastalara göre anlamlı olarak daha fazla artma yönünde olduğu ve PAP compliance'nin yüksek olmasının tedavi sonrasında İL-4 düzeylerini daha fazla arttırdığı saptanmıştır (p=0,045).

İFN- γ makrofajları etkileyerek; İL-1, İL-6, İL-8, TNF- α gibi daha çok proinflatuar özellikte olan sitokinlerin salınmasına yol açar. İFN-gama, Th-1 hücrelerin aktivitelerini artırarak hücrel immüniteyi artırır ve çalışmamızda incelediğimiz dengenin inflammatuar basamağındadır.

OSAS'da İFN- γ düzeylerinin yüksekliği veya azlığına dair sınırlı sayıda yayınlar mevcuttur ve bunlar da daha çok çocuk hastalarda OSAS'ın inflammatuar sürecinde İFN- γ 'nın artışı göstermektedir (117, 118). OSAS şüphesi taşıyan tanı konulmamış hastalarda proaterojenik riski değerlendiren bir çalışmada, İL-1 β , İL-6, İL-8 ve İFN- γ düzeyleri ile adezyon moleküllerinin durumunu araştıran çalışmacılar, bahsi geçen sitokinlerde herhangi bir değişiklik olmadığını ancak adezyon moleküllerinde ve leptin düzeylerinde artış olduğunu ifade etmişlerdir (119). CPAP kullanımı sonrası İFN- γ düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada ise, 4 haftalık CPAP tedavisi ile İFN- γ düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur (120). Cerrahi tedavi sonrası İFN- γ düzeyini değerlendiren çalışmaya ise rastlanılmamıştır.

Çalışmamızdaki 59 hastaya bakıldığında, tedavi sonrasında düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olarak değişen tek belirteç, cerrahi tedavi sonrası düzeyleri anlamlı olarak düşen İFN- γ idi (p=0,043). PAP tedavisi sonrasında ise bu mediatörün düzeylerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bu sonuç, Kohler ve arkadaşlarının CPAP tedavisi ile İFN- γ düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığı görüşünü destekler niteliktedir (120). Diğer taraftan, literatürde cerrahi uygulanmış hastalarda İFN- γ düzeylerini inceleyen bir makaleye rastlanmadığından, çalışmamız

OSAS cerrahisinin bu inflamatuvar marker üzerindeki etkisini göstermesi açısından anlamlı bir sonuca ulaşmıştır.

Cerrahi grupta tedavi ile İFN- γ / İL-4 oranında anlamlı bir azalma gerçekleşmiştir ($p=0,014$). Bu orandaki azalma; “pay”daki azalma ile, “payda”daki artışın ortak bir sonucu olarak istatistiğe yansımıştır. Grup genelinde %65,5’lik cerrahi başarı oranıyla inflamatuvar bir sitokin düzeyinde azalma ile, antiinflamatuvar bir sitokin düzeyinde gerçekleşen bu artışın, daha yüksek cerrahi başarı ile daha belirgin olarak inflamatuvar süreci etkileyeceği düşünülebilir.

Gruplardan bağımsız olarak 59 hastanın genel istatistikleri incelendiğinde, TNF α / İL-4, TNF α / İL-10, İFN- γ / İL-4, İFN- γ / İL-10, İL-2 / İL-4 ve İL-2 / İL-10 oranlarının hepsinde tedavi sonrası azalmalar dikkat çekmektedir. Tedavi sonrasında İL-4 ve İL-10, inflamatuvar sitokinler karşısında tedavi öncesi düzeylerine göre rölatif olarak yüksek kalabilmişlerdir. Çünkü inflamatuvar/antiinflamatuvar sitokinler oranının, tedavi sonrası antiinflamatuvar tarafa kaymasının önemli bir nedeni, inflamatuvar yanıtın da tedaviyle azalması olarak düşünülmektedir. Cerrahi veya PAP tedavisi uygulanan 59 hasta için İL-2 / İL-4 oranındaki azalmanın, istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p=0,032$). Bu durum, bahsi geçen dengenin antiinflamatuvar yöne kaydığına bir göstergesi olabilir. Ancak bu orana gruplar için ayrı ayrı bakıldığında anlam ifade etmemektedir. İL-2 / İL-4 oranının OSAS’lı hastalarda inflamasyon ve tedavi başarısının takibi açısından anlamlı olabilmesi için daha geniş örnekleme ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yine cerrahi grupta, İFN- γ / İL-4 oranında tedavi sonrasında anlamlı bir düşüş izlendi ki ($p=0,014$), bu düşme daha öne bahsedildiği üzere, hem İFN- γ düzeylerinin tedaviyle azalmasına, hem de İL-4 düzeylerinin anlamlı olmasa da bir miktar artışına bağlanabilir.

Çalışmamızda araştırdığımız inflamatuvar belirteçlerden TNF- α , İFN- γ ve İL-2 *Th1 kaynaklı sitokinler*, İL-4 ve İL-10 ise *Th2 kaynaklı sitokinler* olarak adlandırılmaktadır. Literatürde OSAS’da Th1/Th2 sitokinlerinin dengesini araştıran sadece 2 çalışma bulunmuş, erişkin hasta grubunda bu dengeyi inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır. OSAS’lı 56 çocuk hastada araştırmacılar, Th1/Th2 sitokinlerinin

dengeşinin Th1 yönüne kaydığını, OSAS’da hücre bazında bu sitokin fenotiplerinin ilişkisi ortaya konulduğunda OSAS tedavisi ve morbiditelerin önlenmesi için önemli bir yol alınacağını ifade etmişlerdir (121). Çalışmamızda elde ettiğimiz TNF α / İL-4, TNF α / İL-10, İFN- γ / İL-4, İFN- γ / İL-10, İL-2 / İL-4 ve İL-2 / İL-10 oranlarının hepsinde, tedavi ile azalmalar saptanmıştır. Bunlar arasında cerrahi grupta saptanan İFN- γ / İL-4 oranındaki azalma ($p=0,014$) ve genel çalışma popülasyonunda İL-2 / İL-4 oranındaki azalma ($p=0,032$), erişkin OSAS’lı hastalarda “*Th1/Th2 sitokin dengesi*”nin tedaviyle Th2 yönüne kaydığını ortaya koyması açısından önemlidir.

Bilindiği üzere OSAS için bilinen en etkin, en güvenilir ve altın standart tedavi yöntemi “devamlı pozitif hava yolu basıncı” (CPAP) uygulamasıdır (122). Bu tedaviyle hem inspirasyon hem de ekspirasyon boyunca üst hava yollarındaki kollapsın oluşturduğu darlığı açmak için devamlı bir hava yolu basıncı uygulanmaktadır. Ayrıca, tedavi sayesinde hastanın ve partnerinin yaşam kalitesinde artma, endotelial disfonksiyonda düzelme, inflamatuvar süreçte ve erektil disfonksiyonda iyileşme, sistolik ve diyastolik kan basınçlarında düzelme olduğu da bildirilmiştir (123-125). CPAP kullanımına uyum, yani kompliance tanımlamalarında farklılıklar olmakla birlikte, tedaviye uyum oranlarının %29 ile %83 arasında değiştiği bildirilmektedir (126, 127). CPAP tedavisi önerilen hastaların %18’i daha ilk zamanlarda tedaviyi kabul etmemekte, kabul edenlerin de %30’u 5 yıl içinde tedaviyi bırakmaktadır (128). Çalışmamızda CPAP cihazının kullanım sayacı verileri bulunan 28 hastanın, günde en az 4 saat cihaz kullandığı günler dikkate alınarak hesaplanan ortalama compliance oranı $40,9 \pm 18,4$ idi. Literatüre göre daha düşük saptanan bu oran, kısıtlı hasta sayısı olması nedeniyle PAP grubunda compliance başarı sınırı olarak değerlendirildi. Buna göre compliance %40’ın altında olan 16 hasta düşük compliancelı, %40’ın üstünde olan 12 hasta ise yüksek compliancelı olarak ele alındı. Hastaların bu şekilde 2 alt gruba ayrılmasıyla elde edilen karşılaştırmalı verilerin istatistiksel anlamda daha zayıf kalacağı ve PAP tedavisinin gerçek başarısını yansıtmayacağı düşünülmelidir. İntermittan hipoksi temeline dayanan OSAS’da inflamasyon sürecinin geri çekilmesi için, PAP tedavisine yüksek uyum gereksinimi şart olarak görünmektedir.

Oksijen satürasyonunun %90'nın altında geçirildiği zaman dilimi ($\text{satO}_2 < 90$) ve minimum oksijen satürasyonu (minO_2) parametreleri incelendiğinde, cerrahi grupta tedavi öncesinde bu parametrelerin İL-4 düzeyleri ile sırasıyla negatif ve pozitif yönde korele olduğu izlendi ($p=0,020$). Buna göre $\text{satO}_2 < 90$ ne kadar artmış ise İL-4 düzeyi o kadar azalmış idi. $\text{SatO}_2 < 90$ değerinin OSAS derecesi ağırlaştıkça arttığı düşünüldüğünde, antiinflamatuvar etkileri olan İL-4'ün düşmesinin ağır derecede OSAS'da bu sitokinin yetersiz yanıtını temsil etmektedir. MinO_2 düzeyleri ile pozitif korelasyonu ise, OSAS'ın ağırlığı ne kadar az ise İL-4'ün de o kadar artmış olduğunu göstermektedir. Satürasyona bağlı bu değişiklikler İL-10 için gözlemlenmemiştir. Bu durumda, OSAS'ın kronik sürecinde İL-4'ün İL-10'a göre daha erken tepki verebilen bir antiinflamatuvar olabileceği ileri sürülebilir. Oksijen satürasyonu ile ilgili diğer parametreler ise, inflamatuvar belirteçlerle direkt ilişkili olmayıp, klinik özelliklerle daha çok bağlantılı olarak saptanmıştır. AHI'deki iyileşmeler de, inflamatuvar belirteçlerden çok, klinik ve satürasyon verilerinde düzeltilmeleri yansıtmaktadır. Dolayısıyla AHI'nin düzeltilmesiyle değişen klinik göstergeler ve oksijen satürasyonu ile ilgili parametreler, inflamatuvar sürece dolaylı olarak etki etmiştir denilebilir. Cerrahi grupta VAS şiddetinin antiinflamatuvar bir sitokin olan İL-10 düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi, PAP grubunda ESS değişiminin CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermesi, VAS ve ESS değişimlerinin ise AHI değişiminden direkt olarak etkilenen parametreler olması, klinik belirteçlerin inflamasyona etkilerini yansıtmaları açısından önemlidir. Bu noktaları belirttikten sonra tedavi sonrasında inflamasyonu değiştiren asıl faktörün ne olduğu sorusu gündeme gelmektedir. Çalışmamızda elde edilen korelasyon verileriyle "hipoksinin düzeltilmesi" cevabı daha ağır basmakta olsa da, klinik değişimlerle oksijenasyon değişiminin iç içe olduğu ve inflamatuvar belirteçlerin pek çok klinik durumdan kolayca etkilenebilen değişkenler olduğu düşünüldüğünde; daha geniş örneklem, daha hassas hasta seçimi ve etkisi belirgin olan daha yüksek başarılı tedavi sayesinde bu sorunun cevabının daha net verilebileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak gördüğümüz noktalara değinirsek, her iki grupta da hasta seçimi yapılarak sadece başarılı cerrahi ve sadece yüksek uyumlu PAP tedavisi alan hastaların çalışmaya dahil edilmesiyle, bu iki tedavi yönteminin gerçek etkisinin ortaya konulması daha mümkün olabilirdi. Hastaları gruplar içinde başarılı ve başarısız tedavi şeklinde ayırdığımızda, karşılaştırma için elde kalan sayıların tedavi etkisini değerlendirmede yetersiz kalmış olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim çalışmamızda elde ettiğimiz %65,5'lik cerrahi başarı ve %40,9 ortalamaya sahip PAP kompliyansı yerine, bu yüzdelerin tedavinin gerçek etkisini yansıması için daha yüksek olması sağlanabilirdi. Ancak şu var ki, bir taraftan inflamasyonu etkileme olasılığı olan pek çok dışlama kriterini sağlayıp, diğer taraftan da sadece başarılı tedavi almış hastaları seçerek arzu edilen yeterli sayılara ulaşmak; hasta popülasyonu kulak burun boğazın tüm dallarını içeren, sadece uyku apnesiyle ilgilenmeyen merkezler için ancak uzun soluklu bir çalışmada elde edilebilir. Ayrıca böyle bir çalışmada cerrahi öncesi ve sonrası değişim farkını daha net olarak görebilmek için, sadece ağır derecede OSAS hastalarının cerrahi için seçilerek, bu hastalardan da AHİ derecesi ameliyatla çok daha minimal düzeylere çekilebilen olguların dahil edilebildiği bir metodoloji de planlanabilir. Buna rağmen çalışmamızda anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir. Diğer taraftan, biriktirilen serumun teknik özellikleri nedeniyle tedavi öncesi ve sonrasına bazı örneklerde IL1- β düzeyleri "0" in altında, yani (-) değer olarak saptandığından, bu belirtecin kantitatif değerlendirilmesini sekteye uğratmıştır (n sayısı düşmüştür). Bu nedenlerle çok daha fazla hasta sayısı ile böyle bir çalışmanın daha efektif yapılabileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda temel amaç tedavi uygulanan hastalardaki inflamatuvar süreç değişimini değerlendirmek olduğu için metodolojide kontrol grubu belirlenmemiştir. Bu durum hastaların tedavi öncesi veya sonrasında normal değerlere göre kıyaslanmasını engellemiş olsa da, ancak temel fikir olan "bağımlı gruplarda tedaviyle değişimi ilkesini" bozmamıştır. Ancak cerrahi tedavi ile kür sağlanan (AHİ<5) veya yüksek kompliyans PAP tedavisini tolere edebilen hastalarda,

inflamasyon da gerçekten ortadan kalkıyor mu sorusunun cevabının, kontrol grubunun da dahil olduğu bir metodoloji ile verilebileceğini düşünmekteyiz.



6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde önemli bir sağlık problemi olan ve yol açtığı morbiditelerle çok sayıda tıbbi branşı ilgilendiren obstrüktif uyku apnesi, patogenezinde tam olarak aydınlatılamamış olan sistemik inflamasyon konusu ile ilgili birçok soru barındırmaktadır. Temel olarak intermittan hipoksinin sorumlu tutulduğu bu geniş yelpazeye sahip süreci araştırırken bizim çalışmamızın amacı, OSAS'lı hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası inflamatuvar/anti-inflamatuvar sitokin dengesini ortaya koymaktır. Bu amaçla cerrahi tedavi ile PAP tedavisi öncesi ve sonrasında serum örneklerinden çalıştığımız TNF- α , İFN- γ , İL-1 β , İL-2, İL-4, İL-10 ve hs-CRP düzeyleriyle, 3 farklı noktayı irdelemek istedik: 1) OSAS'da kabul edilen sistemik inflamatuvar süreç, antiinflamatuvar bir vücut cevabıyla ne derecede dengelenmektedir? 2) OSAS şiddeti cerrahi veya PAP tedavileriyle geri döndürülebildiğinde, bu inflamasyon da geri döndürülebilir mi, yoksa yerleşmiş bir vücut cevabı mıdır? 3) İki ayrı tedavi seçeneği olan cerrahi ve PAP tedavileri, inflamasyonu dinginleştirmesi açısından karşılaştırıldığında elde edilecek sonuçlar neler olacaktır?

Öncelikle belirtmelidir ki, yapılan çalışmada inflamatuvar belirteçlerin değerlendirildiği serumlar, %65,5'lik cerrahi başarı ve %40,9 ortalamaya sahip PAP kompliyansı olan 2 gruptan elde edilmiştir. Dolayısıyla inflamatuvar veya antiinflamatuvar göstergelerin değişimini değerlendirirken, bu yüzdeler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Gruplar içinde hastalara bakıldığında, tedavi sonrasında düzeyleri anlamlı olarak değişen tek belirteç, cerrahi uygulanan hastalarda düzeyleri azalan İFN- γ idi. PAP tedavisi sonrasında ise bu sitokin düzeylerinde anlamlı bir farklılık izlenmedi. Bu sonuç, OSAS'da cerrahi tedavi ile İFN- γ düzeylerinin azaldığını gösteren başka bir çalışmaya rastlanmadığından önem arz etmektedir. Bu konuda olgu sayısının yüksek tutulduğu daha yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Oransal sitokin istatistiklerinde, inflamatuvar-antiinflamatuvar dengenin hem cerrahi hem de PAP tedavisi ile genel anlamda antiinflamatuvar tarafa kaydığını saptadık. Tüm hastalar dikkate alındığında, İL-4 ve İL-10'un antiinflamatuvar; TNF- α , İFN- γ ve İL-2'nin de inflamatuvar süreci temsil ettiği bütün dengelerde, tedavi sonrası

inflamatuvar yanıtın azalarak antiinflamatuvar yanıtın arttığına dair bulgular elde ettik. Bu bulgular arasında istatistiksel olarak anlam teşkil eden oran ise cerrahi uygulanan hastalarda İFN- γ / İL-4 oranının ve genel çalışma popülasyonunda İL-2 / İL-4 oranının belirgin olarak azalmasıydı. Bu bulgular, erişkin OSAS'lı hastalarda "*Th1/Th2 sitokin dengesi*"nin tedavi ile Th2 yönüne kaydığını ortaya koyması açısından önemlidir.

Hastaları cerrahi ve PAP grupları içinde başarılı cerrahi, başarısız cerrahi; yüksek kompliance'li PAP tedavisi, düşük kompliance'li PAP tedavisi olarak ayırdığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar saptayamadık. Cerrahi grupta 29 hastanın, PAP grubunda ise 30 hastanın yer aldığı çalışmamızda bu grupların da kendi içlerinde bölünmesiyle istatistiksel olarak yetersiz hasta sayısına düşüldüğü ve genel gruplarda ulaştığımız anlamlı sonuçları daha küçük alt gruplarda elde edemediğimizi düşünmekteyiz. Yine de bu çalışma, OSAS tedavisinde inflamasyon sürecini hem cerrahi hem de PAP tedavisi olarak iki koldan ele alması açısından da önemlidir.

Çalışmamızda inflamatuvar parametrelerle oksijenizasyonu değerlendiren polisomnografik veriler arasında anlamlı korelasyonlar izledik. Özellikle cerrahi grupta satürasyonla ilgili verilerin tedavi sonrası düzelmesi veya bozulması halinde, inflamatuvar-antiinflamatuvar süreçlerin de bu durumla korele olması, patogeneizde en çok araştırılan "intermittan hipoksiye karşı verilen inflamatuvar yanıt" hipotezini destekler nitelikte idi. PAP grubunda ise benzer sonuçların alınamayışını, 30 hastalık çalışma grubumuzda ortalamasını yaklaşık %40,9 olarak saptadığımız PAP compliance'ı olabileceği kanaatindeyiz. Sadece PAP compliance'ı yüksek hastalarla yaptığımız korelasyon hesaplarında ise, hasta sayısının azalması nedeniyle anlamlı sonuçlar elde edilemediğini, PAP tedavisinin inflamatuvar süreci azaltıp antiinflamatuvar yanıt artışını sağlayabilmesi için %90 gibi yüksek compliance'lı hasta gruplarıyla çalışılmasını önermekteyiz. Günümüzde %60'ları geçemeyen PAP uyumu konusundaki sıkıntılar devam ettikçe, cerrahi tedavinin güçlü bir alternatif olarak kalmaya devam edeceği aşikardır.

Tedavi öncesi ve sonrasında AHI değerlerinin değişimi ile inflamatuvar süreçlerin değişimini incelediğimizde, sitokin değişimlerinin AHI değişimi ile anlamlı

olarak ilişkili olmadığını, AHI değerinin daha çok klinik veriler ile direkt ilişkili olduğunu, düzelme gösteren AHI değerlerinin satürasyon verilerinde de düzelmeler sağladığını saptadık. Bu durumda AHI'nin daha çok klinik semptomlarla ilgili olduğunu, inflamasyon sürecini tayin eden asıl etkenin satürasyonla ilgili veriler olabileceği kanaatindeyiz.

Başarılı cerrahi tedavi ile inflamatuvar sitokinler azalıyor ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinde artma oluyorsa, etkinliği ameliyatı takip eden yıllarda da stabil tutulabilecek bir cerrahi yapıldığında morbiditelerin gelişimi engellenebilir veya ertelenebilir. Yine başarılı cerrahi tedavi ile sistemik mediatörlerde düzelmeler olabildiğinden, OSAS'a neden olan obstrüksiyonun ortadan kaldırılması aynı zamanda sistemik iyileşme sağlamaktadır. Bu durum, lokal bir uygulama (cerrahi) ile, sistemik bir düzelme alınması açısından anlamlıdır.

Bundan sonraki aşamada, OSAS'lı hastalarda monosit-makrofaj hücre sistemlerindeki immün-fenotipin araştırılmasıyla, hastaya spesifik anti-immnümediatör uygulamaları ile ilgili çalışmalar planlanabileceği ve bu yolla inflamasyona bağlı morbiditelerin azalabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak OSAS'da tedavinin inflamatuvar süreci dinginleştirerek antiinflamatuvar yanıtın daha fazla aktive olmasını sağladığını, daha başarılı cerrahi tedavi ve daha yüksek kompliyanslı PAP kullanımı ile dengenin daha fazla antiinflamatuvar yöne kayabileceğini ve OSAS'da inflamasyon alt yapısına bağlanan morbiditelerin azalabileceğini düşünmekteyiz.

7 KAYNAKLAR

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
2. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:233-55.
3. Michels Dde S, Rodrigues Ada M, Nakanishi M, Sampaio AL, Venosa AR. Nasal involvement in obstructive sleep apnea syndrome. *International journal of otolaryngology.* 2014;2014:717419. Epub 2014/12/31.
4. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):144-53. Epub 2008/02/06.
5. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;166(10):1388-95. Epub 2002/11/08.
6. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest.* 2007;132(1):325-37. Epub 2007/07/13.
7. Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(2):250-5. Epub 2001/07/21.
8. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2005;147(2-3):263-72. Epub 2005/08/02.
9. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;157(2):586-93. Epub 1998/02/26.
10. Zaidi FN, Meadows P, Jacobowitz O, Davidson TM. Tongue anatomy and physiology, the scientific basis for a novel targeted neurostimulation system designed for the treatment of obstructive sleep apnea. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society.* 2013;16(4):376-86; discussion 86. Epub 2012/09/04.
11. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. *Türk Toraks Dergisi.* 2012;Cilt 13(Ek 1).
12. Piatto VB, Carvalho TB, De Marchi NS, Molina FD, Maniglia JV. Polymorphisms in the 5-HT2A gene related to obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(3):348-55.
13. Xu H, Guan J, Yi H, Yin S. A systematic review and meta-analysis of the association between serotonergic gene polymorphisms and obstructive sleep apnea syndrome. *PloS one.* 2014;9(1).
14. Chen W, Ye J, Han D, Yin G, Wang B, Zhang Y. Association of prepro-orexin polymorphism with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(1):31-6.

15. Bhushan B, Guleria R, Misra A, Luthra K, Kumar G. Association of PPARgamma2 (Pro12Ala) and neuropeptide Y (Leu7Pro) gene polymorphisms with obstructive sleep apnea in obese Asian Indians. *Dis Markers*. 2011;30(1):31-8.
16. Dubey A, Kant S, Agarwal S, Dixit S, Mahadi AA, Tiwari S. A study on association of leptin receptor gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome in overweight and obese north Indian subjects. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2014;58(3):222-8.
17. Buck D, Diefenbach K, Penzel T, Malzahn U, Roots I, Fietze I. Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. 2010;11(2):213-7.
18. Lin H, Lin D, Zheng C, Li J, Fang L. Association of ACE I/D polymorphism with obstructive sleep apnea susceptibility: evidence based on 2,228 subjects. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2014;18(3):509-16.
19. Almpandou P, Hadjigeorgiou G, Gourgoulidis K, Papadimitriou A. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism (-308) and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Hippokratia*. 2012;16(3):217-20.
20. Bielicki P, MacLeod AK, Douglas NJ, Riha RL. Cytokine gene polymorphisms in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Sleep medicine*. 2015;7(15):00050-7.
21. Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2005;116(6):1393-6. Epub 2005/12/13.
22. Sekosan M, Zakkar M, Wenig BL, Olopade CO, Rubinstein I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1996;106(8):1018-20.
23. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, Jungmann K, Muller A, Verse T, et al. Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(4):501-9.
24. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(5):541-6.
25. Series F, Chakir J, Boivin D. Influence of weight and sleep apnea status on immunologic and structural features of the uvula. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(10):1114-9.
26. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, et al. Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory medicine*. 2004;98(1):25-8.
27. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 2002;122(4):1162-7.
28. Rubinstein I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1995;105(2):175-7.
29. Goldbart AD, Goldman JL, Li RC, Brittian KR, Tauman R, Gozal D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest*. 2004;126(1):13-8.

30. Goldbart AD, Goldman JL, Veling MC, Gozal D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(3):364-70.
31. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: control of oxygen homeostasis in health and disease. *Pediatr Res*. 2001;49(5):614-7.
32. Hatipoglu U, Rubinstein I. Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome Pathogenesis: A Working Hypothesis. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2003;70(6):665-71.
33. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. 2003;7(1):35-51.
34. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005;112(17):2660-7.
35. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5(5):343-54.
36. Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol*. 1985;96(3):1173-7.
37. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(2):C227-41.
38. Hagen T, Taylor CT, Lam F, Moncada S. Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide: effect on HIF1 α . *Science*. 2003;302(5652):1975-8.
39. Querido JS, Sheel AW, Cheema R, Van Eeden S, Mulgrew AT, Ayas NT. Effects of 10 days of modest intermittent hypoxia on circulating measures of inflammation in healthy humans. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2012;16(3):657-62.
40. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006;40(10):1683-92.
41. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *J Nutr Biochem*. 2008;19(8):491-504.
42. Griending KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation*. 2003;108(16):1912-6.
43. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82(1):47-95.
44. Hoffmann MS, Singh P, Wolk R, Romero-Corral A, Raghavakaimal S, Somers VK. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea. *Antioxid Redox Signal*. 2007;9(6):661-9.
45. Haddad JJ. Pharmacoredox regulation of cytokine-related pathways: from receptor signaling to pharmacogenomics. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(7):907-26.
46. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, et al. Activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2006;10(1):43-50.

47. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *The European respiratory journal*. 2009;33(5):1195-205. Epub 2009/05/02.
48. Kumar V CR, Robbins SL. *Temel Patoloji*. 7. Baskı: Çeviri Editörü: Prof.Dr.Uğur Çevikbaş; 2003.
49. Levinson W. *Lange Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Sekizinci Baskı Çeviren: Tuncay Özgünen Güneş Kitabevi* 2006.
50. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, Moffat B, Spencer SA, Henzel WJ, et al. Human tumor necrosis factor. Production, purification, and characterization. *J Biol Chem*. 1985;260(4):2345-54.
51. Stark M, Jones SJ, Johansen K, Blake L, Shaw R. Tumor necrosis factor: *Lancet*. 1995 Mar 11;345(8950):648-9.
52. Watanabe Y, Morita M, Ikematsu N, Akaike T. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta but not interferon gamma induce vascular cell adhesion molecule-1 expression on primary cultured murine hepatocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 1995;209(1):335-42.
53. van de Loosdrecht AA, Ossenkoppele GJ, Beelen RH, Broekhoven MG, Drager AM, Langenhuijsen MM. Apoptosis in tumor necrosis factor-alpha-dependent, monocyte-mediated leukemic cell death: a functional, morphologic, and flow-cytometric analysis. *Exp Hematol*. 1993;21(13):1628-39.
54. Long NC, Otterness I, Kunkel SL, Vander AJ, Kluger MJ. Roles of interleukin 1 beta and tumor necrosis factor in lipopolysaccharide fever in rats. *Am J Physiol*. 1990;259(4 Pt 2):R724-8.
55. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *J Rheumatol Suppl*. 1999;57:16-21.
56. Krueger JM, Obal F, Jr., Fang J. Humoral regulation of physiological sleep: cytokines and GHRH. *Journal of sleep research*. 1999;1:53-9.
57. Takahashi S, Krueger JM. Inhibition of tumor necrosis factor prevents warming-induced sleep responses in rabbits. *Am J Physiol*. 1997;272(4 Pt 2):R1325-9.
58. Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *Tohoku J Exp Med*. 2004;204(4):267-72.
59. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Journal of sleep research*. 2003;12(4):305-11.
60. Plataniias LC, Vogelzang NJ. Interleukin-1: biology, pathophysiology, and clinical prospects. *Am J Med*. 1990;89(5):621-9.
61. Oppenheim JJ, Stadler BM, Siraganian RP, Mage M, Mathieson B. Lymphokines: their role in lymphocyte responses. Properties of interleukin 1. *Fed Proc*. 1982;41(2):257-62.
62. Yavuz BAYKAL MK, Mustafa KUTLU. INTERLEUKINS. *T Klin J Med Sci*. 1998;18.
63. Guntheroth WG. Interleukin-1 as intermediary causing prolonged sleep apnea and SIDS during respiratory infections. *Med Hypotheses*. 1989;28(2):121-3.

64. Hempel SL, Monick MM, Hunninghake GW. Effect of hypoxia on release of IL-1 and TNF by human alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1996;14(2):170-6.
65. Kim NG, Lee H, Son E, Kwon OY, Park JY, Park JH, et al. Hypoxic induction of caspase-11/caspase-1/interleukin-1beta in brain microglia. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003;114(2):107-14.
66. Rubin LA, Nelson DL. The soluble interleukin-2 receptor: biology, function, and clinical application. *Ann Intern Med.* 1990;113(8):619-27.
67. Hirsh M, Lipton A, Harvey H, Givant E, Hopper K, Jones G, et al. Phase I study of interleukin-2 and interferon alfa-2a as outpatient therapy for patients with advanced malignancy. *J Clin Oncol.* 1990;8(10):1657-63.
68. Maestroni GJ, Conti A, Lissoni P. Colony-stimulating activity and hematopoietic rescue from cancer chemotherapy compounds are induced by melatonin via endogenous interleukin 4. *Cancer Res.* 1994;54(17):4740-3.
69. Ransom J, Fischer M, Mosmann T, Yokota T, DeLuca D, Schumacher J, et al. Interferon-gamma is produced by activated immature mouse thymocytes and inhibits the interleukin 4-induced proliferation of immature thymocytes. *J Immunol.* 1987;139(12):4102-8.
70. Spittler A, Schiller C, Willheim M, Tempfer C, Winkler S, Boltz-Nitulescu G. IL-10 augments CD23 expression on U937 cells and down-regulates IL-4-driven CD23 expression on cultured human blood monocytes: effects of IL-10 and other cytokines on cell phenotype and phagocytosis. *Immunology.* 1995;85(2):311-7.
71. Arock M, Zuany-Amorim C, Singer M, Benhamou M, Pretolani M. Interleukin-10 inhibits cytokine generation from mast cells. *Eur J Immunol.* 1996;26(1):166-70.
72. Lu ZY, Gu ZJ, Zhang XG, Wijdenes J, Neddermann P, Rossi JF, et al. Interleukin-10 induces interleukin-11 responsiveness in human myeloma cell lines. *FEBS Lett.* 1995;377(3):515-8.
73. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med.* 1991;174(5):1209-20.
74. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;340-50.
75. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107(16):2109-14.
76. Potteaux S, Deleuze V, Merval R, Bureau MF, Esposito B, Scherman D, et al. In vivo electrotransfer of interleukin-10 cDNA prevents endothelial upregulation of activated NF-kappaB and adhesion molecules following an atherogenic diet. *Eur Cytokine Netw.* 2006;17(1):13-8.
77. Leon-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-Leon E, Teran-Perez G, Gonzalez-Chavez A, Escobedo G, et al. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators of inflammation.* 2015;493409(10):6.

78. Jiang H, Cao H, Wang P, Liu W, Cao F, Chen J. Tumour necrosis factor- α /interleukin-10 ratio in patients with obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *J Laryngol Otol*. 2015;129(1):73-8.
79. Billiau A. Interferons and inflammation. *J Interferon Res*. 1987;7(5):559-67.
80. Gately MK, Warriar RR, Honasoge S, Carvajal DM, Faherty DA, Connaughton SE, et al. Administration of recombinant IL-12 to normal mice enhances cytolytic lymphocyte activity and induces production of IFN- γ in vivo. *Int Immunol*. 1994;6(1):157-67.
81. Wolf SF, Sieburth D, Sypek J. Interleukin 12: a key modulator of immune function. *Stem Cells*. 1994;12(2):154-68.
82. Whitehead AS, Bruns GA, Markham AF, Colten HR, Woods DE. Isolation of human C-reactive protein complementary DNA and localization of the gene to chromosome 1. *Science*. 1983;221(4605):69-71.
83. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet*. 1981;1(8221):653-7.
84. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.
85. Clyne B, Olshaker JS. The C-reactive protein. *J Emerg Med*. 1999;17(6):1019-25.
86. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol*. 2004;29(8):439-93.
87. Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. *Circulation*. 2004;109(16):1955-9.
88. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med*. 2002;252(4):283-94.
89. Cleland SJ, Sattar N, Petrie JR, Forouhi NG, Elliott HL, Connell JM. Endothelial dysfunction as a possible link between C-reactive protein levels and cardiovascular disease. *Clin Sci*. 2000;98(5):531-5.
90. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(9):1000-6.
91. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.
92. Sanders MH. Elevated plasma C-reactive protein and increased cardiovascular/cerebrovascular risk in sleep apnea patients. Article reviewed: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea (a brief rapid communication). *Sleep medicine*. 2002;3(5):449-50.
93. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
94. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

95. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009;64(7):631-6.
96. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
97. Calvin AD, Albuquerque FN, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Obstructive sleep apnea, inflammation, and the metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*. 2009;7(4):271-8. Epub 2009/04/07.
98. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53(3):S25-8.
99. Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3 Pt 1):722-6.
100. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
101. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 1999;100(3):230-5.
102. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet*. 2009;373(9670):1175-82.
103. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30(1):29-34.
104. Barcelo A, Barbe F, Llopart E, Mayoralas LR, Lladra A, Bosch M, et al. Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. *Am J Med*. 2004;117(2):118-21.
105. Ryan S, Nolan GM, Hannigan E, Cunningham S, Taylor C, McNicholas WT. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax*. 2007;62(6):509-14.
106. Sharma SK, Mishra HK, Sharma H, Goel A, Sreenivas V, Gulati V, et al. Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for increased serum hs-CRP levels in patients with sleep-disordered breathing in Delhi. *Sleep medicine*. 2008;9(2):149-56.
107. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95-101.
108. Regazzetti C, Peraldi P, Gremeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, et al. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes*. 2009;58(1):95-103.
109. Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels,

elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141(11):846-50.

110. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama.* 2004;291(16):2013-6.

111. Kanbay A, Kaya E, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya MG, Oymak FS, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity is an independent predictor for cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory medicine.* 2011;105(4):637-42.

112. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2002;165(7):934-9.

113. Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2004;89(9):4409-13.

114. Wagner H, Hardt C, Heeg K, Pfizenmaier K, Stotter H, Rollinghoff M. The in vivo effects of interleukin 2 (TCGF). *Immunobiology.* 1982;161(1-2):139-56.

115. Sarinc Ulasli S, Sariaydin M, Gunay E, Halici B, Celik S, Koyuncu T, et al. Effects of nondipping pattern on systemic inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2015;28:28.

116. De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review: *Sleep Med Rev.* 2014 Nov 28;23C:28-45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.11.004.

117. Tam CS, Wong M, McBain R, Bailey S, Waters KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatr Child Health.* 2006;42(5):277-82.

118. Waters KA, Mast BT, Vella S, de la Eva R, O'Brien LM, Bailey S, et al. Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *Journal of sleep research.* 2007;16(4):388-95.

119. Al Lawati N, Mulgrew A, Cheema R, vanEeden S, Butt A, Fleetham J, et al. Pro-atherogenic cytokine profile of patients with suspected obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2009;13(4):391-5.

120. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009;64(1):67-73.

121. Tan HL, Gozal D, Wang Y, Bandla HP, Bhattacharjee R, Kulkarni R, et al. Alterations in circulating T-cell lymphocyte populations in children with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2013;36(6):913-22.

122. Salepci B, Caglayan B, Kiral N, Parmaksiz ET, Comert SS, Sarac G, et al. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care.* 2013;58(9):1467-73.

123. Taskin U, Yigit O, Acioglu E, Aricigil M, Toktas G, Guzelhan Y. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res.* 2010;22(2):134-9.

124. Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Montserrat JM, Ballester E, Teran-Santos J, Aguirregomoscorta JI, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *Bmj*. 2010;24(341).
125. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2008;31(11):1551-8.
126. Wolkove N, Baltzan M, Kamel H, Dabrusin R, Palayew M. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2008;15(7):365-9.
127. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):173-8.
128. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep medicine reviews*. 2003;7(1):81-99.

8 EKLER

EK-1: EPWORTH UYKULULUK SKALASI

Durum (uykuya yatkınlık)	Puan*
Oturup okurken	0 - 1 - 2 - 3
Televizyon seyredirken	0 - 1 - 2 - 3
Hareketsiz bir şekilde bir toplulukta otururken (tiyatro, toplantı gibi)	0 - 1 - 2 - 3
Bir saat mola vermeksizin yapılan bir araba yolculuğunda	0 - 1 - 2 - 3
Şartlar uygun olduğunda bir öğleden sonra dinlenmek için uzandığında	0 - 1 - 2 - 3
Bir kişi ile oturup konuşurken	0 - 1 - 2 - 3
Alkol almadığı bir öğle yemeği sonrası sakince otururken	0 - 1 - 2 - 3
Arabada giderken trafik sebebiyle birkaç dakika durmak zorunda kaldığında	0 - 1 - 2 - 3

*0: Hiçbir zaman olmaz, 1: Nadiren olur, 2: Orta sıklıkta olur, 3: Çok sık olur