



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

**AğIR, ORTA, HAFİF DERECE OBSTRÜKTİF UYKU APNE
HİPOPNE SENDROMU OLAN HASTALARIN SERUM
HEPSİDİN VE PARAOKSONAZ DEğERLERİNİN, BASİT
HORLAMALI HASTALARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Ümit KKTEPE

TIPTA UZMANLIK TEZİ
ANTALYA/2018



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

**AĞIR, ORTA, HAFİF DERECE OBSTRÜKTİF UYKU APNE
HİPOPNE SENDROMU OLAN HASTALARIN SERUM
HEPSİDİN VE PARAOKSONAZ DEĞERLERİNİN, BASİT
HORLAMALI HASTALARLA KARşILAşTIRILMASI**

Dr. Ümit KKTEPE

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ömer Tarık SELÇUK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2018

TEŞEKKÜR

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

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

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

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

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

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

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

KISALTMALAR

AASM: American Academy of Sleep Medicine
AHI: Apne-Hipopne İndeksi
AİA: Ağız İçi Araç
APSS: Association for the Psychophysiological Study of Sleep
ASDA: American Sleep Disorders Association
ASDC: Association of Sleep Disorders Center
ASV: Adaptive Servo-Ventilation
AVAPS: Average Volume-Assured Pressure Support
BMI: Body Mass Index
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAP: Cyclic Alternating Pattern
CPAP: Continuous Positive Airway Pressure
BPAP: Bilevel Positive Airway Pressure
DMT-1: Divalent Metal Transporter-1
DM: Diabetes Mellitus
EEG: Elektroensefalografi
EKG: Elektrokardiyografi
EMG: Elektromiyografi
ELİZA: Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
ESF: Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti
EPAP: Expiratory Positive Airway Pressure
EUS: Epworth Uykululuk Skalası
FDP: Friedman Dil Pozisyonu
GAUH: Gündüz Aşırı Uyku Hali
HAMP: Hepsidin Antimicrobial Peptide
Hct: Hematocrit
HDL: High Density Lipoprotein
Hb: Hemoglobin
HI: Hipopne İndeksi
HRP: Horseradish Peroxidase
ICSD: International Classification of Sleep Disorders

IPAP: Inspiratory Positive Airway Pressure
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBB: Kulak Burun Boğaz
KOAŞ: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL: Low Density Lipoprotein
LEAP- 1: Liver Expressed Antimicrobial Peptid 1
MCV: Mean Corpuscular Volume
MPV: Mean Platelet Volume
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA: Messenger Ribo Nucleic Acid
NREM: Non Rapid Eye Movement
OCST: Out of Center Sleep Testing
ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi
OUAS: Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu
PAP: Positive Airway Pressure
PON1: Paraoksonaz
PSG: Polisomnografi
RBC: Red Blood Cell
RDI: Respiratory Disturbance Index
REI: Respiratory Event Index
REM: Rapid Eye Movement
RERA: Respiratory Effort Related Arousals
ROT: Reaktif Oksijen Türleri
RT-PCR: Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SMİLE: Submucozal Minimally Invasive Lingual Excision
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TAPES: Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders
TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi
TFT: Tiroid Fonksiyon Testi
T3: Triiyodotironin
T4: Tetraiyodotironin
TSH : Tiroid Stimulan Hormon

TST: Total Sleep Time

UPPP: Uvulopalatopharyngoplasty

USF2: Upstream Stimulatory Factor 2

ÜSY: Üst Solunum Yolu



TABLO LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1- Uyku evrelerinin skorlanması	6
Tablo 2- OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri	18
Tablo 3- OUAS ile ilişkili hastalıklar	19
Tablo 4- OUAS semptom ve sonuçları	20
Tablo 5- Epworth Uykuluk Skalası	21
Tablo 6- PSG endikasyonları	26
Tablo 7- OUAS komplikasyonları	33
Tablo 8- Demografik veriler	43
Tablo 9- Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması	45
Tablo 10- Uyku parametreleri ile PON1 ve Hepsidin arasındaki korelasyon	48
Tablo 11- Uyku parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyon	49
Tablo 12- Uyku parametreleri ile lipit ve demir parametreleri arasındaki korelasyon.....	50
Tablo 13- Uyku parametreleri ile troid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon	51
Tablo 14- Hepsidin ve Paraoksonazın çalışma grubunda cinsiyete bağlı olarak incelenmesi	52
Tablo 15- Hepsidin cinsiyete bağlı olarak OUAS hastalarında incelenmesi.....	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1- Obstrüktif apne örneği.....	11
Şekil 2- Santral apne örneği	12
Şekil 3- Mikst apne örneği	13
Şekil 4- Hipopne örneği	14
Şekil 5- Fujita Sınıflaması	23
Şekil 6- Friedman dil pozisyonu	24
Şekil 7- Standart sefalometrik izlem	25
Şekil 8- CPAP cihazı ile pozitif basınç verilerek üst solunum yolu tıkanıklığının açılması	31
Şekil 9- Hepsidinin Moleküler Yapısı	35
Şekil 10- Paraoksonazın Hücreden HDL aracılı salınımı	39
Şekil 11- Çalışma grubunun AHI'ye göre dağılımı	44
Şekil 12- Çalışma grubunun hepsidine göre dağılımı	46
Şekil 13- Çalışma grubunun paraoksonaza göre dağılımı	47
Şekil 14- Kadınlarda hepsidin dağılımı	52
Şekil 15- Erkeklerde hepsidin dağılımı	53

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
İÇİNDEKİLER	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
3. MATERYAL VE METOD	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	63
KAYNAKLAR	64

ÖZET

AĞIR, ORTA, HAFİF DERECE OBSTRÜKTİF UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU OLAN HASTALARIN SERUM HEPSİDİN VE PARAOKSONAZ DEĞERLERİNİN, BASİT HORLAMALI HASTALARLA KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Patogenezinde oksidatif stresin ve enflamasyonun yattığı obstrüktif uyku apne hipopne sendromunda (OUAS) bir akut faz reaktanı olan hepsidinin ve oksidatif stres biyobelirteci olan paraoksonazın tanıdaki önemini araştırdık.

Materyal ve Metod: Araştırma, 15.04.2017 – 15.10.2017 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine horlama, uykuda nefes durması, gündüz aşırı uykululuk, sabahları yorgun uyanma şikayetleri ile başvuran 22 basit horlama tanılı hasta, 24 hafif derece OUAS , 22 orta derece OUAS , 20 ağır derece OUAS tanılı hasta olmak üzere 88 hasta ile yapıldı. Hastalara KBB kliniğindeki uyku laboratuvarında 32 kanallı PSG (EMBLA S 4500) uygulandı. Hastaların Epworth Uykululuk Skalasını (EUS) doldurmaları istendi. Tüm hastaların krikoid kartilajın üst kısmından boyun çevresi, kilo ve boy uzunlukları ölçüldü, vücut kitle indekleri (BMI) hesaplandı. Hastaların ek sistemik hastalıkları sorgulandı. Hastalardan kan serum örnekleri en az sekiz saatlik açlık sonrasında saat 9:00 ile 10.00 arasında alındı. Kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edildi. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, EUS, boyun çevresi, BMİ, ek hastalık, apne hipopne indeksi (AHİ), average SO₂, hipopne indeks, minimum SO₂, NREM AHİ, total apne indeksi, RBC, Hb, Hct, MCV, MPV, HDL, kolesterol, demir, TDBK, ferritin, TSH, T3, T4, hepsidin, paraoksonaz (PON1) parametreleri incelendi. Veriler SPSS 23.00 paket programı aracılığıyla tanımlayıcı istatistikler, ki-kare, Kruskal Wallis, Pearson ve Spearman korelasyon ile analiz edildi. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında ve %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular: Basit horlama, hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS grupları arasında yaş, cinsiyet, boyun çevresi, BMİ ve AHI yönünden anlamlı farklılıklar görüldü (p<0,05). Orta ve ağır derece OUAS gruplarının yaş ve boyun çevresi ortalamaları basit horlama ve hafif derece OUAS gruplarından anlamlı

şekilde yüksekti. BMI hafif, orta ve ağır derece OUAS grubunda basit horlama grubuna göre anlamlı yüksekti. AHI ise en düşüğü Basit horlama grubunda olmak üzere sıralandı. Kan parametleri ile yapılan incelemede dört grup arasında Hb, Hct, HDL ve paraoksonaz yönünden anlamlı farklılıklar görüldü ($p<0,05$). Ağır OUAS grubunun Hb değeri diğer üç gruptan anlamlı şekilde yüksek iken, HDL değeri anlamlı şekilde düşüktü. Basit horlama grubu ise Hct değerinin diğer 3 gruptan anlamlı derece düşük, paraoksonaz değerinin ise anlamlı derecede yüksek olması ile ayrılmaktaydı. Yapılan korelasyon analizinde ise AHI ile paraoksonaz ve HDL ile negatif; RBC, Hct, Hb, ferritin ve T3 ile pozitif yönlü anlamlı ilişkiler belirlendi ($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda, paraoksonaz enziminin inceleme grupları arasında anlamlı farklılık ve AHI ile negatif korelasyon gösterdiği, patogenezinde oksidatif stresin yer aldığı OUAS'da bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Hipopne Sendromu, paraoksonaz, hepsidin.

SUMMARY

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

Objective: The aim of this study was to investigate the importance of hepcidin as acute phase reactant and paraoxonase as an oxidative stress biomarker in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAS) that has oxidative stress and inflammation in the pathogenesis.

Material and Methods: The study was carried out at Antalya Training and Research Hospital Ear Nose Throat Polyclinic between 15.04.2017 and 15.10.2017. 88 patients who have patients with snoring, sleep-breathing, daytime sleepiness, waking up in the mornings, and headache included and patients divided into four groups: 22 simple snoring, 24 mild OUAS, 22 moderate OUAS and 20 severe OUAS. The patients were administered a 32-channel PSG (EMBLA S 4500) in a sleep laboratory in the Ear Nose and Throat clinic. The patients were asked to complete the Epworth Sleepiness Scale (EUS). Neck circumference, weight and height were measured from the upper part of the cricoid cartilage and body mass index (BMI) was calculated. Additional systemic diseases of patients were questioned. Blood serum samples were taken from 9:00 to 10.00 after fasting for at least eight hours. Blood samples were centrifuged without waiting. Age, gender, EUS, neck circumference, BMI, additional disease, apnea hypopnea index (AHI), average SO₂, hypopnea index, minimum SO₂, NREM AHI, total apnea index, RBC, Hb, Hct, MCV, MPV, HDL, cholesterol, iron, total iron binding capacity, ferritin, TSH, T₃, T₄, hepcidin and paraoxonase parameters were examined. Data were analyzed by SPSS 23.00 program using descriptive statistics, chi-square, Kruskal Wallis, Pearson and Spearman correlation. The findings were evaluated at 95% confidence interval and 5% significance level.

Results: Significant differences were found between age, gender, neck circumference, BMI and AHI among simple snoring, mild OSAS, moderate OSAS and severe OSAS groups ($p < 0,05$). The mean age and neck circumference of the moderate and severe OSAS groups were significantly higher than the simple snoring and mild OSAS groups. BMI was significantly higher in mild, moderate and severe OSAS group than in simple snoring group. AHI was lowest in the simple snoring group. There were significant differences in terms of Hb, Hct, HDL and paraoxonase in four groups ($p < 0,05$). While the Hb of the severe OSAS group was significantly higher than the other 3 groups, the HDL value was significantly lower. The simple snoring group was differentiated by significantly lower Hct value and higher paraoxonase value than the other 3 groups. In the correlation analysis, AHI was negatively correlated with paraoxonase and HDL; positively correlated with RBC, Hct, Hb, ferritin and T3 ($p < 0,05$).

Conclusion: In this study, a significant difference between the OSAS groups of paraoxonase enzyme and negative correlation with AHI was observed. It is anticipate that paraoxonase level can be used as a biomarker in OSAS where oxidative stress is involved in its pathogenesis. Our result for hepcidin level didn't appear statistically significant.

Key words: OSAS, paraoxonase, hepcidin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) uykuda tekrarlayan üst solunum yolunun tıkanması ile karakterize klinik bir sendrom olup, kronik aralıklı hipoksi gelişimi sonucu dokuda enflamasyon oluşumuna neden olur. OUAS hastaları artmış sistemik oksidatif stres ve azalmış antioksidan enzimlerle birliktelik göstermektedir (1). Uyku apnesinde altta yatan nedenlerden biri de oksidatif strestir (2). Bu hastalığın şiddeti ile doğrudan ilişkisi gösterilmiştir (3). OUAS’da araştırılan birçok enflamasyon biyobelirteçleri literatürde mevcuttur. Son yıllarda birçok madde OUAS’da biyobelirteç olarak kullanılabilirliği açısından araştırılmaktadır (2).

OUAS tanısında altın standart Polisomnografi’dir (PSG)(2). OUAS tedavisinde kullanılan en etkili yöntem nazal maske ile uygulanan pozitif hava basıncıdır (PAP) (1).

Günümüzde uyku sırasında horlama ve solunumda nefes durması şikayeti olan her hastanın uyku laboratuvarına ve PSG testine ulaşması mümkün değildir. Uykuda nefes durması ve horlama şikayeti olan çok sayıda hasta vardır ancak tanı için uyku laboratuvarı sayısı çok sınırlıdır ve yatak kapasiteleri yetersizdir (2).

Hepsidin esas olarak karaciğerden sentezlenen, dolaşımda bulunan, idrarla atılan bir peptid hormon olup sistemik demir dengesinin ana düzenleyicisidir. Son yıllarda keşfedilmiş, peptid yapıda bir hormon olan hepsidin, barsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki demir döngüsünün ve hepatik depolardan demir salınımının homeostatik düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır. Hepsidin hücrel demir çıkışını, ferroportine bağlanarak ve onun yıkımını uyararak inhibe etmektedir. Hepsidin sentezi demir yüklenmesi ile artarken, anemi ve hipoksi durumlarında azalmaktadır. Ayrıca, hepsidin sentezi enflamasyon sırasında uyarılarak, makrofajlarda demirin tutulmasına, plazma demir düzeylerinin azalmasına ve enflamasyon anemisine yol açmaktadır. Uyku apne sendromunun da patogeneğinde enflamasyon yer almaktadır (3).

Paraoksonaz enzimi (PON1) glikoprotein yapıda hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. Günümüzde PON1’in kardiyovasküler fizyolojideki yeri, lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi, peroksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri, yoğun bir şekilde

araştırılmakta ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır. Bilindiği gibi OUAS'da artmış bir oksidatif stres ve azalmış antioksidan enzim profili vardır (4,5).

Biz de bu çalışmamızda obstrüktif uyku apne hipopne sendromunda bir akut faz reaktanı olan hepsidinin ve oksidatif stres biyobelirteci olan paraoksonazın tanıdaki önemini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Uyku

2.1.1.Tanım ve Tarihçe

Uyku, organizmanın çevre ile iletişiminin, farklı uyaranlarla geri döndürülebilir bir şekilde, periyodik, kısmi ve geçici olarak kaybolması şeklinde tanımlanmaktadır. Uyku vücudu yaşama tekrardan hazırlayan bir yenilenme dönemidir (6). Bu nedenle uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz sağlıklı yaşam için vazgeçilmezdir (7).

Uykuyla ilgili yayınlanmış ilk kitaplardan biri olan ‘The Philosophy of Sleep’ Robert MacNish tarafından 1834’de yayınlanmış ve uyku ‘uyanıklıkla ölüm arasında bir dönem’ şeklinde tanımlanmıştır (8). Uyku sırasında periyodik solunum kesilmeleri ilk kez 1919 yılında Osler tarafından bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (9). Elektroensefalografi (EEG) kayıtlarının yapılmaya başlanmasıyla uyku araştırmalarında önemli bir aşama kaydedilmiştir. Berger tarafından yapılan çalışmalarla, uyanıklıkta ve uykuda beynin farklı elektroensefalografik aktiviteleri olduğu ortaya konmuş ve uyuyan insanda EEG kaydı alınmıştır (10). Uykuda EEG aktivitesi ile ilgili ilk tanımlamaları ise 1937 senesinde Loomis ve ark. yapmıştır. Bu isimler uykunun 5 dönemini tanımlamış ancak REM dönemini ayıramamışlardır. Kleitman ve Aserinsky 1953 senesinde uyku esnasında hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) uykusunu elektroensefalografide göstermişlerdir (7).

Avrupa’da uyku hastalıklarıyla ilgilenen gruplar, birbirlerinden bağımsız olarak uykuda apneleri fark etmiş, Christian Guilleminault 1972 senesinde Stanford Üniversitesi’nde uyku çalışmalarına başladıktan sonra solunumsal parametreler uyku çalışmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Takip eden çalışmalarda gece boyunca uyku çalışmaları ‘Polisomnografi’ olarak adlandırılmıştır. Bu yıllarda Guilleminault tarafından uyku apnesinin gündüz aşırı uykululuk ile olan ilişkisi ayrı bir klinik tablo olarak bildirilmiştir (11).

Uyku tıbbıyla ilgili ilk kurumsal gelişme, 1975 yılında ‘Association of Sleep Disorders Center’ in (ASDC) kurulmasıyla olmuştur. ASDC ve APSS (Association

for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışmanın ardından, ilk uyku bozuklukları sınıflaması olan Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders'ı yayınlamışlardır (12).

Uyku apne sendromunun cerrahi ve mekanik yöntemlerle başarıyla tedavi edilebilir hale gelmesi 1980'li yıllarda uyku tıbbının gelişiminde önemli bir adım olmuş ve çalışmalar giderek artmaya başlamıştır (13). Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da 1990'lı yıllarda uyku tıbbı ayrı bir uzmanlık dalı olmuştur.

Türkiye'de ilk uyku araştırmaları derneği 1988 yılında kurulmuş ve 1990 yılından itibaren bilimsel toplantı ve kurslar organize ederek uyku tıbbının ülkede bilinirliği ve bu alanda uzmanların yetişmesi sağlanmaya çalışılmıştır.

2.1.2.Uyku Evreleri

Uyku iki farklı döngüye sahiptir. Hızlı göz hareketinin bulunmadığı NREM (Non Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketlerinin bulunduğu REM (Rapid Eye Movement) evrelerinden oluşur. Bu farklı evreler tüm memelilerde var olup birbirinden ve uyanıklıktan kesin sınırlarla ayrılmaktadır (14). Uyku başlangıcından ilk REM süresinin sonuna kadar olan dönem bir uyku siklusu olarak tanımlanmaktadır. Bu sikluslar 90-120 dakika sürmekte ve gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir (15). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlamaktadır. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (16).

NREM Uykusu: NREM uykusu üç evreden oluşur; N1 ve N2 evreleri yüzeysel veya hafif uyku, N3 evresi ise yavaş dalga uykusu veya derin uyku şeklinde isimlendirilir. NREM uykusu tüm gece uykusunun %75-80'ini oluşturmaktadır. N1 evresi toplam uyku süresinin %3-8'ini, N2 evresi %45-55'ini, N3 evresi ise %20-25'ini oluşturmaktadır.

REM Uykusu: REM dönemi toplam uyku süresinin %20-25'lik kısmını oluşturmaktadır. EEG ve EMG özelliklerine göre tonik ve fazik olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Tonik REM evresinde büyük kas gruplarında hipotoni veya atoni, EEG'de desenkronizasyon, reflekslerin baskılanması görülürken, fazik REM

döneminde kan basıncı ve kalp hızında fazik salınımlar, hızlı göz hareketleri, düzensiz solunum görülmektedir. REM uykusu rüyaların görüldüğü ve ruhsal dinlenmenin sağlandığı dönemdir. Bir gecede REM dönemi genellikle 5-30 dakika süren sikluslar şeklinde, 90-120 dakika aralarla gerçekleşmekte ve uyku süresince 4-6 kez tekrarlanmaktadır. REM uykusu beynin aktif olduğu bir dönemdir ve rüyaların %80'i REM döneminde görülmektedir. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi baskındır (17).

Uyku evrelerinde görülen EEG formları (18):

Alfa ritmi: Uyanık iken gözlerin kapalı olduğu sırada oksipital bölgede kaydedilen ve gözlerin açılması ile kaybolan 8-13 Hz'lik sinüzoidal dalga aktivitesidir.

Beta ritmi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan dalga şeklindedir. Diğer uyku evrelerinde kaybolmasına rağmen N1 uykuda frontosantral bölgelerde görülür. Gözler açık, uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite (Teta aktivitesi): Düşük genlikli ve çoğunlukla 4-7 Hz'lik aktivitedir. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır ve en çok görülen uyku EEG dalgasıdır.

Verteks keskin dalgaları: Santral bölgelerden kaydedilen 0,5 saniyeden kısa süreli, keskin dalgalarıdır.

K kompleksi: EEG'de zemin aktivitesinden net bir şekilde ayırt edilebilen, negatif keskin dalga ve ardından gelen pozitif keskin dalgadır. En az 0,5 saniye sürer ve amplitüdü en yüksek frontal derivasyonlarda saptanır.

Uyku içiği: 11-16 Hz frekansında ve en az 0,5 saniye süren ve santral derivasyonlarda daha büyük genlikli olarak izlenen dalgalarıdır.

CAP (Cyclic Alternating Pattern): Özellikle NREM uykusunda görülen 2-60 saniye süreli tekrarlayıcı EEG örnekleridir.

Yavaş dalga aktivitesi: Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 iV amplitüdü, 0,5-2 Hz frekanslı dalgalarıdır.

AASM tarafından önerilen Polisomnografi skorlama kuralları (18):

1.Uyku, başlangıçtan itibaren 30 saniyelik birimlere ayrılarak skorlanır ve her 30 saniyelik birim bir epok olarak isimlendirilir.

2.Her epok için bir uyku evresi belirlenir.

3.Bir epok birden fazla uyku evresi özelliğini taşıyorsa epoğun çoğunluğunu oluşturan evre, o epoğa adını verir.

Uyku evrelerinin skorlanması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Uyku evrelerinin skorlanması (18)

<p>Evre W (Uyanıklık)</p> <p>A. Epoğun %50’sinden fazlasında oksipital bölgede alfa ritmi olduğunda Evre W olarak skorlanır</p> <p>B. Görülebilir ve ayırt edilebilir alfa ritmi olmadığı hallerde aşağıdakilerden biri varsa Evre W olarak skorlanır</p> <ol style="list-style-type: none">1. 0,5-2 Hz frekansında göz kırpmaları2. Okuma göz hareketleri3. Çene kas tonusunun normal veya yüksek olmasıyla birlikte olan düzensiz konjuge hızlı göz hareketleri
<p>Evre N1</p> <p>A. Alfa ritmi olan olgularda, epoğun %50’sinden fazlasında alfa ritminin ortadan kalkıp, düşük genlikli karışık frekanslı aktivite görülen epok Evre N1 olarak skorlanır</p> <p>B. Alfa ritmi olmayan olgularda aşağıdakilerden en erken ortaya çıkan epok Evre N1 olarak skorlanır:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Evre W’deki zemin ritminden en az 1 Hz’lik yavaşlama ile birlikte 4-7 Hz’lik aktivite2. Verteks keskin dalgaları3. Yavaş göz hareketleri
<p>Evre N2</p> <p>Aşağıdakilerden en az birinin, epoğun ilk yarısında veya önceki epoğun ikinci yarısında olması durumunda, Evre N2 olarak skorlamaya başlanır:</p> <ol style="list-style-type: none">a. Bir veya daha fazla arousal ile ilişkisiz K kompleksi varlığıb. Bir veya daha fazla uyku içiği dizisi
<p>Evre N3</p> <p>Yaşa bakılmaksızın, herhangi bir epoğun %20 veya daha fazlası yavaş dalga aktivitesinden oluşuyor ise Evre N3 olarak skorlanır</p>
<p>Evre R</p> <p>A. Aşağıdakilerden tümü varsa epok Evre R olarak skorlanır:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Düşük genlikli, karışık frekanslı EEG2. Azalmış çene EMG tonusu3. Hızlı göz hareketleri

2.2.Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Modern anlamda ilk uyku sınıflaması 1979 yılında Association of Sleep Disorders Centers tarafından hazırlanmış ve ‘Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders’ adıyla yayınlanmıştır (12). Uyku tıbbındaki bilgi birikimi ve hızlı gelişmeler sayesinde bu sınıflama kısa sürede güncelliğini kaybetmiş, 1991 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association) ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması’ (International Classification of Sleep Disorders-ICSD)’ni oluşturmuştur (19). Bu sınıflama 84 uyku bozukluğunu içermekte ve 4 ana gruptan oluşmaktadır.

Aradan geçen yıllarda eleştiriler doğrultusunda ICSD, 2014 yılında yeniden hazırlanarak ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-3’ (International Classification of Sleep Disorders Version 3 -ICSD-3)’ adıyla yayınlanmıştır (20). Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-3 sınıflaması 7 ana gruptan oluşmaktadır:

- 1.İnsomniler
- 2.Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
- 3.Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
- 4.Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
- 5.Parasomniler
- 6.Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7.Diğer uyku hastalıkları

2.3.Uykuda Solunum Bozuklukları

Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-3 sınıflamasındaki ana gruplardan biri ‘uykuda solunum bozuklukları’dır (20,21). Uyku esnasında solunum düzeninde patolojik düzeyde ortaya çıkan değişikliklerin yol açtığı, morbidite ve mortalite artışına neden olan klinik tablolar uykuda solunum bozuklukları olarak isimlendirilmektedir. Uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık ve 17 alt başlık olarak sınıflandırılmıştır:

A. Obstrüktif uyku apne sendromu

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

B. Santral uyku apne sendromu

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

C. Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları

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

D. Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

E. İzole semptom ve varyantlar

16. Horlama
17. Katatreni

2.4.Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

OUAS, uyku esnasında üst hava yolunda tekrarlayan tıkanmalar, bu tıkanmaya karşı solunum eforunun artması ve uykunun sık sık bölünmesiyle karakterize bir tablodur (21,22). Bu sendromda, uyku esnasında hipoksi reoksijenizasyon ve arousallar ile sonuçlanan parsiyel ya da tam üst hava yolu obstrüksiyonları izlenir (23). Uyku bölünmelerinin sonucunda uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığının sonucunda hipoksemi, arousalların sonucundaysa

sempatik sinir sistemi aktivasyonu oluşmakta, sonuç olarak OUAS hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır (24).

2.4.1.Tanımlar

Apne: 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımının azalması olarak tanımlanır (25). Uyku esnasında üst hava yollarında tam (apne) ve kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan, gece desaturasyon ve gündüz aşırı uyku hali ile seyreden bir durumdur (21). ICSD-3 sınıflamasına göre erişkin ve çocukluk çağı uyku apne sendromu olarak iki başlık altında sınıflanmıştır.

Erişkin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

A+B kriterleri veya C bulunmalıdır:

A.Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması;

1.Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni

2.Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması

3.Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması

4.Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması.

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

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

OCST’de sıklıkla EEG olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca AHİ yerine solunumsal olay indeksi (Respiratory Event Index, REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM’nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır.

Çocuk Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Çocukta OUAS tanısı için A+B kriterleri bulunmalıdır:

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması gerekir.

- 1.Horlama
- 2.Çocuğun uykusunda obstrüktif olayların gözlenmesi
- 3.Uykululuk, hiperaktivite, kişilik veya öğrenme sorunları

B. PSG'de aşağıdakilerden bir veya her ikisinin gösterilmesi;

- 1.Saatte 1 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya
- 2.Obstrüktif hipovekilasyon (total uyku süresinin %25'inden fazlasında $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı)
 - a.Horlama
 - b.İnspiratuar nazal basınç kaydında flattening (yassılaşıma) dalga formu izlenmesi
 - c.Paradoks torakoabdominal hareket.

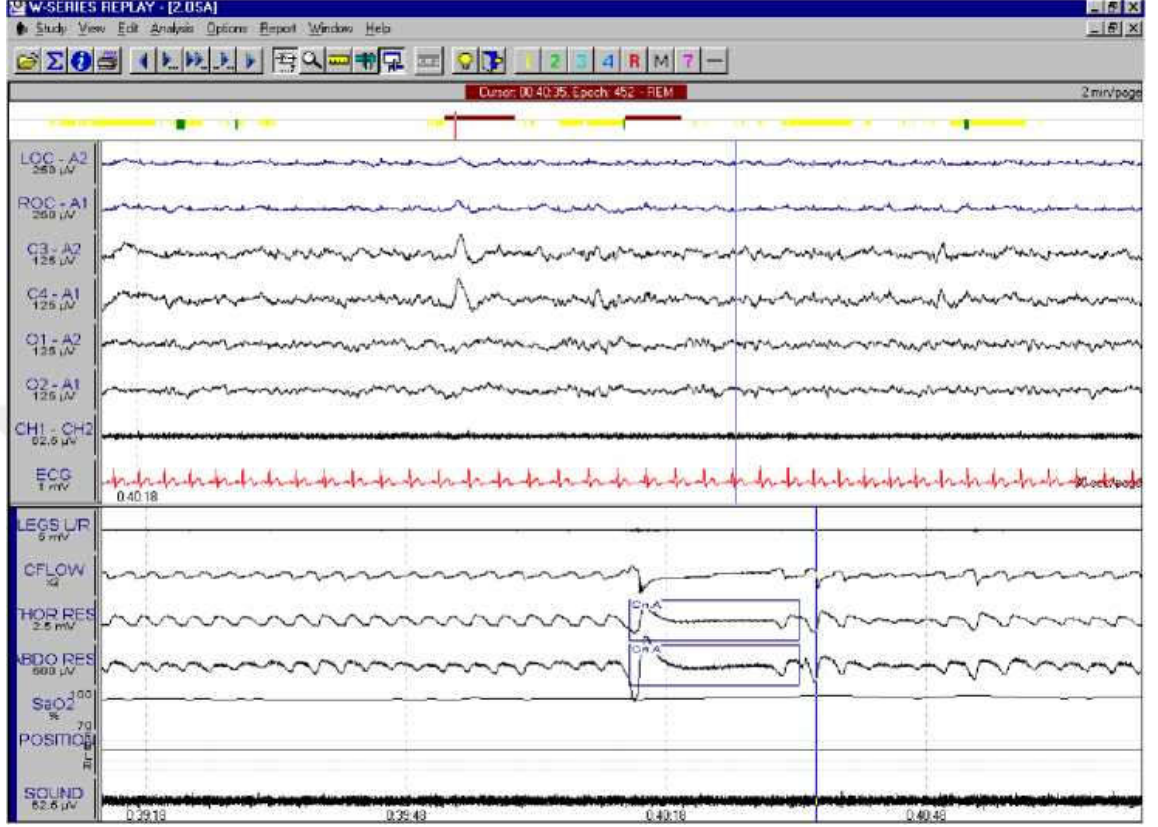
Apneler solunum çabasının olup olmamasına göre sınıflandırılmaktadır (26).

- 1.Apne süresince solunum çabası devam ediyor veya artıyorsa **obstrüktif apne** (Şekil1) olarak adlandırılır.



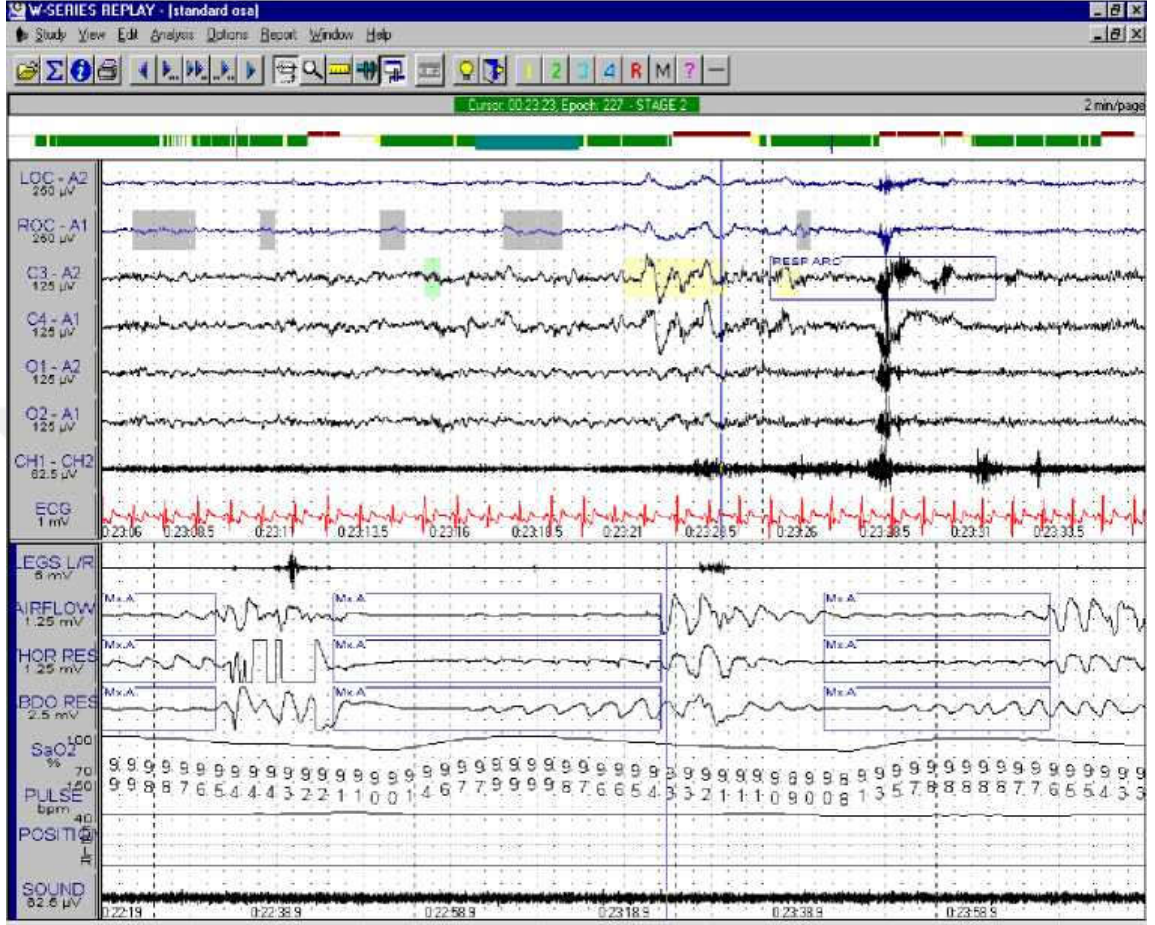
Şekil 1: Obstrüktif apne örneği

2. Apne süresince solunum çabası yoksa **santral apne** (Şekil 2) olarak adlandırılır.



Şekil 2: Santral apne örneği

3.Apne başlangıcında solunum çabası yok iken sonrasında solunum çabası ortaya çıkıyorsa **mikst apne** (Şekil 3) olarak adlandırılır.



Şekil 3: Mikst apne örneği

Hipopne: AASM'nin 2017 skorlama kılavuzunda, bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için aşağıdaki iki ayrı kriter yer almaktadır (27):

A. Aşağıdaki kuralların hepsi varsa hipopne olarak skorlanır.

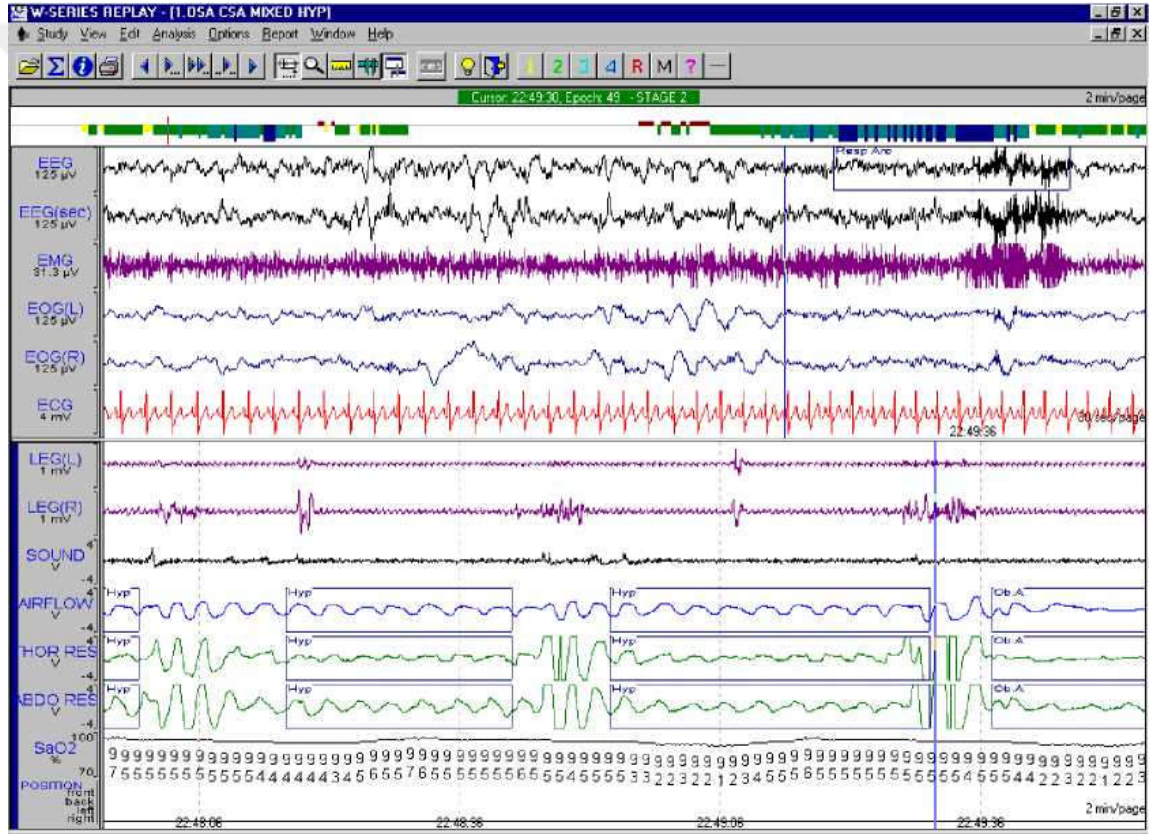
1.Nazal basınç sensörü (alternatif hipopne sensörü) bazalin en az %30'u kadar azalmalıdır.

2.Süre en az 10 sn olmalıdır.

3.Olay öncesi bazale göre > %3 satürasyon azalması olmalı ya da arousalla sonlanmalıdır.

B. Hipopne için aşağıdaki tüm kriterlerin sağlanması gereklidir.

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



Şekil 4: Hipopne örneği

Solunumsal Olay İndeksi (SOİ): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Arousal: Uyku sırasında apne veya hipopneyi sonlandıran daha hafif uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanmaktadır. NREM fazında EEG'de 3 saniyeden fazla süren alfa veya teta aktivitesine geçiş olurken, REM fazında eş zamanlı submental EMG amplitüdünde artış eşlik eder. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt şeklinde görülür, uykunun bölünmesine yol açar ve bu yüzden gündüz aşırı uyku hali görülür. Arousallar apneyi takiben üst hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için gereklidir. Bu konu hakkında hala tartışmalar olsa da arousal oluşumunda hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direnci gibi birden fazla mekanizma rol oynamaktadır (28).

Apne Hipopne İndeksi: Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Arousal indeksi: Uyku saati başına düşen arousal sayısıdır. Arousal indeksi 10'un altında ise normal olarak kabul edilir.

Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal (RERA): En az 10 saniye boyunca devam eden, artan solunum çabası ile karakterize bir durumdur. Solunum paterni arousal ile sonlanıyor ve olay hipopne veya apne kriterlerine uymuyorsa RERA olarak adlandırılır (26). Solunum çabasını ölçmek için özefagus manometresi tercih edilir.

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

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

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

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

Uyku histogramı (Hipnogram): Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı olarak isimlendirilir ve uyku histogramı (hipnogram) olarak gösterilir.

2.4.2.Epidemiyoloji

OUAS için prevalans bildirimleri daha çok erişkin toplumda yapılan çalışmalardan elde edilmektedir. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda OUAS prevalansı erkeklerde %7-10, kadınlarda ise %5-7 olarak tespit edilmiştir (29-30). Türkiye’de 2010 yılında yapılan TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında OUAS prevalansının kadınlarda %11,2, erkeklerde %20,1 olduğu bildirilmiştir (31).

OUAS tüm yaş dönemlerinde görülebilse de en fazla 40-65 yaşlar arasında karşımıza çıkmakta ve 65 yaşından sonra görülme oranı plato çizmektedir. Yaş faktörünün tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı henüz kanıtlanmamıştır. Yaş ile OUAS prevalansı arasındaki ilişkinin karmaşıklığı, yaşlılarda OUAS’ın saptanmasındaki güçlüklerle açıklanabilir. Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan fazla bildirilmiştir. Cinsiyete bağlı bu farklılık kadınların apne ve horlama gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastalarda erkek hastalara göre daha az düşünmelerinden kaynaklanabilmektedir. OUAS sıklığının menopoz öncesi kadınlarda erkeklerden az olması ise seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır (32). Gebelikte horlama semptomunda artış bildirilmiş ancak polisomnografik incelemelerde OUAS tanısında artış bulunamamıştır. Gebelikteki horlama artışının kilo artışı ve yaygın farinks ödemeine bağlı olduğu düşünülmüştür (32).

2.4.3.Fizyopatoloji

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, oluşum mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. Uyku sırasında üst havayolu açıklığı, inspiyum sırasında faringeal lümende meydana gelen negatif basıncın kollabe edici etkisiyle üst havayolunu açık tutmaya çalışan güçlerin dengesine bağlıdır. Bu dengenin kollabe edici güçler lehine bozulmasıyla uyku sırasında solunum bozuklukları görülür (33).

OUAS'lı hastalarda ÜSY obstrüksiyonu en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişmektedir. Bu obstrüksiyonun aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem tedavisinin planlanmasında hem de patogenezinin anlaşılmasında son derece önemlidir.

OUAS'da uyku sırasında anatomik ve nöromusküler nedenlere bağlı olarak daralmış hava yolundan yeterli akımın sağlanabilmesi için hasta solunumsal eforunu artırmak zorunda kalır. Venturi ve Bernoulli prensiplerine göre, artan solunumsal efor sonucu hava ne kadar dar bir bölgeden geçerse hızı da o derece artar ve çevresinde daha fazla negatif basınca neden olur. Normal şartlarda inspirasyon sırasında dilatatör kaslar kasılarak hava yolunu stabilize eder ve böylece kollaps önlenir. İleri derecede üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet oluşması veya dilatatör kasların nöromuskuler disfonksiyonu nedeniyle hava yolunda kollaps ve obstrüksiyon oluşur. Paradoks olarak artış gösteren negatif hava yolu basıncı nedeniyle daha fazla kollaps ve hava akımına karşı daha fazla direnç artışı görülür (34).

OUAS fizyopatolojisi yaş, cinsiyet, obezite, ilaç kullanımı, anatomik nedenler, mekanik etkenler, santral nedenler, üst solunum yolu kas fonksiyonu, üst solunum yolu ve reflekslerinden etkilenir. Çok sayıda faktörün içiçe geçişi söz konusudur. OUAS gelişimi ile ilişkili fizyopatolojiyi açıklamaya çalışan çok sayıda teori ortaya atılmıştır ancak pek çok teoriyi bir arada içeren 'birleşik teori' daha fazla kabul görmektedir (35).

2.4.4.Risk Faktörleri

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. En önemli risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir. OUAS'a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 2'de sıralanmıştır.

Tablo 2: OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri

- Obezite
- Yaş
- Erkek cinsiyet
- İrk
- Sigara, alkol, sedatif kullanımı
- Eşlik eden hastalıklar
- Genetik faktörler

Obezite: Obezite, OUAS gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Obezite tanılı hastalarda lateral farengeal duvarda yağ yastıkçıklarının birikiminin fazla olması sebebiyle tıkanma olasılığı artmaktadır (36). Obezite; akciğer volümlerinde azalmaya ve buna bağlı ÜSY'nin kaudal traksiyonunun kaybına neden olarak farinksin kollapsibilitesini artırmaktadır (37). Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir risk faktörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (38). Kısa ve kalın boyunlu kişilerde OUAS daha sık izlenmektedir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OUAS riskini artırmaktadır.

Yaş: İlerleyen yaşlarda ÜSY kas tonusu azalır, vücut yağ dağılımında değişiklikler oluşur ve üst solunum yollarının tıkanmaya eğilimi artar. OUAS'da prevalans özellikle 40-65 yaş grubunda artmakta ve 65 yaşında plato çizmektedir (39).

Cinsiyet: Yapılan çalışmalar OUAS'lı hastalarda kadın/erkek oranı 1/3 olarak bildirilmiştir (40-41). Kadınlarda OUAS'ın erkeklere kıyasla daha az görülmesi üst havayolunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin farklı olmasına bağlanmıştır. Hormonal farklılıkların da OUAS prevalansında cinsiyetler arası farklılığa neden olduğu düşünülmektedir. Premenapozal kadınlarda diğer risk faktörleri olsa bile OUAS daha az görülmektedir. Hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (42).

Genetik özellikler ve İrk: OUAS'ın konjenital hastalıklarla olan ilişkisi nedeniyle genetik faktörlerin öneminden bahsedilmektedir (43). Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdaki daha yüksek olduğu bildirilmektedir (44). Üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden veya solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum

bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (45). Türkiye’de 2003’te yapılan bir çalışmada OUAS’lı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin sağlıklı kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (46). Irksal ve etnik farklılıkların OUAS’la ilişkisi konusunda az sayıda veri bulunmaktadır. Redline ve ark.’larının Amerikalı beyaz ve siyahi gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç siyahilerde OUAS riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (47).

Alkol ve İlaçlar: Sedatif ilaçlar ve alkol, üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak apne oluşumuna neden olmaktadır (42). Uyumadan önce alkol kullanımının üst havayolunda kollapsı artırdığı ve OUAS’a predispozisyon yarattığı çalışmalarda gösterilmiştir (48).

Sigara: Sigaranın hava yolu enflamasyonunu artırdığı ve ÜSY’de konjesyona yol açarak OUAS gelişme riskini artırdığı düşünülmektedir (49).

Eşlik eden hastalıklar: OUAS birçok klinik tablo ile birliktelik gösterir. Bu klinik durumlar Tablo 3’te görülmektedir (50).

Tablo 3: OUAS ile ilişkili hastalıklar (50)

Üst solunum yolu patolojileri -Hipertrofik tonsiller, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allejrik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larinks hastalıkları
Kraniofasiyal bozukluklar -Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları, akciğer hastalıkları kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, intertisyel akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, pektus ekskavatum
Endokrin hastalıklar -Diabetes Mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite, kardiovasküler hastalıklar, aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
Gastrointestinal hastalıklar -Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları -Sistemik Lupus Eritomatozis, Romatoid Artrit, Skleroderma, nöropsikiyatrik hastalıklar nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Myastenia Gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar
Diğer -Polikistik Over Hastalığı, menopoz, gebelik

2.4.5. Klinik Bulgular

Semptomlar

OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uykululuk halidir (51-52). Riskli hastaların belirlenmesi için fizik muayene ve detaylı uyku öyküsü esastır (53). OUAS semptomları; uyku bozukluğuna bağlı semptomlar ve sistemik semptomlar olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (Tablo 4).

Tablo 4: OUAS semptom ve sonuçları

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uyku hali Yetersiz uyku Bilişsel bozukluklar Karakter ve kişilik değişiklikleri İmpotans	1- Kardiyopulmoner Semptomlar Uykuda boğulma hissi, Atipik göğüs ağrısı Nokturnal aritmiler 2- Nöropsikiyatrik Semptomlar Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite 3- Diğer Semptomlar Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastroözofageal reflü

Horlama: Horlama OUAS'lılarda en sık ve en erken görülen semptomdur (54). Horlama, uyku sırasında orofarinkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan vibratuar, kaba, gürültülü bir ses olarak tanımlanır. Doktora başvurunun sıklıkla ilk sebebidir ve sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

OUAS'lı hastalarda uykunun sık tekrarlayan apnelere kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipik bir bulgudur (50). Horlaması olanlarda yüksek OUAS prevalansı olmasına rağmen, bu semptomun pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %56 olarak saptanmıştır (53).

Tanımlı Apne: Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli nedenlerden biri de eşleri veya yakınları tarafından farkedilen solunum durmalarıdır. Hastaların eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, solunumun durduğunu, bu esnada göğüs ve karın hareketlerinin sürdüğünü tanımlarlar. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında sürmektedir ve bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiriyum takip etmektedir (50).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), OUAS'ı çağrıştıran en önemli bulgudur. Yineleyen apne, hipopne ve arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastaların ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmesi şeklinde tanımlanır (53). Spesifik bir belirti olmayan GAUH birçok patolojik durumda görülebilmektedir. Toplumun %30-50'si OUAS olmadan GAUH tarifleyebilir (55). Oluşan aşırı uykululuk durumu kişilerin gündüz motor aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak hafızada zayıflama, refleks ve becerilerde azalma söz konusudur (56).

GAUH'un şiddetini belirlemek için, Epworth uykululuk skalası (EUS) ve Stanford uykululuk skalası gibi birçok standart anket oluşturulmuştur (57). EUS, gündüz uyku halini göstermekte kullanılan ve 8 sorudan oluşan bir testtir (Tablo 5). EUS hem klinik uygulamalarda hem de araştırmalarda uykululuk düzeyini değerlendirmede en sık kullanılan testtir.

Tablo 5: Epworth Uykululuk Skalası

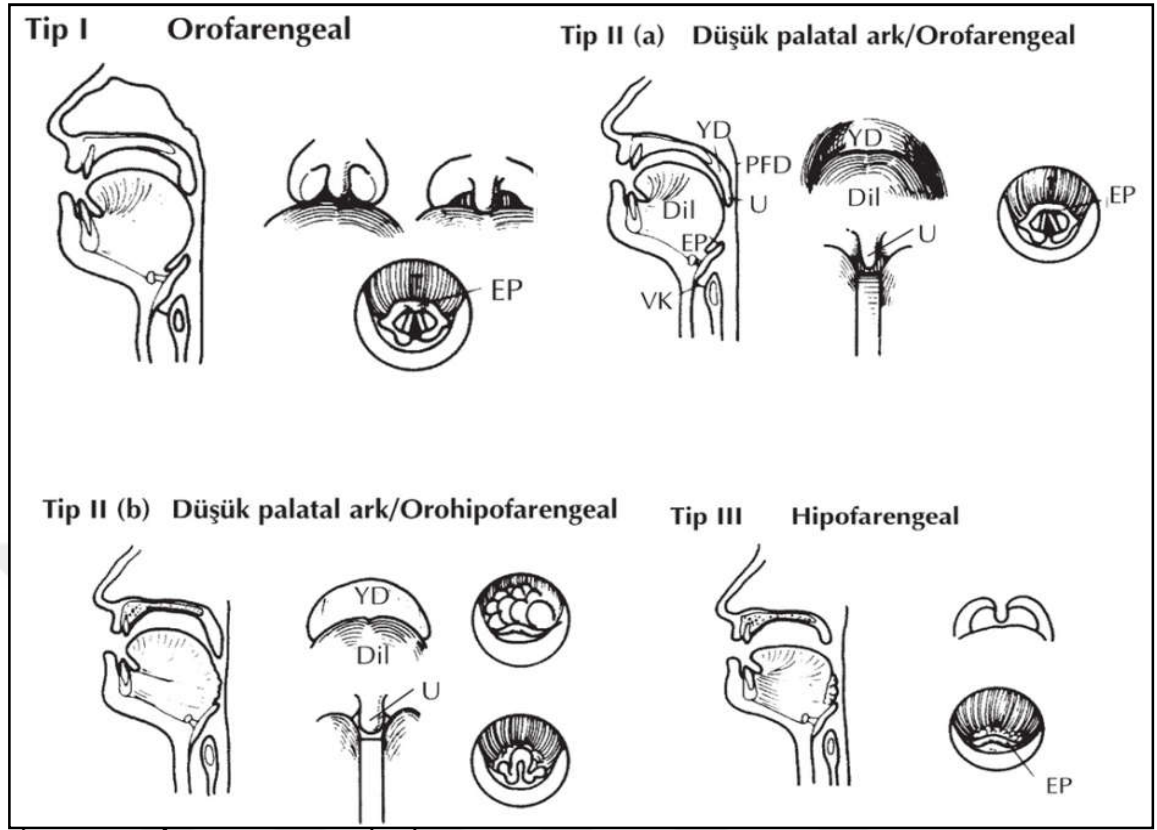
Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?	PUAN
1) Oturur durumda gazete veya kitap okurken	
2) Televizyon seyrederken	
3) Pasif olarak toplum içinde otururken (toplantı, tiyatro...)	
4) Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken	
5) Öğleden sonra istirahat için uzanmışken	
6) Birisiyle oturup sohbet ederken	
7) Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken	
8) Trafikteki kısa süreli durduğunuzda	

Kişinin uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. 10 puan ve üzeri olgular pozitif kabul edilir. Yapılan çalışmalarda bu skalanın Türk toplumunda gündüz uyku halini göstermede güvenilir olduğu gösterilmiştir (58).

Fizik Muayene

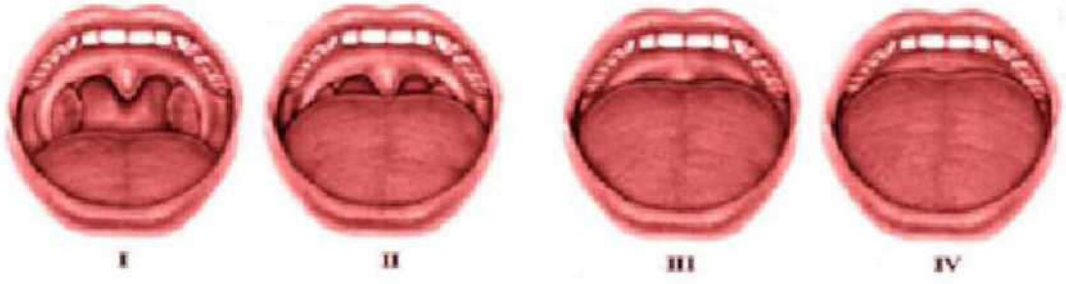
OUAS'lı hastalarda fizik muayenenin amacı; hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörleri tespit etmek ve en doğru tedaviyi belirlemektir. Fizik incelemede üst havayolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septum deviasyonu, tonsiller hipertrofi, büyük ve ödemli uvula, retrognati) araştırılmalıdır.

Dilin sert ve yumuşak damakla olan ilişkisi, ağız içindeki boyutu değerlendirilir. Bu değerlendirme yapılırken Friedman'ın önerdiği mallampati sınıflamasının bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir (59-60). Uyanıklık sırasında nöromusküler kompanzasyon mekanizmaları farinks dilatatör kaslarının etkinliğini arttırarak, farinks açıklığının korunmasını sağlar. Uykuya geçişle bu koruyucu mekanizma kaybolur ve üst hava yolu dilatatör kasları ile inspiratuar kaslar arasındaki uyumsuzluk nedeniyle üst hava yolunda kollapsa yatkınlık oluşur. Üst hava yolu negatif inspiratuar basınca karşı koyamaz ve en zayıf noktadan kollabe olur. Fujita, kollaps paternini orofarengeal kollaps (Tip1), düşük palatal ark ile birlikte orofarengeal kollaps (Tip2a), düşük palatal ark ile birlikte orohipofarengeal kollaps (Tip2b), hipofarengeal kollaps (Tip3) olarak tarif etmiştir (Şekil 6). Bu seviyelerden bir yada daha fazlasındaki bir anatomik obstrüksiyon, artmış havayolu direnci ve artmış negatif intratorasik basıncı yaratarak değişen derecelerde uyku ilişkili obstrüksiyona neden olur (61).



Yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda FDP evrelerinin hastalığın şiddeti ile artış gösterdiği gözlenmiştir (59). Hastadan ağız içinde dilini istirahat halinde tutarken ağızını açması istenir (Şekil 5). Dil ile yumuşak damak-tonsilla palatina ilişkisi 1'den 4'e kadar aşağıdaki şekilde numaralandırılır:

- Evre 1:** Uvula, yumuşak damak ve tonsillerin tamamı görülür.
- Evre 2:** Uvula ve tonsillerin üst kısmı görülür.
- Evre 3:** Uvula ve yumuşak damağın sadece bir bölümü görülür.
- Evre 4:** Sadece sert damak görülür, yumuşak damak görülmez.



Şekil 6. Friedman dil pozisyonu

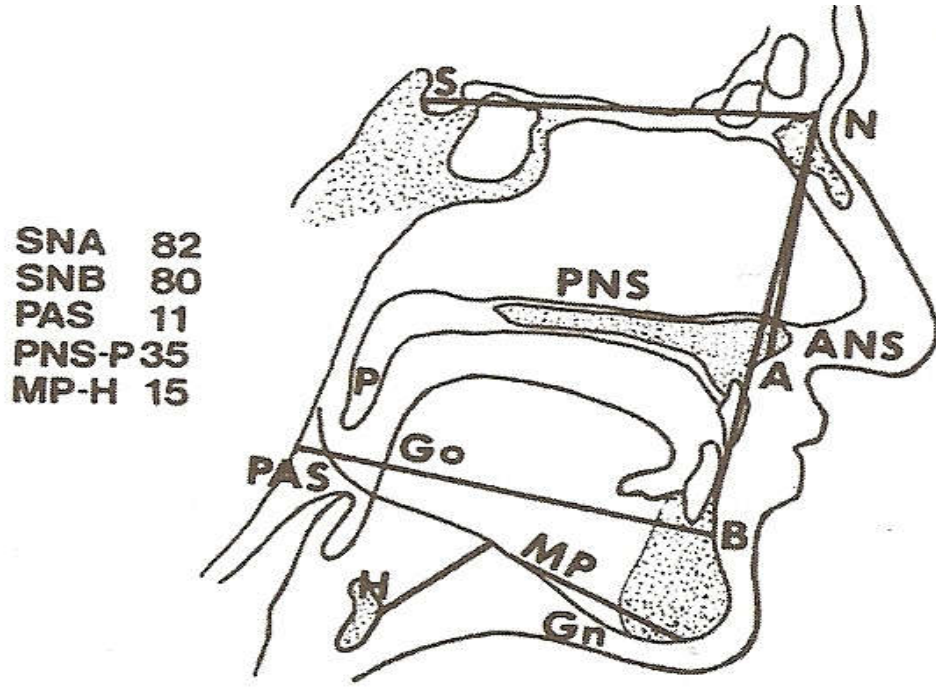
OUAS'ın birçok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili olduğu hastalıkların iyi bilinmesine rağmen, sadece klinik özelliklere dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığı düşüktür. Bu nedenle fizik muayene bulgularının normal olabileceği ancak bu durumun OUAS tanısını dışlamak için yeterli olmadığı unutulmamalıdır.

Tanı Yöntemleri

1. Radyolojik tanı: Üst solunum yolunun görüntülenmesi, tanıdan çok uygulanacak tedavi şeklinin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır

Kullanılan radyolojik tetkikler;

- a.Sefalometri
- b.Bilgisayarlı tomografi (BT)
- c.Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- d.Floroskopi
- e.Akustik refleksiyon



Şekil 7: Standart sefalometrik izlem (61)

S: Sella; N: nasion; A: subnazal; B: supramental; SNA: maksilladan kranial tabana; ANS: anterior nazal spin; PNS: posterior nazal spin; P: uvula ucu; PNS-P: yumuşak damak uzunluğu; PAS: posterior havayolu boşluğu; MP: mandibüler düzlem; H: hyoid; Go: gonion; Gn: gnathion.

2. Endoskopik tanı: OUAS'lı hastalarda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nin değerlendirilebildiği tanı yöntemidir. Bu işlemde hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesinin ve seviyesinin belirlenmesi mümkündür.

3. Polisomnografi: OUAS tanısında altın standart yöntem polisomnografidir (62). Bu test uyku laboratuvarında yatırılarak veya hastanın evinde uygulanabilir. Uyku laboratuvarında yapılan PSG'ler ayaktan yapılan çalışmalardan daha doğrudur (63). Bu tetkik, uykunun yapısını, uykuda fizyolojik ve patolojik değişimleri, uyku dönemleri ile ilişkili olarak ortaya koymaktadır. PSG hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve tedavisinin planlanmasında kullanılır. PSG'de; EEG, EKG, elektrookülografi, submental elektromyografi, ön tibial elektromyografi, göğüs ve karın pletismografisi kullanılmaktadır. Burun ve ağız hava akımı termistör ile,

arteryal oksijen saturasyonu pulse oksimetre ile ölçülmekte, vücut pozisyonu değerlendirilmektedir. Tablo 6'da PSG endikasyonları verilmiştir (62).

Tablo 6: PSG endikasyonları

- 1.Uykuda solunum bozuklukları (USB) tanısında, pozitif havayolu basınç cihazlarının titrasyonunda, USB tedavisinin değerlendirilmesi ve takibinde
- 2.Diğer solunum bozuklukları (USB semptomları varsa)
- 3.Narkolepsi
- 4.Parasomni ve uyku ilişkili nöbet hastalıkları
- 5.Huzursuz bacaklar sendromu (RLS) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD)
- 6.İnsomni ve depresyon
- 7.Diğer bozukluklar

4. Yardımcı tanı yöntemleri: OUAS'lı hastalarda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki faydaları sebebi ile, idrar ve kan tahlillerinden kan gazları ve EKG'ye kadar pek çok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir.

2.4.6. Tedavi Yöntemleri

Genel Önlemler

Trafik ve İş Kazaları Konusunda Uyarma: OUAS'lı olguların GAUH nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmakta, bu nedenle kaza yapma riskleri artmaktadır. Bu kişiler, trafik kazaları ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi olana kadar araç kullanmaları engellenmelidir.

Kilo Verme: Obezite, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Cerrahi yöntemler veya diyetle kilo veren obez OUAS'luların semptomlarında belirgin düzelmeler gözlenmiştir. Hastaların beden kitle indeksi (BMI) < 25 kg/m² olacak şekilde kilo vermesi sağlanmalıdır.

Sigaranın Bıraktırılması: Sigara havayolu enflamasyonunu ve ödemi arttırarak OUAS gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sigarayı bırakmanın OUAS'da uyku kalitesini düzelttiği ve solunumsal olayların gelişimini azalttığı gösterilmiştir (64).

Alkol ve Sedatif-Hipnotiklerden Sakınma: Yapılan çalışmalarda OUAS'lı hastaların alkol aldıkları zaman horlama ve apne indekslerinin arttığı gösterilmiştir (65). Hastalara alkolü bırakmaları konusunda psikolojik ve gerekirse farmakolojik destek sağlanmalıdır. Sedatif ilaç kullanımı, ÜSY kas tonusunu sağlayan sinirlerin aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını arttırmaktadır (66). Bu nedenle OUAS'lılarda sedatif ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Yatış Pozisyonu: Sırtüstü pozisyonda dil arkaya doğru yer değiştirerek pasajın daralmasına neden olmaktadır. Pozisyon bağımlı OUAS'lı hastalarda, hastaların sırtüstü yatmasını engellemek amacıyla pijama arkasına, sırtta gelecek şekilde dikilecek cebe tenis topu gibi bir cismin yerleştirilmesi, hastanın sırt üstü yatma ihtimalini azaltacağı için, şikayetlerin ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir (67). Ek olarak hastalara yatak başlarını yükseltmeleri önerilmektedir.

Medikal Tedavi

Protriptilin, östrojen, metilksantin, asetozolamid ve medroksiprogesteron asetat gibi ajanlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur ancak ilaç tedavisinin kabul edilen geçerliliği bulunmamaktadır (68).

Ağız İçi Araçlar (AİA)

Ağız içi araçların temel fonksiyonu dilin farinks arka duvarına yaklaşmasını ve obstrüksiyona neden olmasını engellemek, havayolunu genişletmek ve kas fonksiyonları üzerine etki ederek kasın direncini azaltmaktır. Bu araçlar daha çok retrognati ve mikrognatisi olan obez olmayan hastalarda etkilidir (69).

AİA tedavisi, basit horlama tanısı olan ya da kilo verme ve pozisyon değişikliği gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUAS'lı hastalarda, devamlı pozitif hava basıncı (CPAP) tedavisini reddeden yada tolere edemeyen orta ve ağır derece OUAS'lı hastalarda veya cerrahi girişimi reddeden hastalarda tercih edilir. Temporomandibuler eklem rahatsızlığı ve artriti olan hastalar ile nazal obstrüksiyon varlığında AİA tedavisi kontrendikedir (70).

Didgeridoo Terapi

Didgeridoo Aborjinler tarafından kullanılan ve anavatanı Avusturalya olan üflelemeli bir çalgıdır. Bu aletle birkaç ay boyunca pratik yapıldığında havayolu dilatasyonunu ve farengeal duvarların kontrolünü sağlayan üst havayolu kaslarının güçlendiği ve bu sayede gündüz uykusuzluğunun, horlamanın azaldığı gösterilmiştir (71-72).

Cerrahi Tedavi

OUAS'ta hastalığın ağırlığına bağlı olarak pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavileri altın standart tedavi seçeneği olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (73). OUAS tanısı konan hastalarda uygulanabilecek pek çok cerrahi tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu cerrahi tedavi yöntemleri 5 ana grup altında incelenebilir;

1.Nazal cerrahiler

2.Palato-Faringeal cerrahiler

3.Dil köküne yönelik cerrahiler

4.Maksillomandibuler ilerletme

5.Trakeotomi

Nazal Cerrahiler: Nazal cerrahilerde amaç, nazal CPAP kullanımını kolaylaştırmak, uyku sırasında ağız solunumunu azaltmak ve fizyolojik solunumu sağlamak için nazal açıklığı genişletmektir. Uyku sırasında ağız solunumu dilin posteriora yerleşmesine ve bu durumda havayolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır. Septoplasti, alt konka redüksiyonu veya radyofrekans uygulaması, nazal valv rekonstrüksiyonu uygulanan cerrahi yöntemlerdir (74).

Palato-Faringeal Cerrahiler: Yumuşak damak cerrahisi; yumuşak damak ya da velofarengeal alana yönelik yapılır. OUAS'da retropalatal obstrüksiyonun düzeltilmesi için uygulanan cerrahi girişimlerden biri Uvulopalatofaringoplasti (UPPP)'dir. Sadece üst farengeal seviyede tıkanıklığı olan hastalarda tek başına uygulanabildiği gibi, havayolunun birden fazla seviyede sorunu olan hastalarda diğer girişimlerle birlikte uygulanabilir. UPPP uvulanın tümü, yumuşak damak distal

parçasının bir bölümü, palatin tonsiller ve ön ile arka tonsil plikalarındaki aşırı mukozanın rezeksiyonunu içerir (75).

Hastaların çok az bir kısmında horlama ve uykuda nefes durmasının nedeni uzun ve kalın bir uvuladır. Bu yüzden son derece sınırlı bir hasta grubunda uvulektomi uygulanmaktadır (76). Bu işlemi makas, bistüri, lazer, radyofrekans veya koter ile yapmak mümkündür. Uvulektomi postoperatif dönemde hasta konforunu azalttığından günümüzde tercih edilen bir cerrahi yöntem olmaktan çıkmıştır. Yumuşak damağa yönelik olarak son yıllarda oldukça sık tercih edilen bir diğer yöntem de radyofrekans ile termal ablasyon veya radyofrekansla doku hacim küçültülmesidir. Yüksek frekanslı akım dokudan geçirilerek, istenen bölgelerde ısınma oluşturur ve buna bağlı hacim küçülmesi meydana getirir (76).

Son yıllarda OUAS cerrahisinde Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti (ESF) tekniğini de uygulanmaya başlanmıştır (73). ESF tekniğinin amacı palatofaringeal kasını izole edip, supero-antero-laterale rotasyonunu sağlayarak lateral duvarda gerginlik oluşturmak ve lateral faringeal duvar kalınlığını azaltmaktır. Anterior palatoplasti de uygulanan cerrahi yöntemlerden biridir (77). Sert damak yumuşak damak sınırından 1 cm altından horizontal uzunluğu 4cm, genişliği 1 cm yarım ay şeklinde yumuşak damak kesilir. Kesi kas dokusunu içermez ve mukoza eksize edilmiştir. Antero-postero eksende suture edilerek kesi bölgesi kapatılır. Suturasyon sonrası yumuşak damak öne ve süperiora doğru yer değiştirir.

Dil köküne yönelik cerrahiler: OUAS tanısı ile izlenen erişkin hastaların yarısında patoloji yumuşak damak seviyesindeyken diğer yarısında dil kökü ve hipofarenks seviyesindedir. UPPP başarısızlıkları sefalometri ile değerlendirmiş ve ısrarlı obstrüksiyonun kaynağı dil kökü olarak gösterilmiştir (75). Dil kökü ve hipofarengal bölgelerin tedavisinde kullanılan prosedürler etki mekanizmalarına göre üç grupta toplanırlar. Bunlar dokuların azaltılması, gerginlik artırılması ve havayolu mesafesinin artırılmasını içerir. Lazer orta hat glossektomisi retrolingual hava pasajını genişletmek amacıyla ağız içinden yapılan cerrahi prosedürdür (78). Dil kökünün orta hattında 2.5x5 cm'lik kısmı lazer ile eksize edilmektedir. Komplikasyon riski yüksek bir girişimdir. Lingualplasti orta hat glossektomi de yapılan dil kökü eksizyonunun biraz daha arkaya ve yanlara uzatıldığı cerrahi bir prosedürdür. Dil kökü hacmini küçültmeye yönelik yapılan diğer bir işlem dil

köküne radyofrekans uygulamasıdır. Radyofrekans ile gelişen koagülasyon nekrozu skarlarla iyileşir ve dil kökü volümü azalır. SMILE (Submucozal Minimally Invasive Lingual Excision) tekniği ise koblatör aracılığı ile vallekulanın 1 cm anteriorundan insizyonla girilip submukoza dokuların eksize edildiği bir cerrahi prosedürdür (79).

Genioglossal ilerletme tekniği ile genioglossus kasının gerilimi artırılır ve uyku sırasında oluşan kollaps önlenir (80). Transoral robotik dil kökü rezeksiyonu OUAS'lı hastaların cerrahi tedavisinde yeni bir tekniktir (81).

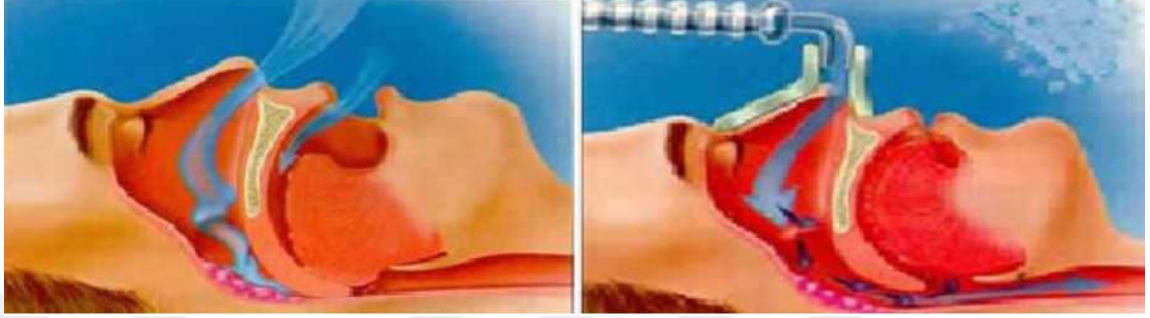
Transoral robotik cerrahinin en önemli avantajı üç boyutlu görüş ve her düzlemde doku rezeksiyonu imkanı sayılabilmesidir. Eksternal insizyon yapılmaması açık yaklaşımlara göre bir diğer avantajdır. Transoral robotik cerrahinin dezavantajları arasında ise taktil hissinin olmaması, bazı olgularda kanama kontrolünün güç olabilmesi ve ekonomik yükünün ağır olması sayılabilir.

Maksillomandibuler ilerletme: Maksillo-mandibular ilerletme OUAS'ın cerrahi tedavisindeki en etkili tekniktir. Maksillo-mandibular ilerletme faringeal ve hipofaringeal hava yolunu, kemik çatıda yaptığı değişikliklerle genişletmektedir. Maksilla ile mandibulanın beraber öne çekilmesi üst hava yolu genişliğini arttırdığı gibi suprahoid ve velofaringeal kasların da gerginliğini ve kollapsa dirençlerini artırır (82).

Positive Airway Pressure (PAP) Tedavisi

Pozitif havayolu basıncı tedavisi OUAS'da altın standart tedavidir ve ilk olarak 1981 yılında Colin Sullivan tarafından kullanılmıştır. Kullanılmaya başlandığı günden bugüne kadar geçen süre içinde alternatif tedaviler PAP tedavisinin yerini alamamıştır. Başlangıçta cihazlar çok büyük ve gürültülüken son 20 yıldaki teknik gelişmeler sonucunda cihazların ağırlıkları ve gürültüleri azalmış, özel aksesuarlar eklenmiştir (83). PAP tedavisinin üst solunum yolu kasları üzerine etkisi yoktur ve sadece kullanıldığı sürece 'iyileştirici cihaz' etkisi göstermektedir. Bu nedenle hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin %70'den az olmaması ve her gece için en az 4 saat kullanmasıdır (84).

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP): PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OUAS'ın etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. Bu cihazlar hem inspiryumda, hem de ekspiryumda sabit basınç vererek üst solunum yolu tıkanıklığının açılmasını sağlar (Şekil 6).



Şekil 8: CPAP cihazı ile pozitif basınç verilerek üst solunum yolu tıkanıklığının açılması

CPAP cihazı, yüksek devirli bir jeneratör içerir ve sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayarak ayarlanabilir basınçta hava akımı oluşturur. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığı ile hastanın üst solunum yollarına sürekli pozitif basınçlı hava verilir. Bu basınç 2-20 cmH₂O arasında değişecek şekilde ayarlanabilir. Tüm bir siklus boyunca cihaz basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda basınç düştüğü ölçüde akımı artırır ve böylece üst solunum yollarında sürekli sabit bir basınç sağlanmış olur (85).

Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP): BPAP tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygulanır. Ekspirasyonda verilen basınca 'expiratory positive airway pressure' (EPAP), inspirasyonda verilen basınca 'inspiratory positive airway pressure' (IPAP) adı verilir. BPAP cihazları ile inspirasyona göre ekspirasyonda daha düşük basınç uygulanmaktadır. Bunun nedeni, uyku sırasında havayolu rezistansının ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda daha fazla olmasıdır. OUAS'a alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği (KOAH, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu gibi) veya CPAP tedavisinin tolere edilemediği yüksek basınç desteğinin gerektiği durumlarda BPAP tercih edilmelidir (86).

Otomatik CPAP: Hastalara tüm gece farklı basınçlar uygulayarak, gereksiz, sürekli yüksek basınç kullanımını ortadan kaldıracığı ve tedaviye uyumu arttıracığı düşünülerek otomatik CPAP cihazları (Auto CPAP/APAP) üretilmiştir (87). Vücut pozisyonu, uyku evresi, alkol kullanımı yada kilo değişimi nedeniyle geceden geceye değişen basınç gereksinimini karşılamak APAP cihazları ile mümkün olabilmektedir.

Otomatik BPAP: BPAP endikasyonu olan hastalarda konforu artırmak üzere tasarlanmıştır. Cihaz, hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar (88). Uygulanan BPAP basıncını tolere edemeyen hastalarda veya efektif BPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncına karar verilemeyen durumlarda kullanılması uygundur.

BPAP S/T: BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir (89). Alveoler hipoventilasyona yol açan patolojisi olan hastalarda ve spontan solunumu olan ancak tetikleme gücünün yetersiz olduğu durumlarda kullanma endikasyonu bulunmaktadır.

Average Volume-Assured Pressure Support (AVAPS): AVAPS, garantili ventilasyon desteğine ulaşmak için IPAP basıncını otomatik olarak adapte eden ve hedeflenen tidal volüme göre inspiratuar basıncı artırıp azaltan cihazlardır. Hastaya sabit bir tidal volüm sağlamak amacıyla otomatik olarak değişen basınç desteği uygulamaktadır (90).

Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV): Hastada sürekli ayarlama yaparak değişken basınç ihtiyacını minimum basınçlarda tutup, gereksiz idyopatik santral apnelerin oluşumunu önleyen bu cihaz PSG'de Cheyne Stokes solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıkta ise tercih edilebilir (91).

2.4.7. OUAS Komplikasyonları

OUAS sonuçları farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne ve arousallar sonucu tekrarlayan hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü sempatik sistem aktivasyonu ve hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum tekrarlayan iskemi reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (92). Uyku bozukluklarının sık görülen tablolarından biri

olan ve mortaliteye neden olabilen OUAS'ın erken tanı ve uygun tedavisi hayati önem taşımaktadır (93). OUAS komplikasyonları Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7: OUAS komplikasyonları

- 1.Kardiyovasküler komplikasyonlar
- 2.Pulmoner komplikasyonlar
- 3.Metabolik ve Endokrinolojik komplikasyonlar
- 4.Nöropsikiyatrik komplikasyonlar
- 5.Nefrolojik komplikasyonlar
- 6.Gastrointestinal komplikasyonlar
- 7.Hematolojik komplikasyonlar
- 8.Ani ölüm
- 9.Sosyoekonomik sonuçlar

OUAS hastalarında görülen komplikasyonların temelinde iki önemli olay vardır (94). Bunlar;

- Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (İntraplevral basınç dalgalanmaları, intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.)

- Sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle otonom sinir sistemi aktivasyonudur.

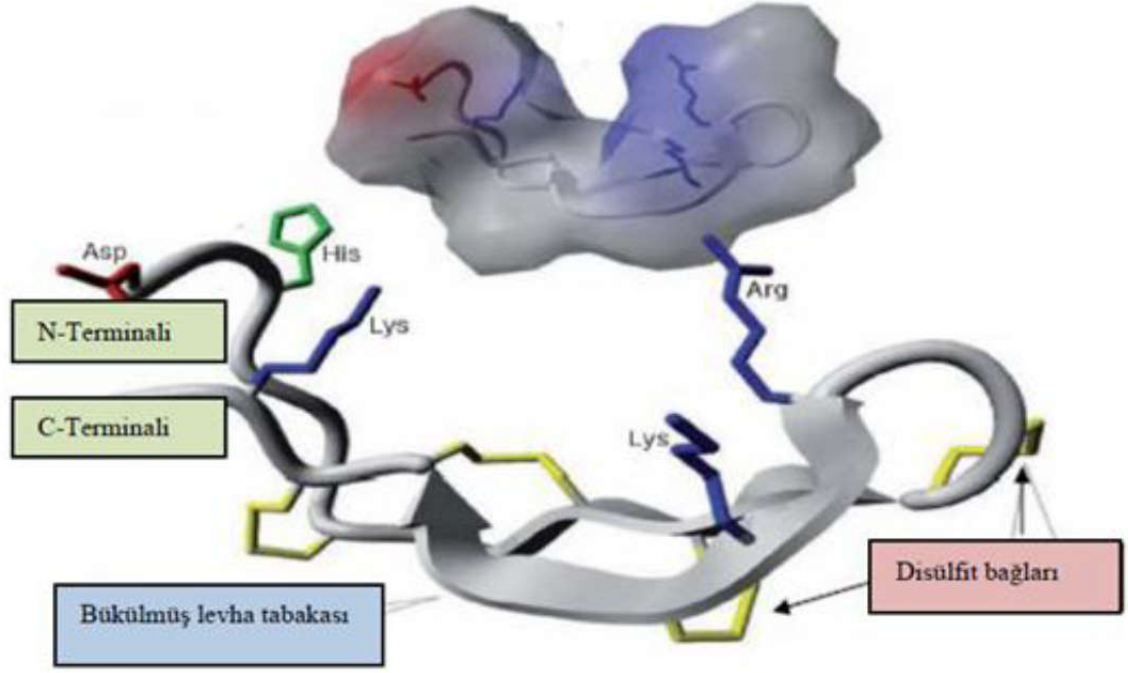
2.5. OUAS ve Hepsidin

Hepsidin, son yıllarda birbirinden bağımsız iki araştırmacı grup tarafından insan idrarından ve serumundan yeni bir antimikrobiyal peptid olarak izole edilen küçük,sisteinden zengin katyonik bir maddedir (95). Hepsidin 2000 yılında Krause ve ark.'ları tarafından ilk kez gösterilmiştir ve LEAP- 1(Liver Expressed Antimicrobial Peptid) ismi verilmiştir (96). Aynı molekül eş zamanlı olarak, 2001 yılında Park ve ark.'ları tarafından insan idrarından saflaştırılarak elde edilmiş,

karaciğerde sentezlenmesi (Hep) ve antimikrobiyal özelliklerinden (-sidin) dolayı bu isim (Hepatic bactericidal protein) verilmiştir (97).

Hepsidin demir metabolizmasıyla bağlantısını Nicolas ve ark.'ları (98) ile Pigeon ve ark.'ları omurgalılarda göstermişlerdir (99). Nicolas ve arkadaşları farelerde hepsidin geninin demir metabolizmasında rol oynadığını, glikoz metabolizmasına bağlı transkripsiyon faktör USF2 (Upstream Stimulatory Factor 2)'yi fareler üzerinde çalışırken rastlantısal olarak keşfetmişlerdir (98). Bu farelerde aşırı demir yüklenmesi olduğunu fark ederek, UFS2 geni yerine hepsidin geninin bozulduğunu bulmuşlardır. Pigeon ve ark.'ları ise demir upregulasyon genini araştırırken farelerde demir eksikliğinde azalan ve demir yüklenmesinde artan hepsidin mRNA (Messanger Ribo Nükleik Asit)'sını farelerden ifade etmişlerdir (99). Günümüzde hepsidin, bağırsaklardaki demir emiliminin, makrofajlardaki demir döngüsünün ve hepatik depolardan demir salınımının temel homeostatik düzenleyicisi olarak tanımlanmaktadır (100).

Hepsidin 84 aa (aminoasit)'lik öncü protein olarak pre-prohepsidin şeklinde 19q13.1 kromozomundaki HAMP geni tarafından kodlanmıştır. Enzimatik olarak 64 aa'lik prohepsidine dönüşür ve endoplazmik retikulum lümenine aktarılır. Daha sonra 39 aa'lik öncü peptidin post-translasyonel olarak ayrılması sonucu, 25 aa'lik biyoaktif hepsidin-25 oluşur (97). Bu aminoasit dizisinde 8 sistine 4 disülfid bağı ile bağlı bulunur (97). Hepsidin'in N terminali biyolojik olarak aktif olan kısımdır (101). Hepsidin molekülüne demir bağlandığı zaman molekülün üç boyutlu yapısı değişmektedir. Bu konformasyonel polimorfizm hepsidin demir metabolizmasındaki düzenleyici rolü ile ilişkilidir. Diğer antimikrobiyal ve antifungal peptidler gibi hepsidinde disülfid bağları mevcuttur ve amfipatik yapıdadır (102). Hepsidin antibakteriyal aktivitesi için vücutta ölçülen konsantrasyonlarından 10 kat daha fazla olması gerekmektedir. Hepsidin kısmi eksikliğinden kaynaklanan herediter hemokromatoziste; *Vibrio*, *Yersinia* ve *Listeria* gibi atipik mikroorganizmalar ile enfeksiyonlarda artış görülebilmektedir (96-97). Şekil 7'de hepsidin molekül yapısı gösterilmiştir (103).



Şekil 9: Hepsidin Moleküler Yapısı (103)

Hepsidin çoğunlukla karaciğerden sentezlenir, ancak az da olsa böbreklerden, iskelet kasından, beyinden ve kalpten de sentezlendiği gösterilmiştir. Karaciğerde yüksek hepsidin konsantrasyonunun sinüzoidlere ve merkezi venlere doğru azaldığı, hepatositlerin periportal bölgesinde yoğunlaştığı gösterilmiştir (104). Bu durum hormonal tip düzenlemeyle tutarlıdır. Böbreklerin yalnızca hepsidin sentezinde rol oynamadığı ayrıca bu peptidin ekskresyonunda da rol oynadığını ileri sürülmüştür (104).

Kulaksız ve ark.'ları tarafından yapılan başka bir çalışmada memelilerin böbreğinde toplayıcı kanal ve tübüllerin epitelyal hücrelerinde intrinsek peptid olarak hepsidin üretildiği ve idrara luminal olarak salınabildiği rapor edilmiştir. Aynı zamanda hepsidin plazma yarı ömrü 5.3 ± 2.7 olarak saptanmıştır (105). Böbrekte hepsidin renal tübül sistem içinde demir taşıyıcısı olan DMT-1 (Divalent Metal Transporter-1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Distal tübül ve toplayıcı kanal epitelyal hücrelerinin apikal kutbunda DMT-1 ekspresyonunun en yüksek olduğu ve bu bölgelerde hepsidin de bulunduğu gösterilmiştir (105). Hepsidin böbrekte demir transportunun düzenlenmesinde karmaşık bir rol oynadığını ortaya koyulmuş ve yapılan Reverse Transkripsiyon-Polimeraz Zincir

Reaksiyonu (RT-PCR) deneysel çalışmalarda hepsidin böbrekte intrinsek olarak üretildiği gösterilmiştir (104-105).

Plazma demir düzeyindeki artış, hepsidin sentezinde artışa neden olmakta; bu da enterositler ve makrofajlardan demir salınımını kısıtlamaktadır. Demir depoları azaldığında ise hepsidin sentezi baskılanmakta; bu hücrelerden daha fazla demir salınımına neden olmaktadır (106).

Hepsidin reseptörü, bir bazolateral transmembran protein olan 'ferroportin' dir. Hepsidin, enterositlerin bazolateral bölgelerinde, makrofajlarda ve hepatositlerde bulunan 'ferroportin' e bağlanır. Ferroportin, demirin hücreden plazmaya atılmasını ve plazma transferrinine yüklenerek taşınmasını sağlar. Hepsidin etkisi ile etkin demir çıkışı sağlayan ferroportin sayısı azalır (104). Bunu sonucunda bağırsaktan demir emilimi azalır, makrofajlarda ve eritrositlerde demir birikimi artar, plazmaya daha az demir salınır. Transferrin saturasyonunda azalma olur ve eritropoeze giden demir miktarı azalır.

Demir eksikliği anemisi veya hemolitik anemi gibi durumlarda hepsidin düzeyi azalır. Hepsidin üretiminin azalması; demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımını üzerine olan inhibitör etkiyi ortadan kaldırarak, daha fazla demirin eritropoez için kullanılmasını sağlar. Hepsidin hipoksiye bağlı olarak da baskılanmaktadır (107).

Hepsidin, vücut savunması, enflamasyon ve demir metabolizması arasında önemli bir bağ oluşturur. Enfeksiyon ve enflamasyonla hepsidin sentezinin belirgin olarak arttığı ve IL-6'nın bu artıştan sorumlu uyarıcı olduğu çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir (107). IL-6 infüzyonu yapılan gönüllü kişilerde saatler içerisinde idrarda hepsidin atılımının 7.5 kat arttığı, bu artışa serum demirinde ve transferrin saturasyonunda %30 azalmanın eşlik ettiği görülmüştür. Enflamasyon sırasında artan hepsidin düzeyleri, makrofajlar, hepatositler ve duodenal enterositlerde ferroportinin hücre içine alınımı ve yıkımını uyarmakta, böylece demirin bu hücrelerde tutulmasına ve plazmaya demir akışının önlenmesine yol açmaktadır. Hepsidin üretiminin yüksek olduğu enflamatuvar durumlarda makrofajlar demiri plazmaya gönderemedikleri için demir yüklü makrofajlar adımlır (103,108).

2.6.OUAS ve Oksidatif Stres

2.6.1.Oksidatif Stres

Normal şartlar altında, endojen oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Vücutta normal koşullarda dokuların katabolize edebileceğinden fazla serbest radikal üretilmemektedir. Aşırı oksidan oluşumu ya da antioksidanların azalması gibi bir dengesizlik olduğunda ‘oksidatif stres’ olarak adlandırılan anormal durum ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres varlığında, in vivo oluşan serbest radikaller; lipidler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir.

Başlangıçta OUAS’da serbest radikallerin potansiyel rolüyle ilgili hipotezler hem hipoksik durumda serbest radikallerin artmış düzeylerine hem de aterosklerotik süreçle serbest radikal ilişkisine dayandırılmıştır. Son yıllarda OUAS ve serbest radikaller arasındaki ilişki deneysel verilerle desteklenmiştir. OUAS’de serbest radikaller; glukoz ve homosistein gibi küçük moleküllerin oksidasyonu ya da ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz, nitrik oksit sentaz ve hem oksijenaz gibi enzim sistemleri tarafından oluşturulmaktadır.

OUAS’da hava yolu tıkanmasını genellikle arteriyel oksijen saturasyonunun belirgin oranda azalması takip etmekte; bu durum ventilasyonun artışından sonra hızla normale dönmektedir. Tekrarlayan oksijen saturasyon değişiklikleri, kan akışının düzelmesinden sonra hipoksik dokularda hasara yol açan tekrarlanan iskemi-reperfüzyon hasarına benzetilebilir. Bu tür zararlar genellikle reoksijenizasyon sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş OUAS’ı olan hastalarda, hipoksi/reoksijenizasyon olayları uyku sırasında sık meydana gelmekte ve bu nedenle oluşan oksidatif stres, kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcında rol oynamaktadır (109).

Hipoksi kaynaklı serbest radikallerin oluşumu, ardından gelişen oksidatif stres endotel disfonksiyonu meydana getirmektedir. Oluşan endotel disfonksiyonu da ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. OUAS’ı olan hastalarda oksidatif stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza neden olmakta, bu da kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır.

Antioksidan kapasite durumu, OUAS tanısı olan hastalarda oksidatif stresin belirteci olarak kullanılabilir. Oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki

dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli rol oynayabilir. Çalışmalar OUAS'da oksidatif stresin arttığını destekleyen kanıtlar sunmaktadır (109). OUAS'da ROT ve plazma lipid peroksidleri düzeylerinde artış gözlenmektedir. Tüm bu çalışmalar OUAS ve oksidatif stres arasında belirgin bir ilişki varlığına işaret etmekte, oksidatif stresin hafif OUAS hastalarında ağır OUAS hastalarına göre daha az olduğunu göstermiştir (110).

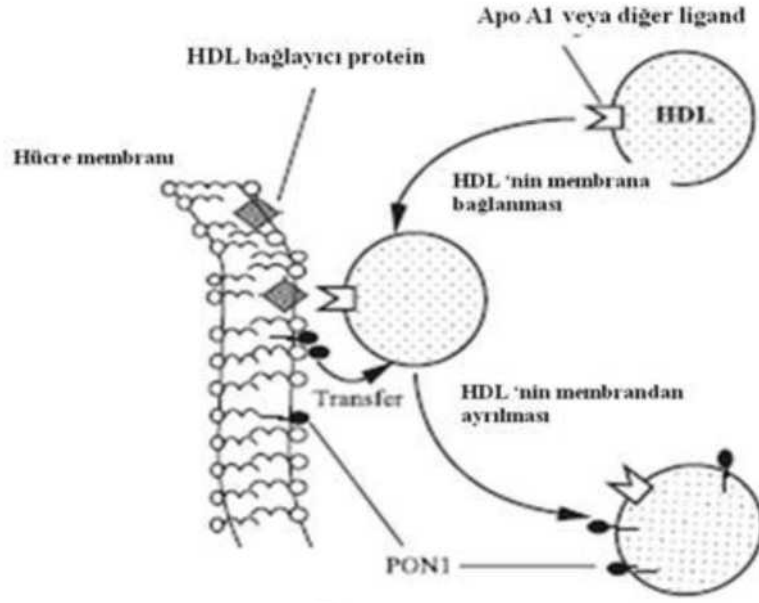
2.6.2.Paraoksonaz

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON1), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir (111). Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç enzimden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) üzerinde lokalizedir (112-113).

PON1'in fizyolojik fonksiyonu, spesifik okside lipitleri hidroliz etme işlevidir. PON2 karaciğer, böbrek, testis, beyin gibi birçok dokuda, PON3 ise karaciğerde ve çok az miktarda böbrekte sentezlenmektedir. PON2 ve PON3'ün paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri sınırlı olup aromatik ve uzun zincirli alifatik laktonları hidroliz aktiviteleri PON1'e benzemektedir. Paraoksonaz ailesine ait 3 enzimin de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'deki lipidleri oksidasyondan koruma kapasitesi bulunmaktadır. Çalışmalarda PON1'in okside LDL'deki fosfolipidlerin ve/veya spesifik kalıntılarının hidrolizi ile ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (114).

PON1 enzimi membranın dış yüzeyinde lokalize olup, membrandan salınımı için bir alıcı gereklidir. En uygun alıcı lipid kompleksi olup, PON1 için bunun HDL olduğu düşünülmektedir. HDL ile hücre membranının etkileşimi sırasında HDL'ye reseptör aracılı transfer edilmektedir (Şekil 7).

PON1 lipidlere karşı antioksidan role sahip olup, HDL üzerinde etki göstermektedir. HDL serumda okside lipidlerin primer taşıyıcısıdır. PON1'in antioksidan etkisi için HDL ve okside lipidler arasında etkileşim gereklidir.



Şekil 10: Paraoksonazın hücreden HDL aracılı salınımı

İn vitro çalışmaları, PON1 ve PON3'ün LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve devam ettiren okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir. Paraoksonaz enzimleri için bildirilen fizyolojik roller arasında; platelet-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu inhibisyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein inaktivasyonu yer almaktadır (115-118). PON1'in ateroskleroza karşı aktivitesi HDL partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol akışına aracılık eder, ayrıca LDL'nin lipid peroksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolize eden PON1, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgilerin oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir (119).

Serum PON1 düzeyi kişisel özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Serum aktivitesinde en önemli belirleyici faktör yaştır. Yenidoğanda en yüksek düzeyde olan enzim aktivitesi yaşla birlikte giderek azalır (120-122). Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadınlarda erkeklere göre hafif düzeyde yüksek bulunmuştur. Yağlı ve yüksek kalorili diyet alışkanlıkları PON1 düzeyini aşırı şekilde değiştirmektedir (123).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla, ateroskleroz patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (119). Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmaktadır. Böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmekte, son olarak da aterom plağı gelişmektedir. Bu sürecin başlangıç aşamasında serum PON1 aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürülmüştür. Bu nedenle ateroskleroza karşı savunmada öncelikle LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi gerekmektedir (119).

PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlere değil, aynı zamanda hidrojen peroksit (H_2O_2) üzerine de etkilidir. H_2O_2 ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2 'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynar. Oksidatif stres varlığında PON1 ve PON3 enzimleri inaktive olurken, makrofajlarda PON2 gen ekspresyon ve aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bunun oksidatif strese karşı uyum sağlayıcı bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (124).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma S.B.Ü Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 30.03.2017 tarihinde 6/09 nolu karar ile onaylanmıştır. 15.04.2017 - 15.10.2017 tarihleri arasında Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz polikliniğine horlama, uykuda nefes durması, gündüz aşırı uykululuk, sabahları yorgun uyanma şikayetleri ile başvuran 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara detaylı bir fizik muayene yapıldı. Şikayetleri ve fizik muayeneleri ile OUAS şüphesi olan bu hastalara KBB kliniğindeki uyku laboratuvarında 32 kanallı PSG (EMBLA S 4500) uygulandı. Tüm hastaların krikoid kartilajın üst kısmından boyun çevresi, kilo ve boy uzunlukları ölçüldü, vücut kitle indekleri (BMI) hesaplandı. Hastaların ek sistemik hastalıkları sorgulandı. Anemik hastalar ve antioksidan ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara Epworth Uykululuk Skalası (EUS) doldurmaları istendi. Hastalara çalışma anlatılarak, çalışmaya katıldıklarını kabul ettiklerini gösteren onam formları imzalatıldı. Hastalardan kan serum örnekleri en az sekiz saatlik açlık sonrasında saat 9:00 ile 10.00 arasında alındı. Kan örnekleri bekletilmeden santrifüj edildi.

Elde edilen hepsidin ve paraoksonaz için serum örnekleri analiz gününe kadar -80 °C'de porsiyonlar halinde saklandı. Çalışmamıza toplamda 88 hasta dahil edildi. 22 hasta basit horlama tanılı, 24 hasta hafif derece OUAS tanılı, 22 hasta orta derece OUAS tanılı, 20 hasta ağır derece OUAS tanılı idi.

Hepsidin düzeyleri Elabscience marka ticari kitler kullanılarak, sandviç-ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi. Mikro elisa kuyucukları hepsidine spesifik antikorlarla kaplıydı. Bu kuyucuklara serum numuneleri pipetlendi ve 90 dakika 37⁰C de inkübe edildi. Serum numuneleri kuyucuklardan uzaklaştırılarak aynı kuyucuklara bu sefer biyotinle işaretli hepsidine spesifik ikinci antikorlar eklenerek 60 dk inkübe edildi.

Daha sonra serbest komponentler yıkanarak uzaklaştırıldı. Kuyucuklara Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugat ve enzim substratı eklendi. On beş dk'lık inkübasyondan sonra mavi renk oluştu. Son olarak reaksiyonu durdurucu asit solüsyonu kuyucuklara eklendi ve oluşan sarı renk 450 nm de ELISA okuyucuda

okutuldu. Kalibrasyon eğrisine göre sonuçlar hesaplandı. ELISA kitin sensitivitesi: 0.1 ng/mL, saptama aralığı: 0.16-10 ng/mL ve yüzde tekrarlanabilir (%CV) < 10'dur.

Paraoksonaz ölçümü Tam otomatik RL0031 Rel Assay® marka ticari kit kullanılarak Beckmann Coulter® AU5800 otoanalizörde çalışıldı. Tris tamponu içerisinde kalsiyum iyonu ile aktive edilen PON1 enzimi Paroksonu p-nitrofenole (diethyl-p-nitrophenylphosphate) parçalandı. P-nitrofenolün molar absorbtivitesi 18,290 M⁻¹ cm⁻¹ ve bir ünite paraoksonaz aktivitesi 37°C'de dakikada oluşan 1 mol ürüne eşit olmaktadır. Absorbanstaki artış 417 nm de kaydedilmektedir. Yöntemin CVs %1,7 ortam PH: 8,0' dır.

Verilerin Analizi: Veriler IBM SPSS 23.00 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada yer alan sayısal değişkenler, ortalama, ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdelerle ifade edildi. Basit horlama, hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır OUAS'lu hastalar arasında parametreler (yaş, cinsiyet, EUS, boyun çevresi, BMİ, ek hastalık, AHİ, average SO₂, hipopne indeks, minimum SO₂, NREM AHİ, total apne indeksi, RBC, Hb, Htc, MCV, MPV, HDL, kolesterol, demir, TDBK, ferritin, TSH, T3, T4, hepsidin, paraoksonaz) bakımından yapılan karşılaştırmalar non-parametrik Kruskal Wallis testi ile yapıldı.

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

4. BULGULAR

Tablo 8: Demografik veriler

	Basit horlama	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	p
Yaş	43±11,29	45,87±10,96	52,81±10,03 ^a	51,60±13,62 ^a	0,03
Cinsiyet					
Kadın	16 (%72)	13 (%54)	6 (%27)	2 (%10)	<0,01
Erkek	6 (%28)	11 (%46)	16 (%73)	18(%90)	
EUS	7,27±5,9	8,66±4,6	8,77±5,5	10±5,5	0,33
Boyun çevresi	37 ± 3,3	37,2±2,9	39,7±1,9 ^b	42,1±3,18 ^b	<0,01
BMI	26,1	28,7±3,4 ^c	30,1±4,9 ^c	34,2±5,1 ^c	<0,01
Ek hastalık					
Diabet ve obezite	3	2	6	8	
Tiroid hastalığı	2	1	-	-	
Astım ve KOAH	2	1	-	1	
Hipertansiyon	2	6	5	8	
AHI(şekil-1)	2,3±1,6 ^d	10,3±2,6 ^d	20,5±4,4 ^d	59±23,3 ^d	<0,01

Tablo 8’de gruplar arasındaki anlamlılık testi cinsiyet dışında kruskal-wallis testi ile yapılmış ve sonuçlar ortalama±Standart sapma olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki anlamlılık testi ki-kare analizi ile yapıldı.

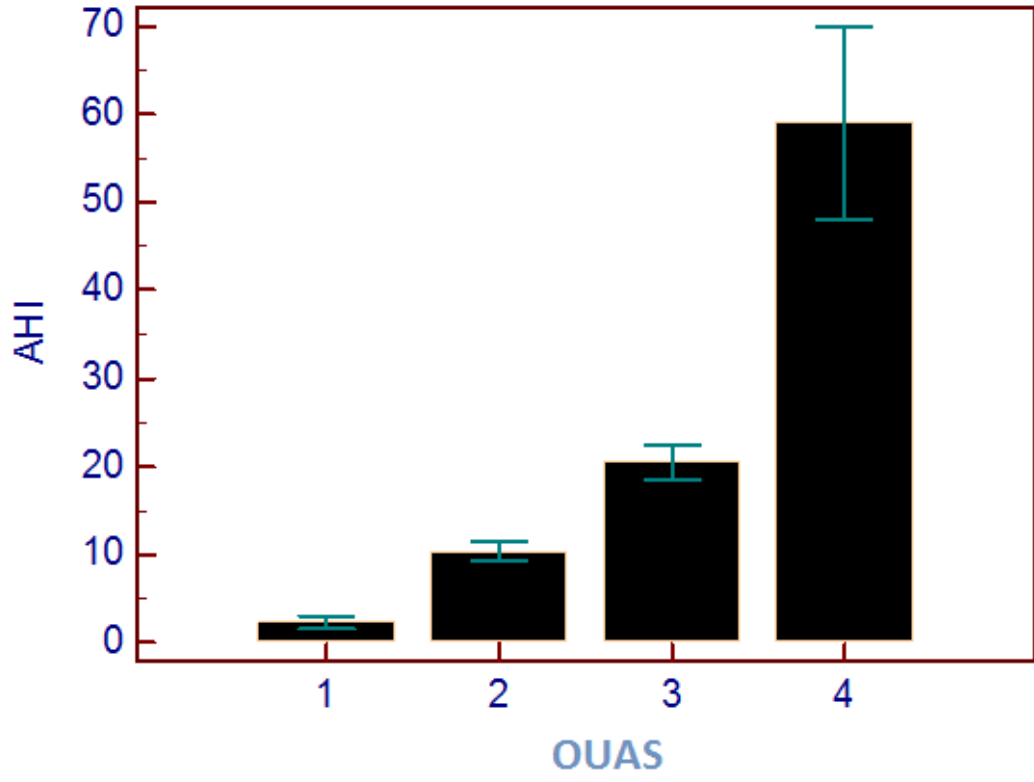
Ağır ve orta dereceli OUAS’da erkek hasta sayısı anlamlı derecede yüksektir. Ayrıca;

a: Orta ve ağır derece OUAS grubunun yaş ortalaması basit horlama ve hafif derece OUAS grubuna göre anlamlı yüksektir.

b: Orta ve ağır derece OUAS grubunda boyun çevresi basit horlama ve hafif derece OUAS grubuna göre anlamlı yüksektir.

c: BMI hafif, orta ve ağır derece OUAS grubunda basit horlama grubuna göre anlamlı yüksektir. En yüksek BMI indeksi ağır derece OUAS grubundadır.

d: AHI ise en düşüğü basit horlama grubunda olmak üzere sıralanmıştır.



Şekil 11: Çalışma grubunun AHI'ye göre dağılımı

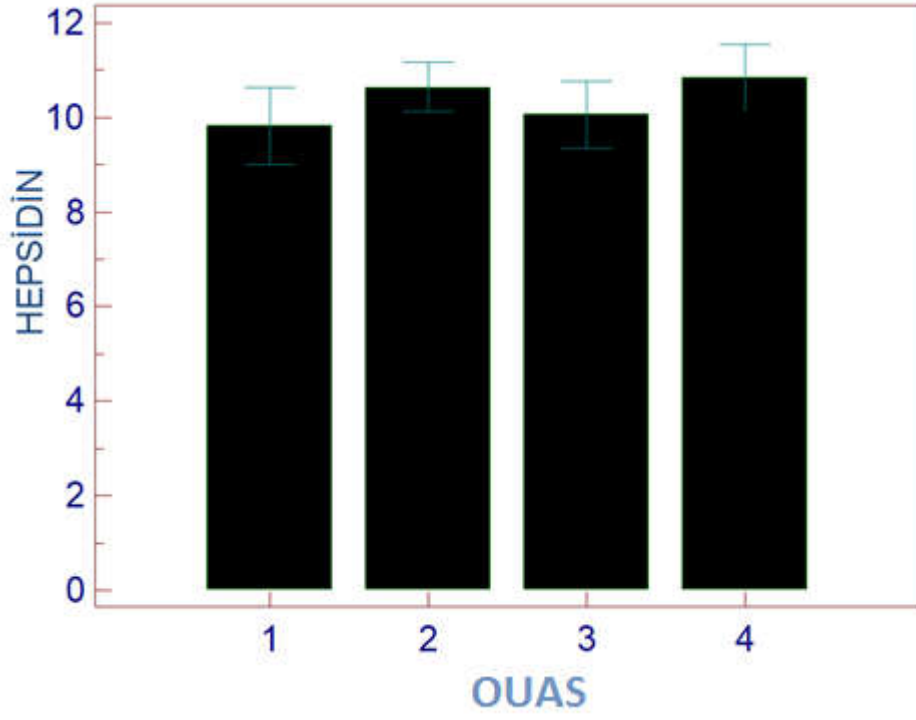
1; Basit horlama grubu, 2; Hafif derece OUAS grubu, 3; Orta derece OUAS grubu ve 4; Ağır derece OUAS grubu.

Tablo 9: Gruplar arası parametrelerin karşılaştırılması

	Basit Horlama	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	P
RBC (10 ⁶ /mm ³)	4,6±0,4	5±0,5	4,9±0,6	5±0,5	0,07
Hb (g/ dL)	13,1±1,3	14,2±1,8	13,9±1,6	14,6±1,9 ^a	0,04
Hct (%)	39,6± 3,7 ^b	42,8±4,3	42±4,2	43,4±4,8	0,01
MCV (um ³)	84,6±5,4	85,7±5,8	85,4±7,4	87,1±4,9	0,50
MPV (um ³)	8,8±0,8	8,7±0,6	8,8±1,1	8,8±0,8	0,96
HDL (mg/ dL)	48,7±10,1	53,4±13,4	48,6±9,5	42,1±8 ^c	0,02
Kolesterol (mg/dL)	202,9±47	200±46,1	201±37	188±52	0,77
Demir (ug/dL)	81,1±32,5	75 ±27,1	82,9±52,7	89,6±29,1	0,62
TDBK (ug/dL)	344±61	361±38	369±49	345±37	0,19
Ferritin (ng/mL)	39,9±25	43,5±26,2	77,7±13,1	57,8±26,9	0,22
TSH (uIU/mL)	2,01±1,4	1,4±0,9	1,5±0,9	1,5±1,1	0,46
T3 (pg/mL)	3,2±0,4	3,5±0,4	3,4±0,3	3,6±0,5	0,06
T4 (ng/dl)	0,8±0,1	0,8±0,1	1,3±2,1	0,9±0,1	0,53
Hepsidin (ng/mL)	9,8±1,8	10,6±1,2	10,1±1,5	10,8±1,5	0,25
Paraoksonaz (PON1) (mM)	405±200 ^d	277±195	270±240	256±154	0,02

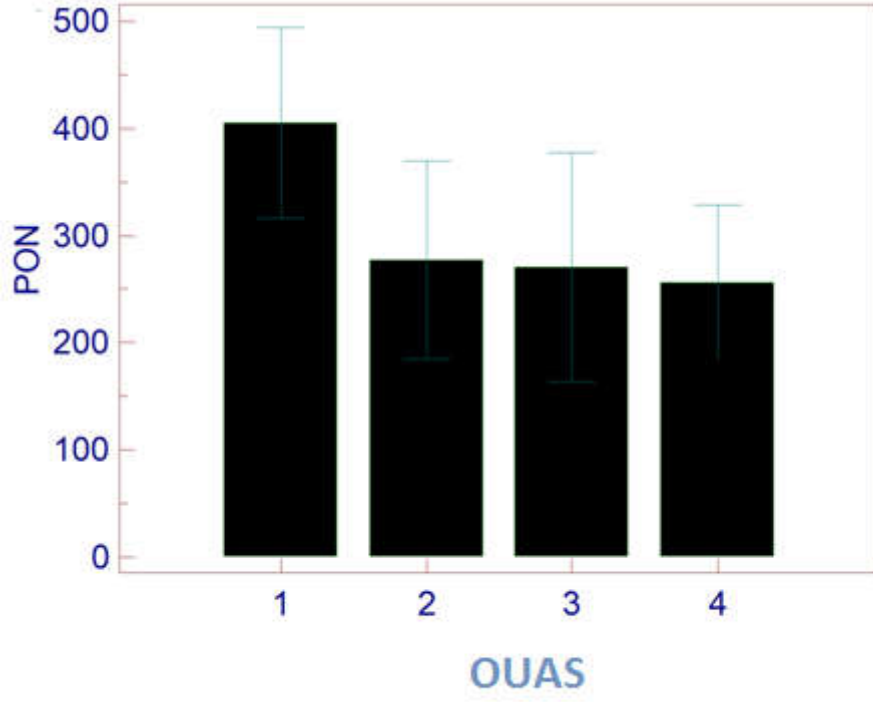
Tablo 9’da Kruskal-Wallis testi ile yapılmış sonuçlar ortalama±standart sapma olarak yer almaktadır. Buna göre; 10³/mm³

- a: Ağır derece OUAS grubunda Hb değerleri anlamlı yüksektir.
- b: Basit horlama grubunda Hct değerleri anlamlı düşüktür.
- c: Ağır derece OUAS grubunda HDL değerleri anlamlı düşüktür.
- d: Basit horlama grubunda PON1 değerleri anlamlı yüksektir.



Şekil 12:Çalışma grubunun hepsidine göre dağılımı

1; Basit horlama grubu, 2; Hafif derece OUAS grubu, 3; Orta derece OUAS grubu ve 4; Ağır derece OUAS grubu.



Şekil 13:Çalışma grubunun paraoksonaza göre dağılım

1; Basit horlama grubu, 2; Hafif derece OUAS grubu, 3;Orta derece OUAS grubu ve 4; Ağır derece OUAS grubu.

Tablo 10: Uyku parametreleri ile PON1 ve Hepsidin arasındaki korelasyon (r: korelasyon katsayısı, p: anlamlılık derecesi)

		PON1	Hepsidin
AHI	r	-0,234	0,138
	p	0,028	0,200
Ortalama SO₂	r	0,121	-0,076
	p	0,262	0,481
Hipopne İndeks	r	-0,282	-0,024
	p	0,0078	0,827
Minimum SO₂	r	0,268	-0,064
	p	0,01	0,551
NREM AHI	r	-0,236	0,152
	p	0,02	0,157
REM AHI	r	-0,200	0,064
	p	0,06	0,555
Total Apne İndeks	r	-0,170	0,126
	p	0,114	0,241

Tablo 10’da Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre;

AHI ile PON1 değeri arasında negatif korelasyon, Hipopne İndeks ile PON1 değeri arasında negatif korelasyon, Minimum SO₂ değeri ile PON1 değeri arasında pozitif korelasyon, NREM AHI ile PON1 değeri arasında negatif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

Tablo 11:Uyku parametreleri ile hemogram değerleri arasındaki korelasyon

		MCV	MPV	RBC	HCT	HGB
AHİ	r	0,159	-0,013	0,225	0,302	0,293
	p	0,138	0,903	0,035	0,042	0,005
Ortalama SO ₂	r	-0,192	-0,017	-0,211	-0,374	-0,388
	p	0,072	0,872	0,048	0,003	0,002
Hipopne İndeks	r	0,064	0,041	0,151	0,188	0,175
	p	0,551	0,701	0,161	0,079	0,103
Minimum SO ₂	r	-0,164	0,010	-0,115	-0,220	-0,199
	p	0,127	0,926	0,287	0,039	0,063
NON-REM AHİ	r	0,154	-0,020	0,247	0,329	0,329
	p	0,150	0,854	0,020	0,008	0,001
REM AHİ	r	0,087	0,027	0,127	0,181	0,168
	p	0,419	0,802	0,239	0,091	0,118
Total Apne İndeks	r	0,216	-0,038	0,232	0,307	0,287
	p	0,043	0,726	0,029	0,003	0,006

Tablo 11’de Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre;

AHİ ile RBC arasında pozitif korelasyon, Ortalama SO₂ ile RBC arasında negatif korelasyon, NREM AHİ ile RBC arasında pozitif korelasyon, Total Apne İndeks ile RBC arasında pozitif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

AHİ ile Hct değeri arasında pozitif korelasyon, Ortalama SO₂ ile Hct değeri arasında negatif korelasyon, Minimum SO₂ ile Hct değeri arasında negatif korelasyon, NREM AHİ ile Hct değeri arasında pozitif korelasyon, Total Apne İndeks ile Hct değeri arasında pozitif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

AHİ ile Hb arasında pozitif korelasyon, Ortalama SO₂ ile Hb arasında negatif korelasyon, NREM AHİ ile Hb arasında pozitif korelasyon, Total Apne İndeks ile Hb arasında pozitif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

Tablo 12: Uyku parametreleri ile lipit ve demir parametreleri arasındaki korelasyon

		Kolesterol	HDL	Demir	TDBK	Ferritin
AHI	r	-0,018	-0,216	0,084	0,014	0,243
	p	0,866	0,045	0,445	0,896	0,020
Ortalama SO₂	r	0,140	0,198	-0,121	0,001	-0,264
	p	0,200	0,069	0,265	0,992	0,013
Hipopne İndeks	r	0,029	-0,036	0,090	0,111	0,245
	p	0,794	0,744	0,411	0,307	0,029
Minimum SO₂	r	0,095	0,304	0,041	0,017	-0,215
	p	0,380	0,004	0,095	0,898	0,047
NREM AHI	r	-0,028	-0,222	0,154	0,005	0,298
	p	0,802	0,045	0,159	0,968	0,005
REM AHI	r	0,006	-0,095	-0,053	0,008	0,098
	p	0,955	0,377	0,605	0,969	0,360
Total Apne İndeks	r	0,043	-0,228	0,021	-0,100	0,180
	p	0,693	0,035	0,855	0,359	0,096

Tablo 12’de Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre;

AHI ile Ferritin değeri arasında pozitif korelasyon, Ortalama SO₂ değeri ile ferritin değeri arasında negatif korelasyon, AHI ile HDL arasında negatif korelasyon, Minimum SO₂ ile HDL arasında pozitif korelasyon, NREM AHI ile HDL arasında negatif korelasyon, Total Apne İndeks ile HDL arasında negatif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

Tablo 13: Uyku parametreleri ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki korelasyon.

		T3	T4	TSH
AHİ	r	0,305	0,107	-0,150
	p	0,004	0,325	0,167
Ortalama SO ₂	r	-0,140	-0,246	0,235
	p	0,201	0,022	0,029
Hipopne İndeks	r	0,247	0,214	-0,223
	p	0,022	0,045	0,003
Minimum SO ₂	r	-0,181	-0,237	0,125
	p	0,096	0,025	0,225
NREM AHİ	r	0,288	0,061	-0,138
	p	0,007	0,575	0,205
REM AHİ	r	0,365	0,226	-0,141
	p	0,007	0,035	0,195
Total Apne İndeks	r	0,265	0,031	-0,094
	p	0,014	0,775	0,390

Tablo 13'te Spearman ve Pearson korelasyon analizlerinin birlikte kullanıldığı analiz sonuçlarına göre;

AHİ ile T3 arasında pozitif korelasyon, Ortalama SO₂ ile T4 arasında negatif korelasyon, Ortalama SO₂ ile TSH arasında pozitif korelasyon, Hipopne İndeks ile T3 arasında pozitif korelasyon, Hipopne İndeks ile T4 arasında pozitif korelasyon, Hipopne İndeks ile TSH arasında negatif korelasyon, Minimum SO₂ ile T4 arasında negatif korelasyon, Minimum SO₂ ile TSH arasında pozitif korelasyon, NREM AHİ ile T3 arasında pozitif korelasyon, REM AHİ ile T4 arasında pozitif korelasyon, REM AHİ ile T3 arasında pozitif korelasyon, Total Apne İndeks ile T3 arasında pozitif korelasyon anlamlı bulunmuştur.

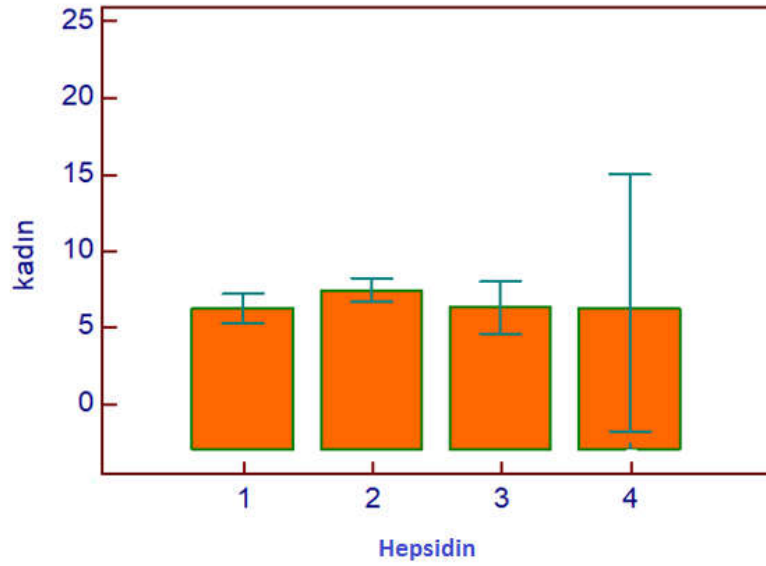
Kadın ve erkek demir metabolizması farklılık gösterebildiğinden çalışma grubunu kadın ve erkek olarak 2'ye ayırdı. PON1 ve Hepsidin değerleri bu şekilde değerlendirildi. Sonuçlar **Tablo 14**, **Tablo 15**, **Şekil 14** ve **Şeki 15**'te sunuldu.

Tablo 14: Hepsidin ve Paraoksonazın çalışma grubunda cinsiyete bağı olarak incelenmesi

	Kadın	Erkek	p
Hepsidin	10,7±1,1	9,8±1,3	0,001
Paraoksonaz(PON1)	200±180	175±152	0,09

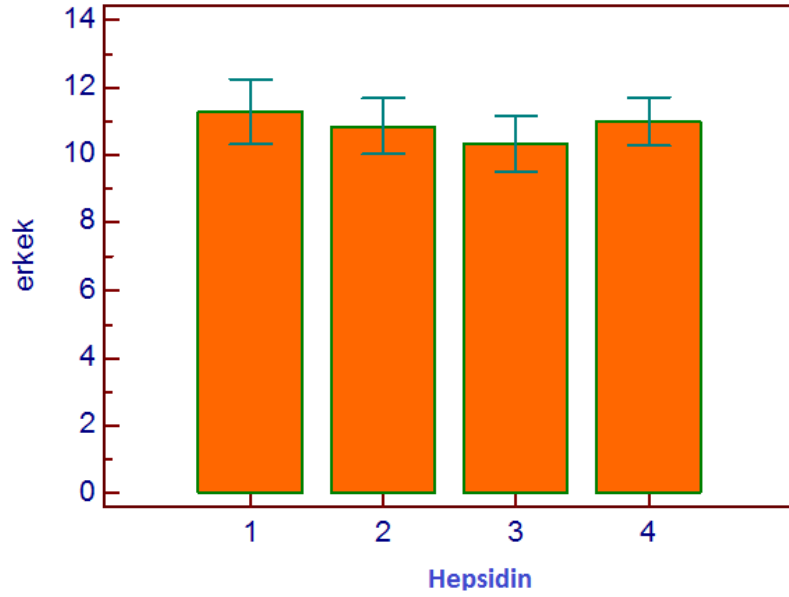
Tablo 15: Hepsidin cinsiyete bağı olarak OUAS hastalarında incelenmesi

	Basit Horlama	Hafif OUAS	Orta OUAS	Ağır OUAS	p
Kadın	9,2±1,8	10,4±1,2	9,3±1,5	9,2±1,5	0,23
Erkek	11,3±0,9	10,8±1,2	10,3±1,5	11±1,4	0,54



Şekil 14: Kadınlarda hepsidin dağılımı

1; Basit horlama grubu, 2; Hafif derece OUAS grubu, 3; Orta derece OUAS grubu ve 4; Ağır derece OUAS grubu.



Şekil 15: Erkeklerde hepsidin dağılımı

1; Basit horlama grubu, 2; Hafif derece OUAS grubu, 3; Orta derece OUAS grubu ve 4; Ağır derece OUAS grubu.

Kadın ve erkek grubu arasında PON1 değeri açısından anlamlı fark yoktu. Fakat hepsidin açısından erkek hastalarda kadın hastalara göre hepsidin anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu yüzden hepsidin değeri bakımından çalışma grubumuzu; basit horlamalı kadın, basit horlamalı erkek, hafif derece OUAS'lı kadın, hafif derece OUAS'lı erkek, orta derece OUAS'lı kadın, orta derece OUAS'lı erkek, ağır derece OUAS'lı kadın, ağır derece OUAS'lı erkek olarak ayırdık ve hepsidin değerleri tekrar istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı fark bulunamadı.

5. TARTIŞMA

OUAS, uyku sırasında yineleyen üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları, arteriyel oksijen saturasyonunda düşme, artmış solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir hastalıktır. OUAS tanısında altın standart PSG'dir (2). Günümüzde uyku sırasında horlama ve solunumda nefes durması şikayeti olan her hastanın uyku laboratuvarına ve PSG testine ulaşması mümkün değildir. Uykuda nefes durması ve horlama şikayeti olan çok sayıda hasta vardır ancak tanı için uyku laboratuvarı sayısı çok sınırlıdır ve yatak kapasiteleri yetersizdir (2). Genel olarak OUAS sıklığı yaş ile birlikte artmaktadır. Yapılan bir çalışmada AHİ ≥ 15 olan hastaların prevalansı 60 yaşına kadar doğru orantılı olarak artmış, 60 yaşından sonra prevalans %20 civarında sabit kalmıştır (125). Başka bir çalışmada incelenen 847 OUAS tanılı hastanın yaş ortalaması $49,1 \pm 10,7$ olarak hesaplanmıştır (126). Benzer bir çalışmada 328 OUAS'lu hastanın yaş ortalaması 47.7 olarak saptanmıştır (127). Bizim araştırmamızda OUAS olgularının ortalama yaşı basit horlama grubu için $43 \pm 11,29$, hafif derece OUAS için $45,87 \pm 10,96$, orta derece OUAS için $52,81 \pm 10,03$ ve ağır derece OUAS için $51,60 \pm 13,62$ olarak saptandı. Gruplar arası yapılan karşılaştırmada orta ve ağır derece OUAS yaş ortalamasının basit horlama ve hafif derece OUAS grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Yıldız ve ark.'larının 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada OUAS tanılı 172 olgu incelenmiş ve orta derece OUAS ($53,3 \pm 14,4$) tanılı hastaların yaş ortalamasının basit horlama ($43,8 \pm 13,5$) tanılı hastalardan anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (128). Yine bu bulguyu destekleyen bir diğer çalışmada Shu ve ark.'ları 80 OUAS tanılı hastada ağır derece OUAS hastaların yaş ortalamasının ($49,2 \pm 14,4$) hafif-orta derece OUAS tanılı hastaların yaş ortalamasından ($41,4 \pm 12,6$) anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (129).

Genel olarak OUAS erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. Erkeklerde farengal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Yapılan çalışmalarda OUAS'ın tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (127, 130). Young ve ark.'larının 1993 yılındaki çalışmalarında genel popülasyonda OUAS'lı erkek/kadın oranı 2,5/1, hastalık prevalansı ise erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bulunmuştur (29). Nieto ve ark.'ları ise OUAS tanısı konulan olguların %63'ünün erkek, %37'sinin kadın

olduğunu saptamışlardır (131). Amerika’da ulusal sağlık kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 4309 olgu incelenmiş ve genel OUAS prevalansı %8,7, erkeklerde %9,1 ve kadınlarda %5,1 olarak tespit edilmiştir (132). Ancak 50 yaş sonrasında cinsiyet farkı ortadan kalkmaktadır (133). Kadınlarda 50 yaş sonrasında OUAS prevalansındaki artışın menapoza bağlı olabileceği düşünülmektedir (134). Yıldız ve ark.’ları tarafından yapılan bir çalışmada hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS tanılı hastalar ile basit horlamalı hastalar arasında cinsiyet yönünden anlamlı farklılık görülmüştür (128). Bizim araştırmamızda da benzer şekilde basit horlamalı hastalar, hafif derece , orta derece ve ağır derece OUAS tanılı hastalar arasında cinsiyetl yönünden anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Basit horlama (%72) ve hafif derece OUAS (%54) gruplarının çoğunluğunu kadınlar; orta derece OUAS (%73) ve ağır derece OUAS (%90) gruplarının çoğunluğunu erkekler oluşturmaktaydı.

OUAS’da gündüz semptomları oldukça dikkat çekicidir. Gündüz aşırı uykululuk; günlük aktiviteyi, iş performansını ve trafikte araba kullanmayı engelleyecek kadar ağır olabilmektedir. GAUH en rasyonel olarak EUS ile saptanabilmektedir ve birçok çalışmada hastalığın şiddeti ile yakından ilişkili bulunmuştur (135). Karakoç ve ark.’ları ortalama EUS skorunu basit horlamalı hastalarda $7,7\pm 4,8$, hafif derece OUAS olan hastalarda $9,2\pm 5,1$, orta derece OUAS olan hastalarda $11,3\pm 5,7$ ve ağır derece OUAS olan hastalarda $10,8\pm 5,9$ olarak saptamış; basit horlamalı hastalar ile orta ve ağır derecede OUAS olan hastalar arasında anlamlı farklılık belirlemişlerdir (136). Yine başka bir çalışmada ağır OUAS’ lı hastaların EUS diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (137). Bizim araştırmamızda da basit horlamalı hasta grubunun EUS ortalaması $7,27\pm 5,9$, hafif derece OUAS grubunun EUS ortalaması $8,66\pm 4,6$, orta derece OUAS grubunun EUS ortalaması $8,77\pm 5,5$ ve ağır derece OUAS grubunun EUS ortalaması $10\pm 5,5$ bulunmuştur. Ancak gruplar arasında EUS ortalaması yönünden anlamlı bir farklılık tespit edilemedi.

OUAS’ta boyun çevresi önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstü anlamlı kabul edilmektedir (138). Akkurt ve ark.’larının 2010 yılındaki çalışmasında boyun çevresi ortalamasını basit horlamalı hasta grubunda $37,6\pm 3,7$ cm, hafif derece OUAS olgularında $40,5\pm 3,4$ cm, orta derece

OUAS olgularında $41,0\pm 3,0$ cm ve ağır derece OUAS olgularında $41,4\pm 2,9$ cm olarak ölçülmüş; hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS gruplarının boyun çevresi ortalamasının basit horlamalı hasta grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğu belirlenmiştir (139). Yapılan 2015 yılındaki başka bir çalışmada da ağır OUAS'lu grupta boyun çevresi diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (140). Bizim araştırmamızda da benzer şekilde basit horlamalı hasta grubunun boyun çevresi ortalaması $37\pm 3,3$ cm, hafif derece OUAS grubunun boyun çevresi ortalaması $37,2\pm 2,9$ cm, orta derece OUAS grubunun boyun çevresi ortalaması $39,7\pm 1,9$ cm ve ağır derece OUAS grubunun boyun çevresi ortalaması $42,1\pm 3,18$ cm olarak belirlendi. Araştırmamızda orta ve ağır derece OUAS' lu hastalarda boyun çevresi basit horlamalı ve hafif derece OUAS' lu hastalara göre anlamlı şekilde yüksekti.

Obezite, OUAS için ciddi bir risk faktörüdür (6). Dünya Sağlık Örgütü BMI'yı $18,5-24,9$ kg/m^2 normal, $25-29,9$ kg/m^2 fazla kilolu, $30-40$ kg/m^2 obez, 40kg/m^2 ve üzeri olması morbid obez olarak tanımlanmaktadır (141). Thompson ve ark.'ları yaptıkları çalışmada obezlerde OUAS'ın daha yüksek oranda görüldüğünü saptamışlardır (142). Aiman ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada ise OUAS'lılarda obezite daha sık bulunmuştur (143). Loreto ve ark.'ları obez kişilerdeki yağ birikiminin OUAS'a eğilimi arttırdığını savunmuşlardır (144). Akkurt ve ark.'larının yaptıkları çalışmada BMI ortalaması basit horlama grubunda $25,9\pm 4,5$ kg/m^2 , hafif derece OUAS olgularında $28,7\pm 3,6$ kg/m^2 , orta derece OUAS olgularında $30,7\pm 5$ kg/m^2 ve ağır derece OUAS olgularında $31\pm 4,9$ kg/m^2 olarak hesaplanmış; orta ve ağır derece OUAS grubunun BMI değeri basit horlama grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (139). Bizim araştırmamızda da benzer şekilde basit horlamalı hasta grubunun BMI ortalaması 26 kg/m^2 , hafif derece OUAS grubunun BMI ortalaması $28,7\pm 3,4$ kg/m^2 , orta derece OUAS grubunun BMI ortalaması $30,1\pm 4,9$ kg/m^2 ve ağır derece OUAS grubunun BMI ortalaması $34,2\pm 5,1$ kg/m^2 olarak saptandı. Buna göre hafif, orta ve ağır derece OUAS'da BMI ortalaması basit horlamalı gruba göre anlamlı şekilde yüksekti. En yüksek BMI ortalaması ağır derece OUAS'da görüldü. Literatürdeki diğer yayınlarda da çalışmamızda olduğu gibi BMI, OUAS ağırlığı arttıkça artmaktadır (142,145,146).

Hipertansiyon, aritmi, koroner kalp hastalığı gibi kardiovasküler; diyabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali gibi endokrinolojik; kronik obstruktif akciğer hastalığı, bronşial hiperaktivite gibi pulmoner hastalıklar başta olmak üzere birçok sisteme ait hastalık uyku apne sendromu ile ilişkilidir (127, 147). OUAS ile hipertansiyon ilişkisi uzun süredir bilinmektedir ve sıklığı yaklaşık %50 dir (148). Kohler ve ark.'ları orta-ağır OUAS'lu hastalarda CPAP tedavisinden 4 hafta sonra ortalama arterial basıncın anlamlı olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir (149). OUAS hastalarında hipotiroidi görülme sıklığı %0.3-3.1 arasında değişmektedir (150). Bizim araştırmamızda da diyabet ve obezite tanılı hasta sayısı basit horlamalı hasta grubunda 3, hafif derece OUAS grubunda 2, orta derece OUAS grubunda 6 ve ağır derece OUAS grubunda 8; hipotiroidi tanılı hasta sayısı basit horlamalı hasta grubunda 2 ve hafif derece OUAS grubunda 1; astım ve KOAH tanılı hasta sayısı basit horlamalı hasta grubunda 2, hafif derece OUAS grubunda 1 ve ağır derece OUAS grubunda 1; hipertansiyon tanılı hasta sayısı basit horlamalı hasta grubunda 2, hafif derece OUAS grubunda 6, orta derece OUAS grubunda 5 ve ağır derece OUAS grubunda 8 idi. Hipertansiyonun OUAS hastalarında en sık karşılaşılan ek tanı olması bulgularımızın literatür ile paralel olduğunu göstermektedir.

Çoğu klinisyen OUAS'ı artmış Hb nedenlerinden biri olarak görmektedir. Yapılan çalışmalarda OUAS grupları arasında Hb değerlerinin farklılığı yönünden çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Parmaksız ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada basit horlamalı hasta grubu ile hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS grupları arasında Hb değerleri yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir (151). Benzer şekilde Erden ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada da hafif, orta ve ağır derece OUAS grupları arasında da Hb değerleri yönünden anlamlı bir farklılık görülmemiştir (152). Ancak Köseoğlu ve ark.'ları çalışmalarında basit horlamada Hb değerini $13,89 \pm 1,62$ g/ dL, hafif derece OUAS olgularında $14,61 \pm 1,64$ g/ dL, orta derece OUAS olgularında $14,49 \pm 1,68$ g/ dL ve ağır derece OUAS olgularında $14,48 \pm 1,71$ g/ dL olarak hesaplamış; hafif, orta ve ağır derece OUAS gruplarının Hb değerlerinin basit horlama grubundan anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (153). Bizim araştırmamızda da Hb değerleri basit horlama için $13,1 \pm 1,3$ g/ dL, hafif derece OUAS için $14,2 \pm 1,8$ g/ dL, orta derece OUAS için $13,9 \pm 1,6$ g/ dL ve ağır derece OUAS için $14,6 \pm 1,9$ g/ dL olarak bulundu. Araştırmamızda ağır derece

OUAS grubunun Hb değeri diğer üç gruptan anlamlı şekilde yüksekti. Bununla birlikte korelasyon analizi sonucumuza göre AHİ ile Hb arasında pozitif yönlü bir ilişki görüldü. Bu bulgumuz Demir ve ark.'larının 2016 yılındaki çalışması tarafından da desteklenmektedir (154).

Kan viskozitesi, akıma karşı gösterdiği direnç olarak tanımlanır. Kan viskozitesi hematokrit ve eritrositlerin mekanik davranışı ile belirlenir (57). Bu nedenle Hct, kan viskozitesini ve trombosit agregasyonunu etkilediği için kanın pıhtılaşmasında önemli bir rol oynar (155). Araştırmalar OUAS tanılı hastalarda Hct'nin daha yüksek olduğunu göstermektedir (156-158). OUAS grupları arasında Hct yönünden anlamlı bir farklılık olmadığını gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen (159-160) sadece Somers ve ark.'ları 2008 yılındaki çalışmasında OUAS şiddetine paralel olarak Hct değerinin de anlamlı bir şekilde yükseldiğini bulmuşlardır (161). Bizim araştırmamızda da Hct oranları basit horlamalı hasta grubu için $39,6\pm 3,7$ %, hafif derece OUAS için $42,8\pm 4,3$ %, orta derece OUAS için $42\pm 4,2$ % ve ağır derece OUAS için $43,4\pm 4,8$ % olarak hesaplandı. Çalışmamızda Somers ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde basit horlama, hafif derece OUAS, orta derece OUAS ve ağır derece OUAS grupları arasında anlamlı farklılıklar görüldü. Buna göre basit horlamalı hasta grubunun Hct oranları anlamlı şekilde diğer üç gruptan düşüktü. Bu bulguya ve literature paralel şekilde tüm olgularımızın AHİ puanları ile Hct değerleri arasında pozitif yönlü ilişki tespit edildi.

OUAS hastalarında dislipidemi sıklıkla karşılaşılan problemlerdendir. Yapılan çalışmalarda HDL düzeyinin OUAS'taki seyrine ilişkin bulgular farklılık göstermektedir. Mutlu ve ark.'larının 2017 yılında yaptığı çalışmada (162) ve Akyüz ve ark.'larının 2013 yılında yaptığı çalışmada (163) OUAS hastaları ile kontrol grubu arasında HDL yönünden anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilirken; diğer çalışmalarda OAUS hastalarında HDL'nin anlamlı bir şekilde düşük olduğu ortaya koyulmuştur (164-165). OUAS grupları arasında HDL düzeyini karşılaştıran Köseoğlu ve ark.'ları basit horlamalı hasta grubunda HDL ortalamasını $49,3\pm 11,7$ mg/ dL, hafif derece OUAS grubunda $47,2\pm 17,7$ mg/ dL, orta derece OUAS grubunda $43,8\pm 13,4$ mg/ dL ve ağır derece OUAS grubunda ise $43,2\pm 12,2$ mg/ dL bulmuş; orta ve ağır derece OAUS'nin HDL değerlerinin basit horlama ve hafif derece OUAS grubundan anlamlı şekilde düşük olduğunu bulmuşlardır (153). Bizim

araştırmamızda da basit horlama grubunun HDL ortalaması $48,7 \pm 10,1$ mg/ dL, hafif derece OUAS grubunun HDL ortalaması $53,4 \pm 13,4$ mg/ dL, orta derece OUAS grubunun HDL ortalaması $48,6 \pm 9,5$ mg/ dL ve ağır derece OUAS grubunun HDL ortalaması $42,1 \pm 8$ mg/ dL olarak bulundu. Köseoğlu ve ark.'larının bulgularına paralel şekilde bizim araştırma sonucumuza göre de OUAS grupları arasında HDL yönünden anlamlı farklılık vardı. Buna göre ağır OUAS grubunun HDL değerleri diğer üç gruptan anlamlı bir şekilde düşüktü. Yaptığımız korelasyon analizi de bu bulguyu desteklemekte ve AHİ ile HDL arasında negatif yönlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktaydı. Bu bulgu Barreiro ve ark.'larının 2013 yılındaki çalışmasıyla da örtüşmektedir (166).

Son dönem çalışmalarında OUAS ile ilişkisi sıklıkla araştırılan parametrelerden bir tanesi de kolestroldür. Araştırmalar OUAS ile kolestrol ilişkisini ortaya koymakla birlikte, olayın mekanizması hakkında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bir görüşe göre tıkanmış solunum dönemlerinde adrenal düzeyleri anlamlı ve kronik olarak artmakta; ortaya çıkan yüksek adrenal seviyeleri daha düşük HDL ve daha yüksek trigliserit düzeylerini doğurmaktadır. Diğer bir görüşe göre ise OUAS'ın yeme alışkanlıkları üzerindeki etkisi kolesterolu yükseltmektedir (165,167-169). American Sleep Health Study çalışmasına göre obeziteden bağımsız olarak genç erkek ve kadınlarda AHİ ile HDL kolesterolu arasında zıt bir ilişki varken yaşlı erkeklerde bu ilişki görülmemiştir (170). Uyku kliniğine başvuran OUAS'lı bireylerde BMI'ya göre düzeltme yapıldıktan sonra OUAS'lı olmayanlara göre dislipidemi prevalansı daha yüksek olduğu görülmüştür (171). LDL kolesterol, endotelial ve düz kas hücrelerine daha fazla zarar verir ve lipid peroksidasyonunun artmasıyla daha aterojeniktir. CPAP tedavisi ile LDL kolesterolde düşme HDL kolesterolde yükselme görülmüştür (172). Newman ve ark.'ları tarafından 2001 yılında 6440 erkek ve kadında yapılan çalışmada OUAS subgrupları arasında total kolesterol açısından farklılık olmadığı saptanmıştır (173). Kawano ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada da LDL/HDL oranının AHİ ile pozitif yönlü ilişkiye sahip olduğu ortaya koyulmuştur (167). Bizim araştırmamızda da tüm hastalar için AHİ ile total kolesterol arasında anlamlı bir ilişki görülmedi. Ancak HDL ile AHİ arasında literature paralel şekilde negatif yönlü bir ilişki vardı.

Uykuda solunum bozuklukları ve tiroid bezine ait fonksiyon bozuklukları sık görülen ve birbirleri ile ilişkili olabilen hastalıklardır. OUAS ve hipotiroidi, gündüz uykululuk, yorgunluk, çevreye uyum güçlüğü, apatik görünüm gibi bulgular ile klinik olarak birbiri ile karışabilmektedir. Ayrıca hipotiroidide görülen üst hava yollarında mukoprotein birikimi, farengeal dilatör kasların regülasyonunun bozulması OUAS gelişimi için risk oluşturmaktadır (174). Genel popülasyonda hipotiroidi görülme sıklığı %1-7 iken (175-176), OSAS'lı olgularda ise %1,2-11 olarak bildirilmektedir (150,177). Çalışmalarda OUAS değerlendirme kriterlerinin farklı olması ve TFT'de bakılan parametrelerdeki değişiklikler sonuçları etkileyebilmektedir (178). Parmaksız ve ark.'larının OUAS olgularında subklinik hipotroidizmi araştırdıkları çalışmada, AHİ ile TSH arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (151). Bruyneel ve ark.'ları tarafından yapılan bir diğer çalışmada AHİ ile TSH ve T4 arasında anlamlı ilişkiler görülmemiştir (179). Ersoy ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan araştırmada OUAS tanılı hastalarda TSH, T3 ve T4 düzeyleri değerlendirilmiş ve bu parametrelerin AHİ ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (180). Bizim araştırmamızda ise AHİ ile T3 arasında pozitif anlamlı ilişki bulunurken; AHİ'nin T4 ve TSH ile anlamlı korelasyona sahip olmadığı görüldü.

Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanı olan hepsidin demir homeostasisini, demirin enterosit, makrofaj ve hepatositlerden salınmasını inhibe ederek düzenler (97). Transmembran demir transportunun kilit düzenleyicisi olan hepsidin, bağırsakta demir emiliminde, demirin hepatik depolardan mobilize edilmesinde ve demir geri dönüşümünde anahtar bir rol oynar (181). Hepsidin ekspresyonu demir depolarına, inflamasyona ve endoplazmik retikulum stresine yanıt olarak düzenlenir ve anemi, eritropoez, hipoksi ve oksidatif stres tarafından inhibe edilir (182). Obezite patogeneğinde hepsidinin yer aldığı gösterilmiş ve obez hastaların hem viseral hem de subkutanöz yağ dokusunda hepsidin ekspresyon düzeylerinin arttığı bulunmuştur (183). Bu nedenle, hepsidinin OUAS mekanizmasında yer alabileceği düşünülerek araştırmalar yapılmıştır. Lou ve ark.'ları 2005 yılındaki çalışmalarında hepsidin düzeyinin OUAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu bulmuştur. Yine aynı çalışmaya göre ağır derece OUAS tanılı hasta grubunun serum hepsidin düzeylerinin orta ve hafif derece OUAS gruplarından

anlamli şekilde yuksek olduğu gosterilmiştir (181). Benzer şekilde Abakay ve ark.'ları 2015 yılındaki çalışmaları OUAS tanıli hastaların serum hepsidin düzeyinin kontrol grubundan anlamli şekilde yuksek olduğunu tespit etmişlerdir (1). Diğer bir çalışmada Fırat ve ark.'ları OUAS tanıli hastaları basit horlama-hafif derece OUAS ve orta-ağır derece OUAS olmak üzere iki gruba ayırmış ve gruplar arasında hepsinin düzeyini gündüz ve gece zaman dilimlerinde değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda gündüz ölçümlerinde basit horlama-hafif derece OUAS grubunun serum hepsidin düzeylerini, orta-ağır derece OUAS grubunun serum hepsidin düzeyleri ile karşılaştırmış ve gruplar arasında serum hepsidin düzeyi yönünden anlamli farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmanın gece ölçümlerinde ise, basit horlama-hafif derece OUAS grubunun serum hepsidin düzeyi ile orta-ağır derece OUAS grubunun serum hepsidin düzeyi karşılaştırılmışve iki grup arasındaki farkın anlamli olduğu belirtilmiştir (2). Bizim araştırmamızda ise, basit horlamalı hasta grubunun hepsidin ortalaması $9,8\pm 1,8$ ng/mL, hafif derece OUAS grubunun hepsidin ortalaması $10,6\pm 1,2$ ng/mL, orta derece OUAS grubunun hepsidin ortalaması $10,1\pm 1,5$ ng/mL ve ağır derece OUAS grubunun hepsidin ortalaması $10,8\pm 1,5$ ng/mL olarak bulundu. Hepsidin düzeyinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamli bir farklılık görülmedi. Ayrıca yaptığımız korelasyon analizinde AHİ ile hepsidin arasında anlamli bir ilişki tespit edilemedi. Araştırmamızda hepsidin ve AHİ arasında anlamli bir ilişkinin bulunmaması, gruplar arasında anlamli farklılığın görülmemesi ve bu yönü ile Fırat ve ark.'larının 2015 yılındaki çalışması başta olmak üzere diğer çalışmaların sonuçlarına ters bir bulgunun elde edilmesi, ölçümlerin gündüz saatinde yapılmasına bağlı olabilir. Gece boyunca tekrarlanan hipoksi reoksijenasyon epizodları hepsidin düzeyini maksimize etmekte ve bu düzey gün boyunca sürekli olarak azalmakta, bu da hepsidinin bir günlük ritmi olduğu fikrini desteklemektedir (184).

OUAS tanısı konan hastalarda serum PON1 düzeyleri biyokimyasal bir parametre olarak kullanılabilir. Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç enzimden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (112-113). PON1, HDL kolesterol

yapısında yer alan ve okside LDL yapısındaki lipidperoksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir. Bu özelliği nedeniyle ateroskleroza karşı koruyucu özelliği olabileceği düşünülmüş ve invitro çalışmalarda bu etkisi gösterilmiştir (114). Endotel disfonksiyonunda olayın başlangıç noktası oksidatif streştir ve PON1 enzimi anti-oksidan etkisi ile oksidatif stresi azaltmaktadır. Çalışmalarda serum PON1 aktivitesinin koroner arter hastalığı, hiperlipidemi ve diyabette azaldığı gösterilmiştir (111,185). OUAS'lı hastalar hastalığın ağırlığına bağlı olarak gece boyu oksidatif strese maruz kalmaktadır. Bu nedenle, OUAS'lı hastalarda gözlenen lipid peroksidasyonu ve oksidatif stress üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Lavie ve ark.'ları 2004 yılındaki çalışmalarında olgularını kontrol grubu, OUAS grubu ve OUAS+KAH grubu olarak 3 gruba ayırmış, PON1 seviyelerinin kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır (186). Okur ve ark.'ları OUAS ve KOAH olgularında PON1 aktivitesini incelemiş ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır. Nokturnal hipokseminin yol açtığı antioksidan kapasitenin azalması ve lipid peroksidasyonundaki artışı, PON1 aktivitesinin düşüşü ile ilişkilendirmişlerdir (5). Başka bir çalışmada, Vatansever ve ark.'ları 2011 yılında OUAS grubu ile kontrol grubu arasında PON1 aktivitesinin fark göstermediği, sadece OUAS ve kardiovasküler hastalık birlikteliği olan hastalarda PON1 aktivitesinin değiştiği sonucuna varmışlardır (187). Akkurt ve ark.'larının çalışmasında basit horlamalı hasta grubunun PON1 aktivite ortalaması orta derece OUAS ve ağır derece OUAS grubundaki PON1 aktivite ortalamasına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (139). Bizim araştırmamızda da basit horlamalı hasta grubunun PON1 aktivite ortalaması 405 ± 200 mM, hafif derece OUAS grubunun PON1 aktivite ortalaması 277 ± 195 mM, orta derece OUAS grubunun PON1 aktivite ortalaması 270 ± 240 mM ve ağır derece OUAS grubunun PON1 aktivite ortalaması 256 ± 154 mM olarak bulundu. Araştırmamızda basit horlamalı hasta grubunun PON1 değeri literature paralel şekilde diğer üç gruptan anlamlı şekilde yüksekti. Diğer taraftan yaptığımız korelasyon analizinde AHİ ile PON1 aktivitesi arasında zıt yönlü bir ilişki bulmuş olmamız OUAS düzeyi yüksek olan hastalarda PON1'in düşüş göstereceğini ortaya koymakta ve bu yönü ile bulgumuz literatüre paralellik göstermektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda paraoksonaz enziminin çalışma grupları arasında anlamlı farklılık ve AHİ ile negatif korelasyon göstermesi üzerine, patogenezinde oksidatif stresin yer aldığı OUAS'da bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini öngörmekteyiz. Hepsidin düzeyinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Ayrıca yaptığımız korelasyon analizinde de AHİ ile arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi.



KAYNAKLAR

1. Abakay O, Abakay A, Palanci Y, Yuksel H, Sen S, Evliyaoglu O, Tanrikulu A. Relationship between hepcidin levels and periodic limb movement disorder in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*, 2015, 19.2: 459-466.
2. Fırat H, Özdemir C, Bilgin E, Luyster FS, Yücege M, Kızılgün M, Ardıç S. Is Hecpidin a Good Marker for Inflammation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients? *Journal of Turkish Sleep Med.* 2015, 2: 33-7.
3. Liu Y, Yu Z, Hua D, Chen Y, Zheng S, Wang L. Association of serum hepcidin levels with the presence and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Medical science monitor: Inter. Med. JECR*, 2015, 21-27.
4. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk F, Karatas, Z. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci*, 2012, 16.6: 770-774.
5. Okur HK, Pelin Z, Yuksel M, Yosunkaya S. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep and Breathing*, 2013, 17.1: 365-371.
6. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Der.* 1998, 46(2): 187-92.
7. İtil O. Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427.
8. Dement W. A person history of sleep disorders medicine. *J Clin Neurophysiol* 1990; 1: 17-47.

9. Peker Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. Pulmonary Medicine 2000 Göteborg Uni, Göteborg.13-45.
10. Berger H. Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. J psychol Neurol 1930;40:160-179.
11. Guilleminault C, Dement W. 235 cases of excessive daytime sleepiness: Diagnosis and tentative classification. J Neurol. Sci. 1977;31: 13-27.
12. Sleep Disorders Classification Committee. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, 1st ed. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. 1979; 2:1-137.
13. Kryger M, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, WB Saunder, 1989.15-30.
14. Carskadon MA, Dement WC, Kryger MH, Roth T. Principles and practice of sleep Medicine 4th ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2005 s.13-23.
15. Köktürk O. Uygunun izlenmesi. Normal uyku. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1999; 47 (3): 372-380.
16. Hobson J. Sleep. New York, Scientific American Library, 1989;5-17.
17. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine 2002; 5-12.
18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. AASM 2007:1-51.
19. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman. ICSD: Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association, 1990.

- 20.Genç S. Yeni Uyku Bozukluklari Siniflamasi (ICDS-3): ICDS-3 İle Uykuda Solunum Bozukluklari Siniflamasindaki Değişiklikler. Mustafa Kemal Üni. Tıp Dergisi 8.31: 23-31.
- 21.Adams R, Appleton S, Taylor A.Are the ICSD-3 criteria for sleep apnoea syndrome too inclusive? *Lancet Respir Med.* 2016 May; 4(5):19-20.
- 22.Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-84.
23. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
24. Muller JE, Toiler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardio-vascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
- 25.The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
- 26.Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL. AASM. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0, 2012;3-15.
27. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF. AASM scoring manual updates for 2017 (version 2.4). *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017, 13.05: 665-666.
- 28.Gleeson K, Zvillich CW, White DP, The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 295-300.

29. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
30. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-43.
31. Ardiç S, Demir AU, Ucar ZZ, Fırat H, İtil O, Karadeniz D, Aksu M et al. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep and Biological Rhythms* 2012.
32. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
33. Çiftçi B. Obstrüktif Uyku apne sendromu üst solunum yolu fizyopatolojisi Türkiye Klinik. 2008;1:46-49.
34. Papila İ. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Acioğlu Klinik Gelişim 18 (1) 2005: (42-50).
35. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. *Clin Chest Med.* 1998;19:87-97.
36. Fırat H. Uyku Apne Sendromu (Tanım, Fizyopatoloji, Klinik, Tanı Yöntemleri Sonuçları). *Toraks Kursu, Ankara, 2003;181-191.*
37. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168: 645-658.
38. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. *Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders.* New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.

- 39.Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;14 33-80.
- 40.Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998; 19: 203-12.
- 41.Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing, what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993; 16: 1-2.
- 42.Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291; 2013-6.
- 43.See CQ, Mensah E, Olopade OC. Obesity, ethnicity, and sleep disordered breathing medical and health policy implications. *Clin ChestMed* 2006; 27: 521-533.
- 44.Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;9-14.
- 45.Guillemainault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994;71-73.
- 46.Alfazer S, Cuhadaroğlu C, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003;5(2):54-58.
- 47.Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155-186.

- 48.Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;47-50.
- 49.Çuhadaroğlu Ç. Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu (TUAS). Türk Toraks Derneği Okulu Mesleki Gelişim Kursu Notları 2007:114-120.
- 50.Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular) Türkiye Klinik. *J Pulm Med-Special Topics* 2008, 1(1-45).
- 51.Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:69-78.
- 52.Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002, 50:5 27-35.
- 53.Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007 Jul;132(1):3 25-37.
- 54.Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med*. 2004;95(3):2 13-31.
- 55.Fidan, F, Ünlü M, Sezer M, Pala E, Geçici Ö. Obstrüktif uyku apne sendromu ile anksiyete ve depresyon arasındaki ilişki. *Toraks Dergisi*, 2006, 7.2: 125-129.
- 56.Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:15 48-50.
- 57.Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14, 540-545.

58. Izci B, Ardiç S, Fırat H, Sahin A, Altınörs M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2008; 12(2):16 1-8.
59. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999; 109-190.
60. Mallampatti SR, Gatt SP, Gugino LD. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anesth Soc J* 1985; 32:4 29-34.
61. Jahid MS. Uyku Apne Sendromunun Otonom Disfonksiyon Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 2011.
62. Levy P, Viot-Blanc V, Pépin J. Sleep disorders and their classification. *Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Switzerland: S Karger AG; 2006; 35: 1-12.
63. Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K, Blumer J L. Introduction to Sleep Medicine Diagnostics in Adults Therapy in Sleep Medicine. 1st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.
64. Strollo PJ, Atwood CW, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB. Saunders Company 2005;1053-1065.
65. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redmann JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909-913.
66. Lawrence J, Epstein M.D, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5: 263-76.

- 67.Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50 119-124.
- 68.Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis* 2008;2 375-386.
- 69.Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Pae EK. The effect of the tongue retaining device on awake genioglossus muscle activity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996; 110: 28-35.
- 70.Clark GT, Sohn JW, Hong CN. Treating obstructive sleep apnea and snoring: assessment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc* 2000;131:7 65-71.
- 71.Mann EA, Burnett T, Cornell S, Ludlow CL. The effect of neuromuscular stimulation of the genioglossus on the hypopharyngeal airway. *The Laryngoscope*. 2002;112(2):35 1-6.
- 72.Randerath WJ, Galetke W, Domanski U, Weitkunat R, Ruhle K-H. Tongue-muscle training by intraoral electrical neurostimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27(2):25 4-9
- 73.Woodson BT, Karakoc O. The Expansion Sphincter Pharyngoplasty for Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep Medicine*, Yaremchuk, KL, Wardrop, PA, Plural Publishing Inc, 2011.
- 74.Yücege M. Cerrahi Değerlendirme ve Obstrüktif Uyku Apnede Tedavi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*, 2018, 11.2: 174-179
- 75.DeBerry-Borowiecki B, Kukwa A, Blanks RH. Cephalometric analysis for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1998;98(2):226-234.

76. Aynacı E. Comparison of radiofrequency and transoral robotic surgery in obstructive sleep apnea syndrome treatment, *Acta otolaryngol.* 2018 may 138/5 : 502-506.
77. Pang KP, Tan R, Puraviappan P, Terris DJ. Anterior palatoplasty for the treatment of OSA: three-year results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;141(2):253-256.
78. Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Blumen MB, Guilleminault C. Radiofrequency volumetric reduction of the tongue. A porcine pilot study for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1997;111(5):1348-1355.
79. Sher A, Schechtman KB, Piccirillo JF. The efficiency of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1996;19(2): 156-177.
80. Görür K. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Tedavi: Dil Kökü Cerrahisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*, 2007, 3.23: 101-104.
81. Oysu Ç, Yılmaz Ş, Önder S. Uyku apne sendromunda transoral robotik cerrahi, *Olgu Sunumu / Case Report*, *KBB İhtis Derg* 2014;24(2):110-113.
82. Şençimen M. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Tedavisinde Maksillomandibuler İlerletme Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Oral and Maxillofacial Surgery-Special Topics*, 2018, 4.2: 40-52.
83. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient knows what's best. *Sleep Med* 2004; 5: 221-222.
84. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-99.

- 85.Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
- 86.Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, Sergi M.Prescription of CPAP and BIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome. A prospective two centre study. *Respir Med.*1998; 92: 820-7.
- 87.Meurice JC, Cornette A, Philip-Joet F, Pepin JL, Escourrou P, Ingrand P, Veale D Evaluation of auto CPAP devices in home treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med.* 2007; 8: 695-703.
- 88.Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 10 57-72.
- 89.Kushida CA, Chediak A, Berry RB. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-71.
- 90.Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130: 815-821.
- 91.Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010; 55: 1216-28.
- 92.Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96: 1897-1904.
- 93.Aldrich MS. *Sleep Medicine.*New York ; Oxford university pres.1999:202-36.

- 94.Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks*. 2000, 48: 273-289.
- 95.Başol G, Barutçuoğlu B, Bozdemir AE. Demir homeostazının yeni düzenleyicisi Hepsidin. *Türk klinik biyokimya derg*. 2007;5(3): 117-125.
- 96.Krause A, Neitz S, Magert HS. LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett*, 2000; 480(2-3): p. 147-50.
- 97.Park CH, Valore EV, Waring AJ. Hepsidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver.*J Biol Chem*, 2001; 276(11): p. 7806-10.
- 98.Nicolas G, Bennoun M, Devaux I. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2001; 98(15): p. 8780-5.
- 99.Pigeon C, Courselaud B, Leroyer P. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *JBiol Chem*, 2001; 276(11): p. 7811-9.
- 100.Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. *N Engl J Med*, 2005; 352(17): p. 1741-4.
- 101.Kemna EH, Tjalsma H, Podust VN, Swinkels DW. Mass spectrometry-based hepcidin measurements in serum and urine: analytical aspects and clinical implications. *Clin Chem*, 2007; 53(4): p. 620-8.
- 102.Farraud S, Patel A, Evans RW. Modelling of a metal-containing hepcidin. *Biometals*, 2006; 19(5): p. 527-33.

103. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271-6.
104. Kulaksız H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut*, 2004; 53(5): p. 735-43.
105. Kulaksız H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG, Rost D, Janetzko A, Cetin Y, Stremmel W. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol*, 2005; 184(2): p.361-70.
106. Semercioğlu AE. Çocukluk Çağında Demir Metabolizması ve Hepsidin. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı.
107. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003, 102.3: 783-788.
108. Marmur J, Beshara S, Eggertsen G, Onelöv L, Albiin N, Danielsson O, Stal P. Hpcidin levels correlate to liver iron content, but not steatohepatitis, in non-alcoholic fatty liver disease. *BMC gastroenterology*, 2018, 18.1: 78.
109. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K. Enhanced Release of Superoxide From Polymorphnuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. Impact of Continuinus Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;62: 566-570.
110. Christou K, Moulas N, Pastaka C, Gourgoulisanis K. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4:225-228.

111. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80.
112. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Paro S, Sorenson RC. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999;119-120:379- 88.
113. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat. Genet.* 1993;3(1):73-6.
114. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Paro SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
115. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arh Hig Rada Toksikol* 2007;58(3):347-53.
116. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354(1) : 1-7.
117. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by PON-1 during HDL oxidation with a peroxynitrite donor. *J Biol Chem* 2001;276 (27):24473-81.
118. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein Nhomocysteinylation. *J Biol Chem* 2000;275(6):3957-62.

- 119.Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England J Med* 1989; 320: 915-924.
- 120.Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical and linkage studies. *Am J Hum Genet* 1983;35: 393-408.
- 121.Cole TB, Jampsa RL, Walter BJ, Arndt TL, Richter RJ, Shih DM. Expression of human PON1 during development. *Pharmacogenetics* 2003;13:1-8.
- 122.Augustinsson KB, Barr M. Age variation in plasma arylesterase activity in children. *Clin Chim Acta* 1963;8:568-573.
- 123.Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985;82:675-677.
- 124.Wilkins GM, Leae DS. The effect of free radical scavenger on the oxidation of lowdensity lipoproteins by macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1994; 250-258.
- 125.Young T, Shahar E, Nieto FJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Healty Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- 126.Kiral N, Salepçi B, Fidan A, Torun E, Cömert S, Saraç G, Çağlayan B. Relationship between obstructive sleep apnea syndrome severity and age. *European Respiratory Journal* 2011 38: p2190.
127. Saylam G, Selçuk ÖT, Fırat H, Tatar EÇ, Özdek A, Korkmaz H, Ardiç S. Merkezimizde İncelenen Hastalarda Tıkayıcı Uyku Apne Hipopne Sendromu Ve Sistemik Hastalık Birlikteliği. *KBB forum* 2009 8,2: 28-32.

- 128.Yıldız A, İbrahim Bora, Bican A, Ocakoğlu G. Obstrüktif uyku apne sendromu progresyonuna etki eden faktörlerin incelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fak Derg*, 2010, 36.3: 81-84.
- 129.Shu C, Lee P, Lin JW, Huang CT, Chang YC, Yu CJ, Wang, HC. The use of submental ultrasonography for identifying patients with severe obstructive sleep apnea. *PloS one*, 2013, 85: 28-48.
- 130.Ip MS, Lam B, Tang LC. A community study of sleep-disordered breathing in middle aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004; 125: 127-134.
- 131.Nieto F, Young T, Lind B, Shahar E, Samet J, Redline S. Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in large community based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- 132.Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med* 2010;51(1):18-23.
- 133.Tischler PV, Larkin EK, Schluchter MD. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the devolepment of sleep-disordered breathing. *JAMA* 2003; 289: 2230-2237.
- 134.Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-613.
135. Şahin M. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Metabolik Profil ve İnsülin Direnci. Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı, 2009.

- 136.Karakoç Ö, Akçam T, Gerek M, Birkent H. Horlama ve obstüriktif uyku apneli hastalarda epworth uykululuk skalasının güvenilirliği. In: KBB Forum. 2007. 6(3): 86-89.
- 137.Selçuk ÖT, Saylam G, Fırat H, Özdek A, Korkmaz H . Apne-Hipopne İndeksinin Fizik Muayene ve Epworth Uykululuk Skalası Skorları İle İlişkisi. KBB-Forum. 2011;10(4):62-69.
138. Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. J Appl Physiol. 2010;108(2):430-435.
- 139.Akkurt S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Şiddetinin Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı Ve Serum Paraoksonaz Düzeyi İle İlişkisi. Uzmanlık Tezi, 2010.
- 140.Selcuk ÖT, Eyigor M, Renda L, Osma U, Eyigor H, Selcuk NT et al. Can we use serum copeptin levels as a biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? JCraniomaxillofac Surg. 2015;43(6):879-882
- 141.Desai AB, Shah DS, Bhatt CJ, Vaishnav KU, Salvi B. Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery on CT scan: values in Indian population in different BMI categories. Indian Journal of Surgery, 2015, 77.2: 614-617.
- 142.Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and moto control. Adv in Physiology Edu. 2001; 25: 29-44
- 143.Aiman K, Ehab K, Guha K. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex. Sleep Medicine. 2007; 11: 47-58

- 144.Loreto G, Carol L. Associations of Obesity, Sleep-disordered Breathing, and Wheezing in Children. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005; 171: 659-64.
- 145.Duran J, Esnaola S, Rubio R. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 685-9
- 146.Ünlü C, Saylam G, Fırat H, Selçuk ÖT, Korkmaz H, Ardiç S. Dağlı M. Türk Geriatrik obstrüktif uyku apne hipopne sendromlu hastalarda risk faktörlerinin değerlendirilmesi, Geriatri Dergisi . 2012, Vol. 15 Issue 1, p 7-11.
- 147.Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 1992;5(4):377-381.
- 148.Goodfriend TL. Obesity, sleep apnea, aldosterone, and hypertension. Curr Hypertens Rep. 2008;10(3):222-226.
- 149.Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. European Respiratory Journal. 2008;32(6):1488-1496.
- 150.Kapur VK, Koepsell TD, Demaine J, Hert R, Sandblom RE, Psaty BM. Association of hypothyroidism and obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(5 pt 1):1379-1383.
- 151.Parmaksız ET, Salepçi B, Güngör GA, Cömert S, Parmaksız E. Ürik Asit Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Bir Belirteç midir?. Journal of Turkish Sleep Medicine, 2016, 3: 73-78.

- 152.Erden EŞ, Yengil E, Tuncel E, Bilgiç HK, Demirköse M, Genç S. Obstrüktif uyku apne sendromu ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 2013, 4(4), 492-496.
- 153.Köseoğlu Hİ, Pazarlı AC, Kanbay A, Demir O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Monosit/HDL Oranının Kardiyovasküler Hastalıklar ve OSAS Ağırlığı ile İlişkisi. *Türkiye Solunum Araştırma Derneği 38. Ulusal Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı* 2016, 120-121.
- 154.Demir S. Eritrosit Dağılım Genişliği, Ortalama Trombosit Hacmi ve Trombosit Dağılım Aralığı Parametrelerinin Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Hastalık Ağırlığı ile İlişkisi. *Journal of Turkish Sleep Med.* 2016, 2: 39-42.
- 155.Dikmenoglu N, Ciftçi B, Ileri E, Güven SF, Seringeç N, et al. Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2006, 7: 255– 261.
- 156.Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? See comment in PubMed Commons below *Sleep Breath* 2006, 10: 155-160.
- 157.Hoffstein V, Herridge M, Mateika S, Redline S, Strohl KP. Hematocrit levels in sleep apnea. See comment in PubMed Commons below *Chest* 1994, 106: 787-791.
- 158.Krieger J, Sforza E, Delanoe C, Petiau C. Decrease in haematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea patients. See comment in PubMed Commons below *Eur Respir J* 1992,5: 228-233.
- 159.Yousef AM, Alkhiary W. The severity of obstructive sleep apnea syndrome is related to red cell distribution width and hematocrit values. *J Sleep Disord Ther*, 2015, 4.192: 2 167-277.

160. Nobili L, Schiavi G, Bozano E, De Carli F, Ferrillo F, et al. Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. See comment in PubMed Commons below *Clin Hemorheol Microcirc*, 2000, 22: 21-27.
161. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008, 118: 1080–1111.
162. Mutlu LC, Tülübaş F, Alp R, Kaplan G, Yildiz ZD, Gürel A. Serum YKL-40 level is correlated with apnea hypopnea index in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21.18: 4161-4166.
163. Akyüz A, Ceppioglu SK, Yurdun T, Pelin Z, Akyuz S. Serum copper and zinc status in obstructive sleep apnea patients. *Turk J Pharm Sci*, 2013, 10.3: 415-424.
164. Laura-Georgiana M, Marta DS, Clapon IS, Moldoveanu E. Serum level of GDF-15 in obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologia*, 2017, 66(3): 146-150.
165. Nadeem R, Singh M, Nida M, Waheed I, Khan A, Ahmed S, Naseem J, Champeau D. Effect of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(5):475-89.
166. Barreiro B, Garcia L, Lozano L, Almagro P, Quintana S, Alsina M, Heredia JL. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome in Spanish population. *The open respiratory medicine journal*, 2013, 7: 71.
167. Kawano Y, Tamura A, Kadota J. Association between the severity of obstructive sleep apnea and the ratio of low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol. *Metabolism*, 2012, 61.2: 186-192.

168. Kosacka M, Korzeniewska A, Jankowska R. The evaluation of body composition, adiponectin, C-reactive protein and cholesterol levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Adv Clin Exp Med*, 2013, 22.6: 817-24.
169. Karkinski D, Georgievski O, Dzekova-Vidimliski P, Milenkovic T, Dokic D. Obstructive sleep apnea and lipid abnormalities. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, 2017, 5 1-19.
170. Borgel J, Sanner BM, Bittlinsky A. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur. Respir. J.* 2006 27: 121-127.
171. Robinson GV, Pepperrell JC, Segal HC. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep data from randomized controlled trials. *Thorax*. 2004, 59(9):777-782.
172. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathological significance. *J. Biol. Chem.* 1997, 272: 20963-20966.
173. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2001 Jul 1;154(1):50-9.
174. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:483-495.
175. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM. The incidence of thyroid disorders in the community: A twentyyear follow up of the Whickam Survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55-69.
176. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000;160:526-534.

177. Miller CM, Husain AM. Should women with obstructive sleep apnea syndrome be screened for hypothyroidism? *Sleep Breath* 2003;7:185-188
178. Ayik S, Apaydin M, Aksun S, Akhan G, Bahçeci M. Obstrüktif uyku apne sendromlu olgularda hipotiroidi/Hypothyroidism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Dicle Tip Derg*, 2014, 41.3: 512.
179. Bruyneel M, Veltri F, Poppe K. Prevalence of newly established thyroid disorders in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*, 2018, 1-7.
180. Ersoy EO, Yüce GD, Duru S, Fırat H, Ardıç S, Kurt B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Laboratuvar Parametrelerinin Yeri. *J Turk Sleep Med* 2016;3:1-5
181. Lou DQ, Lesbordes JC, Nicolas G. Iron- and inflammation-induced hepcidin gene expression in mice is not mediated by Kupffer cells in vivo. *Hepatology*. 2005;41:1056–64.
182. Kuwahara R, Kofman AV, Landis CS. The hepatic stem cell niche: identification by label-retaining cell assay. *Hepatology*. 2008;47:1994–2002.
183. Bekri S, Gual P, Anty R. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131:788–96.
184. Troutt JS, Rudling M, Persson L, Stahle L, Angelin B, Butterfield AM, Schade AE, Cao G, Konrad RJ. Circulating human hepcidin-25 concentrations display a diurnal rhythm, increase with prolonged fasting, and are reduced by growth hormone administration. *Clin Chem* 2012;58:1225-32.

185. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-9.
186. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004;27(1):123-8.
187. Vatansever E, Surmen GE, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath*. 2011 Sep;15(3):275-82.





