



**T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA SÜREKLİ
POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN İNFLAMASYONA
(PERİOSTİN, TGF-BETA, TNF-ALFA, IL-6, CRP DÜZEYLERİNE) VE SPOT
İDRARDA MİKROALBUMİN DÜZEYİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Fatma Nalbant
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cenk Babayigit**

HATAY - 2020

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU
HASTALARINDA SÜREKLİ POZİTİF HAVAYOLU
BASINCI TEDAVİSİNİN İNFLAMASYONA
(PERİOSTİN, TGF-BETA, TNF-ALFA, IL-6,CRP
DÜZEYLERİNE) VE SPOT İDRARDA
MİKROALBUMİN DÜZEYİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma Nalbant
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Cenk Babayigit

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU HASTALARINDA SÜREKLİ POZİTİF HAVAYOLU BASINCI TEDAVİSİNİN İNFLAMASYONA (PERİOSTİN, TGF-BETA, TNF-ALFA, IL- 6,CRP DÜZEYLERİNE) VE SPOT İDRARDA MİKROALBUMİN DÜZEYİNE ETKİSİ

Dr. Fatma NALBANT

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tezin “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT
2. Prof.Dr. İsmail HANTA
- 3.Dr.Öğretim Üyesi Nursel DİKMEN

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER.....	III
IV. TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	V
V. KISALTMALAR ve SİMGELER	VII
VI. TEŞEKKÜR.....	IX
VI. ÖZET	X
VII. ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Normal Uyku.....	4
2.1.1 NREM Uykusu:.....	4
2.1.2 REM Uykusu:.....	5
2.2 Uykuda Fizyolojik Değişiklikler.....	6
2.3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması	7
2.3.1 Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları	9
2.4 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	9
2.4.1 Tanımlar ve Tanı Kriterleri	9
2.4.2 Prevalans	11
2.4.3 OUAS Fiziopatolojisi	13
2.4.4 OUAS'ta Tani Yöntemleri	18
2.4.5 Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Kriterleri.....	26
2.4.6 OUAS Tedavisi	28
2.4.7 Obstrüktif Uyku Apnesinin İnflamatuar Sistem Üzerine Etkileri.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı.....	43
3.2 Araştırma Evreni ve Örneklemi.....	43
3.3 Araştırma Değişkenleri.....	43
3.4 Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	45
3.5 İstatistiksel Analiz	45
3.6 Etik Kurul ve Kurum İzinleri	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	55

6.	SONUÇ.....	62
7.	KAYNAKLAR	63
8.	ÖZGEÇMİŞ.....	75
9.	EKLER.....	76



IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri	6
Tablo 2. Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler.....	7
Tablo 3. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	8
Tablo 4. OUAS şiddeti sınıflaması.....	11
Tablo 5. Çeşitli çalışmalarda elde edilen OUAS prevalans oranları	12
Tablo 6. Türkiye’de yapılmış horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu prevalans çalışmaları	13
Tablo 7. ÜSY Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler.....	14
Tablo 8. OUAS’da Semptomlar.....	19
Tablo 9. Epworth Uykululuk Skalası	21
Tablo 10. Yardımcı tanı yöntemleri	24
Tablo 11. OUAS Tedavisi	28
Tablo 12. Basit horlama ve obstrüktif uyku apne sendromunda uygulanan cerrahi tedaviler.....	32
Tablo 13. Polisomnografi sonucuna göre, cinsiyet ve SFT özelliklerinin dağılımı (Hatay, 2020).....	48
Tablo 14. Polisomnografi sonucuna göre, yaş, Beden Kitle İndeksi ve laboratuvar değerlerinin dağılımı (Hatay, 2020).....	49
Tablo 15. Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarının CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında laboratuvar değerlerinin dağılımı (Hatay, 2020).....	53
Tablo 16. Apne Hipopne İndeksi ile yaş, Beden Kitle İndeksi ve laboratuvar değerleri arasında korelasyon incelemesi (Hatay, 2020)	54

IV. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Normal, apneik ve hipopneik hastalarda hava yolu çaplarının gösterilmesi .	16
Şekil 2. Normal ve OUAS'lı kişilerde farengeal lümen	17
Şekil 3. OUAS Patofizyolojisi	18
Şekil 4. Mallampati derecesinin belirlenmesi	22
Şekil 5. Sağlıklı kişide ve OUAS'lı hastada MRG ile st havayollarının görüntülenmesi (RP; retroplatal, RG; retroglosal)	24
Şekil 6. Santral apne (A), mikst apne (B) ve obstrüktif apne (C) rneklere	27
Şekil 7. Obstrüktif uyku apne sendromu tanılı hastada st havayolu obstrüksiyonu (A) ve pozitif havayolu basıncı tedavisi sonrasında st havayolu (B).....	33
Şekil 8. OUAS'ta tedavi algoritması	36
Şekil 9. OUAS ile metabolik bozuklukların ilişkisini gösteren mekanizmalar	39
Şekil 10. Polisomnografi sonucuna göre yaş dağılım grafiği (Hatay, 2020)	50
Şekil 11. Polisomnografi sonucuna göre Beden Kitle İndeksi dağılım grafiği (Hatay, 2020)	51
Şekil 12. Polisomnografi sonucuna göre TNF alfa dağılım grafiği (Hatay, 2020)....	52

V. KISALTMALAR ve SİMGELER

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne / Hipopne İndeksi
ASV	: Adaptif Basınç Destekli Servo Ventilasyon
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRP	: C-Reaktif Protein
EEG	: Elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyogram
EOG	: Elektrokülogram
FDP	: Friedman dil pozisyonu
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
ICAM	: Intraselüler Adezyon Molekülü
IL	: İnterlökin
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MAU	: Mikroalbuminüri
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MSLT	: Çoklu Uyku Latansı Testi
MWT	: Uyanıklığı Sürdürme Testi
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
OCST	: Sınırlı Parametrelili Cihazlar
OHS	: Obezite-Hipoventilasyon Sendromu
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PLMS	: Periodic Limb Movement Syndrome
PSG	: Polisomnografi
RDI	: Respiratory Disturbance Index
REM	: Rapid Eye Movement
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal
RG	: Retrogloasi
ROS	: Reaktif Oksijen Ürünleri
RP	: Retroplatal

TNF : Tumor Nekrotizan Faktör
VCAM : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü



VI. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen, her konuda bizleri destekleyip cesaretlendiren, eğitimim için her türlü desteği veren, sabır, hoşgörü ve ilgilerini hiç esirgemeyen değerli hocalarım **Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT'e** ve **Dr. Öğretim Üyesi Nursel DİKMEN'e**

Tezimin seçilmesi ve hazırlanmasında bana yol gösteren, asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında da yardımlarını esirgemeyen değerli hocam **Dr. Öğretim Üyesi Nursel DİKMEN'e**

Tezimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen **Doç. Dr. Cenk BABAYİĞİT'e** ve Tıbbi Biyokimya ABD' dan **Dr. Öğretim Üyesi Serdar DOĞAN'a**

Birlik, beraberlik ve dostluk içinde, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarıma;

Birlikte yorulduğumuz ve ekip çalışmasının tadına vardığımız kliniğimizin tüm hemşire ve personeline;

En içten duygularıyla teşekkür ederim.

Hayatımda güzelden yana ne varsa en çok onların emeği olduğundan sevgili anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma NALBANT

HATAY 2020

VI. ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisinin inflamasyona (periostin, TGF-beta, TNF-alfa, IL-6, CRP düzeylerine) ve spot idrarda mikroalbumin düzeyine etkisi, Dr. Fatma Nalbant, Uzmanlık Tezi, Hatay, 2020.

Amaç: OUAS hastalarında serum periostin, IL-6, TGF – beta, TNF-alfa, CRP ve spot idrarda mikroalbumin düzeylerini ilk tanı anında ve 3 aylık CPAP tedavi sonrasında karşılaştırarak CPAP tedavisinin inflamasyon parametrelerine etkilerini incelemektir.

Yöntem: Çalışmaya 24 kontrol, 38 CPAP tedavisi almayan hafif-orta OUAS tanılı hasta ve 29 CPAP tedavisi başlanan ağır OUAS tanılı hasta olmak üzere toplam 91 kişi dahil edilmiştir. Başlangıç ve CPAP tedavisinin 3. ayında sonuçlar kaydedilmiştir. Veriler için uygun analizler SPSS 21.0 programı ile yapılmış ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS olan hastalar ile karşılaştırıldığında, normal PSG sonucuna sahip hastalar daha fazla sıklıkta kadındır. PSG sonucu normal olan hastaların SFT sonucu daha fazla sıklıkta normal, daha az sıklıkta obstrüktif / restriktiftir. OUAS olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, ağır OUAS hastalarının yaşı daha fazladır. Hafif-orta / ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların BKİ'si ve TNF alfa değeri daha düşüktür. Ağır OUAS hastalarının CPAP tedavisi öncesinde kaydedilen mikroalbumin/kreatinin, hs CRP, TGF – Beta 1, TNF alfa, IL-6 ve periostin değerleri ile 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında kaydedilen aynı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bir azalma olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: OUAS hastaları daha fazla sıklıkta erkekler, yaşlı ve obezlerden oluşmaktadır. OUAS hastalarının TNF – alfa değeri daha yüksektir. Diğer inflamasyon parametreleri sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha fazladır. CPAP tedavisi sonrasında da anlamlı olmamakla beraber bu parametrelerin azaldığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Periostin, IL-6, TGF-Beta, TNF-Alfa, CRP, Spot İdrarda Mikroalbumin

VII. ABSTRACT

The effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation (periostin, TGF-beta, TNF-alpha, IL-6, CRP levels) and microalbumin level in spot urine in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Fatma Nalbant, MD., Dissertation, Hatay, 2020.

Aim: The aim of this study is to compare the effects of CPAP therapy on inflammation parameters by comparing serum periostin, IL-6, TGF-beta, TNF-alpha, CRP and spot urine microalbumin levels at the first diagnosis and after 3 months of CPAP treatment.

Method: The study included 24 controls, 38 CPAP-treated patients with mild-moderate OSAS and 29 patients with CPAP treatment. Results were recorded at diagnosis and at the 3rd month of CPAP therapy. Appropriate analyzes for the data were made with the SPSS 21.0 program and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: Compared to patients with mild to moderate OSAS / severe OSAS, patients with normal PSG results are significantly higher in female sex. SFT results of patients with normal PSG results are more frequently normal, less frequently obstructive / restrictive. Compared to patients without OSAS, the age of severe OSAS patients is statistically significantly higher. Compared with mild to moderate / severe OSAS patients, BMI and TNF alfa of patients with normal PSG results is significantly lower. Although there was no significant decrease between microalbumin / creatinine, hs-CRP, TGF-Beta 1, TNF-alpha, IL-6, and periostin recorded before CPAP treatment of severe OSAS patients and the same values recorded after 3 months of CPAP treatment.

Conclusion: OSAS patients are more often men, elderly and obese. OSAS patients have higher TNF-alpha value. Compared to healthy participants, other inflammation parameters in OSAS patients, although not statistically significant, are higher. Although it was not significant after CPAP treatment, it was observed that these parameters decreased.

Keywords. Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Periostin, IL-6, TGF-Beta, TNF-Alpha, CRP, Microalbumin in Spot Urine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) klinik pratikte en sık görülen solunum yolu uyku bozukluğudur ve faringeal kas sisteminin kas tonusunun azalması sonucu meydana gelir. Uyku apnesi / hipopne sendromu, gündüz ve gece solunum zorluğunun varlığı ile bir saatlik uyku sırasında (apne / hipopne indeksi-AHI) nefes almada minimum beş kesintinin ve / veya ventilasyonun azalması olarak tanımlanır (1). OUAS'ın toplumda görülme sıklığının % 1-5 arasında olduğu bildirilmektedir (2). Orta yaş grubundaki kadınların %2 si ve erkeklerin %4 ü uyku apnesi sendromu için minimum tanı kriterlerini karşılamaktadır. (5 veya daha yüksek bir apne-hipopne skoru ve gündüz hipersomnansı) (3).

Pek çok semptomu spesifik değildir ve başka sebeplere bağlı olabilir. Major semptomları, gündüz aşırı uyku hali, tanıklı apne ve yüksek sesli horlamadır (4). İleri yaş, erkek cinsiyet, kısa ve kalın boyun yapısı, kraniyofasiyal anomaliler (mikrognati, retrognati vb.), obezite, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı gibi faktörler uykuda üst solunum yolunun açıklığını azaltarak uyku apne sendromunun oluşumunu kolaylaştırmaktadır (5,6).

Obstrüktif uyku apne sendromunda (OUAS) obezite ve erkek cinsiyet risk faktörleridir. Riskli popülasyonun tespiti mortalite ve morbiditeyi önlemede kilit rolü oluşturur (7).

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında üst solunum yolunun tam veya parsiyel tıkanması sonucu. apne veya hipopnelerle ve bunu takiben desaturasyon süreci ve ardından uyanayazmalarla (arousol) seyreder (8).

Solunum çabasıyla ilgili uyarılmaların OUAS'lı hastalarda düşük uyku etkinliği, aşırı gündüz uyku hali ve yorgunluktan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu şikayetler genellikle kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. OUAS olan hastalarda depresif semptomlar %50 daha sık görülür. Ek olarak, OUAS'ta daha yüksek düzeyde depresif semptomların, daha fazla yorgunluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur. OUAS'lı bireylerde fiziksel aktivitelerde de azalma saptanmıştır. OUAS'ın gündüz aşırı uyku hali, yorgunluk, depresyon, fonksiyonel ve bilişsel gerileme gibi en sık karşılaşılan klinik sonuçları, hareketsiz geçirilen zamanı

artırabilir (9). Bunlarla birlikte iş performansı, trafikte taşıt kullanma gibi günlük fonksiyonları etkileyerek önemli sosyal ve toplumsal sorunlara da yol açabilmektedir (10).

OUAS'nın çoklu organ ve sistemleri olumsuz yönde etkilediği ve özellikle kardiyovasküler hastalıklarla ilgili olabileceği düşünülmektedir (11,12). Yüksek kan basıncı, insülin direnci, sistemik inflamasyon, visseral yağ birikmesi ve dislipidemi OUAS ile ilişkili durumlardır. Hipertansiyon etiyojisi, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, diyabet ve pulmoner hipertansiyon gibi çeşitli tıbbi durumların ilerlemesinde rol oynamaktadır (11).

Kilo kaybına sadece obezite ile değil aynı zamanda OUAS ile ilgili özelliklerde iyileşme eşlik etmiştir, bu da kilo kaybının her iki durumun tedavisinin temel taşı olabileceğini düşündürmektedir. Kilo kaybı OUAS şiddetini azaltmaya yardımcı olur ve her iki hastalıkta da görülen kardiyometabolik ve inflamatuvar anormallikleri hafifletir (13).

OUAS'ın, sitokinler, serum amiloid A, C-reaktif protein artışlarıyla ilişkisi gösterildiği gibi, sistemik inflamatuvar bir durumla da ilişkilendirilmiştir. CPAP ile etkili tedavi gören OUAS'lı hastalarda, bu metabolik ve inflamatuvar anormalliklerin bazıları düzelme göstermiştir (14).

Sistemik inflamasyon kısa uyku süresi olan kişilerde tanımlanmıştır (15). Yapılan çalışmalar, kendiliğinden bildirilen kısa uyku süresi ile artmış vücut ağırlığı arasında bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu göstermektedir, bu da uyku süresinin vücut ağırlığının ve metabolik ve endokrin fonksiyonun önemli bir düzenleyicisi olabileceğini göstermektedir. Obezite, uyku yoksunluğu ve OUAS arasındaki bu yakın etkileşimler metabolik disregülasyonun ortak patofizyolojik özelliği olduğunu göstermektedir(16).

OUAS hastalarında artmış trigliserit, toplam kolesterol / yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) oranı ve düşük dansiteli lipoprotein ve düşük HDL değerleri olduğu gösterilmiştir (17).

Bu çalışmanın amacı OUAS hastalarında serum periostin, IL-6, TGF – beta, TNF-alfa, crp ve spot idrarda mikroalbümin düzeylerini ilk tanı anında ve 3 aylık CPAP tedavi sonrasında karşılaştırarak CPAP tedavisinin inflamasyon parametrelerine etkilerini incelemek, hastalarda tedavi prognozunu göstermede biyobelirteç olarak kullanımının önemini vurgulamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Uyku bir çok şekilde tanımlanabilmektedir, ancak en basit hali ile uyku; ısı, ses, ışık, temas gibi çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik durumudur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki uyku yalnızca metabolizmanın yavaşladığı pasif bir istirahat dönemi olmayıp, oldukça kompleks, birden fazla iç ve dış faktör tarafından etkilenen, organize fizyolojik bir durumdur (18). Uyku sağlıklı hayatın vazgeçilmez bir parçası olup bu dönemde vücudun dinlenmesi, hücrelerin tamiri, yenilenmesi, hafıza fonksiyonlarının düzenlenerek öğrenmenin sağlanması ve yeni bir güne hazırlık dönemidir.

2.1 Normal Uyku

Uyku ve uyanıklık dönemlerinin düzenlenmesi, beyin kontrolünde devam etmektedir. Uyku, hızlı göz hareketlerinin olduğu “paradoksal uyku” (rapid eye movement, REM) ve olmadığı (non rapid eye movement, NREM) olmak üzere iki farklı evrede incelenmektedir. Uykunun yaklaşık olarak %20-25’ lik bölümü REM geri kalan kısmı ise, Non-REM döneminden oluşmaktadır.

2.1.1 NREM Uykusu:

Non-REM dönemi üç evreden oluşur. Evre 1 ve Evre 2 yüzeysel veya hafif uyku, Evre 3 ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilir. Tüm uykunun % 75-80’ini oluşturur (19). Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan fonksiyonel nörogörüntüleme ile son zamanlarda insan uykusunun fonksiyonel nöroanatomi üzerine orijinal veriler sağlamıştır ve bu çalışmalar sonucunda NREM sırasında beyinde enerji metabolizmasında REM ve uyanıklığa kıyasla daha fazla bir azalma olduğunu göstermiştir (20).

Non-REM dönemi temporal ve oksipital bölgelerde ve talamusta, anlamlı derecede düşük metabolik oranlarla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, hem REM uykusu hem de uyanıklığa kıyasla daha yüksek oranda gösterilmiştir (21).

Normal bireylerde NREM uykusunun evrelere göre dağılımı;

- NREM Evre 1: Gece uykusunun % 2-5’ini,
- NREM Evre 2: Gece uykusunun % 45-55’ ini,
- NREM Evre 3: Gece uykusunun % 20-25’ ini oluşturur.

Uykunun yaklaşık yarısını NREM Evre 1 ve Evre 2 oluşturur ve işlevleri tam olarak bilinmemektedir. Geri kalan kısmını ise Evre 3 oluşturur. NREM Evre 3'ün işlevi ise büyüme ve hücre onarımında rol almaktır.

NREM Evre 1; uyanıklıktan uykuya geçiş dönemidir, dakikalarla sınırlıdır. Bu dönemde EOG (Elektrookülogram)' la yavaş göz hareketleri ve EEG (Elektroensefalogram)'la düşük voltajlı, mikst frekanslı aktivite gözlenir. Bu dönemde ve beraberinde tüm NREM dönemleri boyunca gittikçe azalan fakat hiçbir zaman kaybolmayan kas aktivitesi devam eder, hızlı göz küresi hareketleri görülmez.

NREM Evre 2; gece uykusunun en uzun dönemidir. Yaklaşık %50-60'ını oluşturur. 4-7 Hz 'lik düşük amplitütlü teta frekansında temel EEG aktivitesi görülür. Bu evrede 12-14 Hz'lik uyku iğciği de denen kısa süreli, sinüzoidal dalgalarla, K kompleks denen yüksek voltajlı bifazik ve trifazik dalgalar mevcuttur. Bu dönemin karakteristik aktivitesi uyku iğciklerinin ve K komplekslerinin epizodik aralıklarla tekrarlanmasıdır (22).

NREM Evre 3; gece uykusunun yaklaşık olarak %20-25' ini oluşturan evredir. Bu dönemde yavaş frekanslı (delta frekansı 0.5-4 Hz), yüksek voltajlı dalgalar EEG'deki temel aktivitedir. Bu yavaş dalga aktivitesinin amplitüdü giderek artan tarzda devam eder. Bu döneme bu yüzden yavaş dalga uykusu denilmektedir (24).

2.1.2 REM Uykusu:

500 msn'den kısa süren defleksiyonla başlayan, karşılıklı, düzensiz, keskin çıkışlı göz hareketleri olarak tanımlanan hızlı göz hareketlerinin olduğu evredir. Bu evrede EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir. En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalar bulunur. Her zaman olmasa da çoğunlukla REM göz hareketlerine eşlik ederler(23). Tüm gece uykusunun yaklaşık olarak %20-25'ini oluşturur. Rüyaların görüldüğü dönem olarak bilinir. Uyku boyunca, REM dönemi 90–120 dakika aralarla gerçekleşir ve 5–30 dakika süren sikluslar halinde gece boyunca 4–6 kez tekrarlanır. Uykunun ilk yarısında hem sayı hem de süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlıktadır (24).

Tablo 1.NREM ve REM Dönemlerinin Özellikleri (25)

	NREM dönemi	REM dönemi
Beyinde nörotransmitter düzeyleri	Norepinefrijenik seratonerjik, kolinerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma	Kolinerjik uyarılarda artma. Norepinefrik, serotonerjik ve histaminerjik uyarılarda azalma
Beyin bölgesel kan akımı ve metabolizma değişiklikleri	Yaygın azalma	Limbik, paralimbik bölgelerde artış. Dorsolateral, prefrontal kortekste azalma.
EEG özellikleri	Yavaş salınımlar, delta ve sigma dalgaları, uyku içcikleri, K kompleksi	Düşük dalga boylu hızlı etkinlik, teta dalgaları

2.2 Uykuda Fizyolojik Değişiklikler

Uykudaki fizyolojik değişiklikler, somatik ve otonom sinir sistemlerini etkileyerek; solunum, kardiyovasküler, gastrointestinal, endokrin, renal, seksüel ve termoregülasyon sistemlerinin fonksiyonlarında değişikliklere sebep olmaktadır. Tablo-2' de uykunun farklı sistemler üzerine fizyolojik etkileri gösterilmiştir(26).

Uyku sırasında, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde oluşan fizyolojik değişiklikler, otonom sinir sisteminde sempatik-parasempatik dengelerin değişmesine bağlı olarak meydana gelir. Uykuda parasempatik aktivasyon artışı ile kalp hızı, kan basıncı, kardiyak debi ve periferik damar direnci, non-REM ve REM fazlarında azalır. Fakat REM fazında aralıklarla oluşan, vagal inhibisyon ve sempatik aktivasyonlar nedeniyle, kan basıncı ve kalp hızı değişiklik gösterir. Derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilen NonREM Evre 3 ve 4'de kan basıncı %10-15, kalp hızı ise %5-10 oranında düşer. REM döneminde ise NonREM dönemine kıyasla kan basıncı %5 daha yüksek olmasına rağmen, genellikle uyanıklık dönemindeki kan basıncından düşüktür. REM döneminde, sempatik aktivasyon ve hemodinamideki tüm bu değişiklikler ve trombosit agregasyonunda artma nedeniyle,

miyokard infarktüsü, ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölümler çoğunlukla uykunun REM fazında görülmektedir (27).

Tablo 2.Uykudaki Fizyolojik Değişiklikler (26)

	Uyanıklık	Non-REM uyku	REM uyku
Parasempatik aktivite	++	+++	++++
Sempatik aktivite	++	+	++ veya azalır
Kalp hızı	N	Bradikardi	Bradi-taşiaritmi
Kan basıncı	N	Azalır	Değişkendir
Kardiyak debi	N	Azalır	Azalır
Periferik damar direnci	N	N veya azalır	Azalır
Solunum sayısı	N	Azalır	Değişkendir
Alveolar ventilasyon	N	Azalır	Azalır
Üst havayolu kas tonusu	++	+	Azalır veya +
Üst hava yolu direnci	++	+++	++++
Hipoksik-hiperkapnik ventilatuar yanıt	Normal	Azalır	Azalır
Serebral kan akımı	++	++ veya +++	++++
Termoregülasyon	++	+	-
Gastrik asit sekresyonu	N	Değişken	Değişken
Gastrik motilite	N	Azalır	Azalır
İntestinal motor aktivite	N	Azalır	Azalır
Penil tümesans	Normal	Normal	Artar
N: Normal, +: Hafif, ++: Orta derecede, +++: Belirgin, ++++: Çok belirgin, -: Yok			

2.3 Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Hastalıkların sınıflanması tıpta önemli anahtar rol oynar ve klinisyenlere patogeneze ve prognoza ile ilgili önemli bilgiler verir. Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında o zamanki adı ile “American Sleep Disorders Association” tarafından “Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısal sınıflaması” adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra bu sınıflama ciddi revizyonlara uğramış ve son olarak Şubat 2014’de “International Classification of Sleep Disorders ICSID 3” şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (28).

Tablo 3. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3)(29)

<p>1. İNSOMNİLER</p> <ul style="list-style-type: none">• Kronik insomni• Kısa süreli insomni• Diğer insomniler• İzole semptom ve varyantlar<ul style="list-style-type: none">✓ Aşırı yatakta kalanlar✓ Kısa uyuyanlar <p>2. UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">• Obstrüktif uyku apne sendromu• Santral uyku apne sendromu• Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları• Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu• İzole semptom ve varyantlar<ul style="list-style-type: none">✓ Horlama✓ Katatreni <p>3. HİPERSOMNİ İLE SEYREDEN SANTRAL HASTALIKLAR</p> <ul style="list-style-type: none">• Narkolepsi tip 1• Narkolepsi tip 2• İdyopatik hipersomni• Kleine-Levin sendromu• Medikal hastalıklara bağlı hipersomni• İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni• Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni• Yetersiz uyku sendromu• İzole semptom ve varyantlar<ul style="list-style-type: none">✓ Uzun uyuyanlar <p>4. SİRKADİYEN RİTİM UYKU-UYANIKLIK BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">• Gecikmiş uyku-uyanıklık fazı bozukluğu• İleri uyku-uyanıklık fazı bozukluğu• Düzensiz uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu• 24 saatlik olmayan uyku-uyanıklık ritmi bozukluğu• Vardiyalı çalışma• Jet-lag• Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları	<p>5. PARASOMNİLER</p> <ul style="list-style-type: none">• Non-REM ilişkili parasomniler<ul style="list-style-type: none">✓ Arousal bozuklukları✓ Konfüzyonel arousallar✓ Uykuda yürüme✓ Uyku terörü✓ Uyku ilişkili yeme bozuklukları• REM ile ilişkili parasomniler<ul style="list-style-type: none">✓ REM uykusu davranış bozukluğu✓ Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi✓ Kabus bozuklukları✓ Diğer parasomniler✓ Exploding head sendromu✓ Uyku ilişkili hallüsünasyonlar✓ Uyku enürezis✓ Medikal durumlara bağlı parasomniler✓ İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler✓ Spesifiye edilemeyen parasomniler <p>6. UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">• Huzursuz bacak sendromu• Periyodik bacak hareketleri• Uyku ilişkili bacak krampları• Uyku ilişkili bruksizm• Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları• İnfantların benign uyku myoklonusu• Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus• Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları• İlaç veya madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları• Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları <p>7. DİĞER UYKU HASTALIKLARI</p> <ul style="list-style-type: none">• Uyku ile ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar<ul style="list-style-type: none">✓ Fatal familial insomni✓ Uyku ilişkili epilepsi✓ Uyku ilişkili baş ağrısı✓ Uyku ile ilişkili laringospazm✓ Uyku ile ilişkili gastroözofagial reflü✓ Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi• ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları
---	--

2.3.1 Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları

American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından 2014 yılında ICSD-3 olarak yayınlanan son uyku bozuklukları sınıflamasında ikinci sırada yer almaktadır. Yeni sınıflamada ICSD-2 den farklı olarak en dikkat çeken değişiklik, tanıda elektroensefalografi (EEG) içermeyen, daha sınırlı parametreler içeren ‘Out of Center Sleep Testing- OCST’ denilen cihazların tanıda kullanım için uygun olduğu açıkça vurgulanmasıdır(30).

Son sınıflama ile uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık altında toplanmıştır (29):

- Obstrüktif uyku apne sendromu
- Santral uyku apne sendromu
- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromları
- Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu

İzole semptom ve varyantlar:

- Horlama
- Katatreni

2.4 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yollarında tam (apne) ve kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan, gece desaturasyon ve gündüz aşırı uyku hali ile seyreden bir durumdur (31). Erişkin ve çocukluk çağı uyku apne sendromu olarak iki başlık altında sınıflanmıştır.

Alveoler ventilasyonda azalmanın bir sonucu olarak oksijen desaturasyonu, obstrüksiyonun uzamasına bağlı olarak da hiperkapni ortaya çıkabilmektedir. Apne ve hipopneler sıklıkla arousal ile sonlanır, bu da tekrarlayan uyku bölünmelerine neden olmaktadır. Sonuç olarak; gündüz aşırı uyku hali oluşmaktadır. OUAS, genellikle obstrüktif tipte apne ve hipopnelerle karakterize olmakla birlikte, miks tipte apne ve hipopnelerin de fizyopatolojik olarak obstrüktif tipte solunumsal olaylar ve OUAS ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir (32).

2.4.1 Tanımlar ve Tanı Kriterleri

Apne: Hava akımında bazal değere göre %90 ve daha fazla azalma olması ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesidir(33). 3 apne tipi mevcuttur.

1.Obstrüktif apne: Solunum çabasının devam etmesi veya artmasıyla birlikte apnenin olmasıdır(33).

2.Santral apne: Apnenin valığı ancak beraberinde solunum çabasının olmamasıdır (33).

3.Mikst apne: Apne ve beraberinde hava akımının durduğu süre başlangıcında solunum çabası olmamasına rağmen, sonrasında artan veya devam eden solunum çabasının olmasıdır (33).

Hipopne: Aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır (33);

1. Solunum derinliğinde bazale göre %30 ya da daha fazla azalma olması

2. Olayın en az 10 saniye devam etmesi

3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %4 ya da daha fazla azalma olması

Alternatif tanımlamaya göre ise aşağıdakilerin hepsinin olması hipopne olarak tanımlanır (33);

1. Solunum derinliğinde bazale göre %50 ya da daha fazla azalma olması

2. Olayın en az 10 saniye devam etmesi

3. Olay öncesi bazal saturasyona göre saturasyonda %3 ya da daha fazla azalma olması veya olayın arousal ile sonlanması.

Arousal: NREM 1, 2, 3 ve REM olmak üzere uyku fazlarının tümünde EEG frekansında alfa, beta, teta ve/veya 16 Hz'den yüksek frekanslı (uyku içiği şeklinde olmayan) ve en az 3 saniye süren, öncesinde de en az 10 saniye devam eden stabil uyku fazının olduğu durumdur. REM fazında submental EMG kaydında en az 1 saniye süren genlik artışının da buna eklenmesi gerekmektedir (33).

RERA (Respiratory effort related arousal): Tam olarak apne ve hipopne kriterlerini karşılamayan, en az 10 saniye süren, solunum derinliği azalması veya artmış solunum çabasının arousal ile sonlanmasıdır. RERA skorlaması için solunum çabasını değerlendirmede tercih edilen yöntem özefagus basıncının ölçülmesidir. Nazal kanül veya indüktans pletismografisi bu amaçla kullanılmaktadır (33).

Apne-Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen toplam apne ve hipopnelerin sayısıdır (33).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index; RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplam sayısıdır (33).

ICSD-3'e göre OUAS tanısının konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden A ve B ya da C maddelerinin sağlanması gereklidir;

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 ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıta; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) saptanması veya

C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST'de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir

OCST'de sıklıkla EEG olmadığından dolayı total uyku süresi yerine monitörizasyon süresi kullanılır. OCST ile saptanan sonuca apne-hipopne indeksi yerine solunumsal olay indeksi (respiratory event index, REI) terimi tercih edilmelidir. Solunum skorlaması AASM'nin son güncel skorlama kurallarına göre yapılmalıdır. OCST ile RERA skorlanamaz (30). OUAS sınıflaması AHİ' ne göre yapılmaktadır (34);

Tablo 4.OUAS şiddeti sınıflaması

AHİ	<5	Normal
	5-15	Hafif
	16-30	Orta
	>30	Ağır

2.4.2 Prevalans

Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak AHİ>5 alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 olarak bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali

septomuna ek olarak laboratuvarında uyku solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (35).

Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada, OUAS prevalansı ile ilgili çok değişik sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5.Çeşitli çalışmalarda elde edilen OUAS prevalans oranları

Çalışma	Prevalans %		
	Kadın	Erkek	Toplam
Lougares E (201)	15	25	-
Young T (4)	2	4	-
Gislason T (5)	2,5		-
Jennum P (24)	0,9	1,9	1,4
Bearpark H (25)	-	-	3
Stradling JR (26)	-	-	1,5-5
Eliot A (27)	-	-	2-6
Sharma K (136)	3,5	13,7	-
Köktürk O (28)	0,9	1,9	-

Amerika Birleşik Devletleri'nde, 30-65 yaş grubunda yer alan 12 milyon kişinin OUAS'lı olduğu tahmin edilmektedir.65 yaş üzerindeki 31 milyon kişinin ise 7.5 milyonunun OUAS'lı olduğu ve bunların da %46'sında orta veya ağır dereceli hastalık bulunduğu tahmin edilmektedir (36). Ülkemizde farklı illerde birçok çalışma yapılmış ve bu çalışmanın sonuçları Tablo 6 'da özetlenmiştir. Toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0.9-1.9 arasında olduğu Köktürk ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada belirtilmektedir (37).

Tablo 6. Türkiye’de yapılmış horlama ve obstrüktif uyku apne sendromu prevalans çalışmaları

Çalışma	Horlama	OUAS
Çuhadaroğlu Ç (İstanbul-2001)	-	%3,4
Mirici A (Erzurum – 2002)	%37	%10,4
Ardıç S (Ankara – 2004)	-	%6
Özdemir L (Sivas - 2005)	%37	%6,4
Hacievliyagil S (Malatya – 2005)	-	%3,4
Ünlü M (Afyon – 2007)	-	%11,2

2.4.3 OUAS Fizyopatolojisi

Normal solunum fonksiyonunun sağlanabilmesi için üst havayolunun açık olması gerekmektedir. Kollabe olabilme özelliğine sahip üst havayolu yapıları, üst havayolunun daralması ve kapanması için potansiyel oluşturmaktadır. Üst havayolunda obstrüksiyon gelişmesi üç temel faktöre bağlıdır. Bunlar; farengeal kasların tonusu, inspirasyon esnasında oluşan negatif basınç ve üst havayolunun anatomisidir.

Üst havayolunun açıklığı; inspirasyon sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın kollabe edici etkisine karşı, üst havayolu dilatör kaslarının aktivitesi ile sağlanmaktadır. Soluk alma esnasında üst havayollarına ulaşan basınç kaslar tarafından karşılanmakta ve üst havayolunda bir çökme gerçekleşmemektedir. Eğer bu kasların aktivitesinde bir patoloji varsa kollaps sonucu apne gelişmektedir (38).

Burun ucu ve ağız içinden trakeaya kadar uzanan üst havayolunu daraltan her türlü patoloji (tonsiller hipertrofi, büyük uvula, dil kökünde hipertrofi, farengeal mukozada darlık oluşturan plikalar) inspirasyon için daha fazla negatif basınç oluşmasına neden olur. Bu durum da obstrüktif apneye neden olmaktadır. Derin uykuya dalma ve kas tonusunun iyice azalması sonrasında, daralmış üst havayolundaki hızlanmış inspirasyon havası, havayolu çeperinde daha fazla negatif basınç oluşturmakta ve emme kuvveti oluşturmaktadır. Bu emme kuvveti, havayolunu açık tutmaya çalışan kas tonusunu aşınca, o bölgedeki havayolu kollabe olmakta ve apne gelişmektedir. OUAS’lu hastalarda negatif basınca, uyanırken

m.genioglossus ve m.tensor palatini kaslarının aktiviteleri ile karşı konulmaktadır. Uykuda kompensasyon kaybolmakta ve semptomlar açığa çıkmaktadır (38).

Tablo 7.ÜSY Obstrüksiyonu Oluşumuna Katkıda Bulunan Faktörler

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

2.4.3.1 Genel Faktörler

Yaş: Çocuklarda genellikle 2-6 yaşlar arasında gözlenir. Tonsillektomi yapılmış çocuklarda daha az görülür. 10-60 yaşları arasında ve yaş arttıkça görülme riski de artar. Her on yılda bir görülme sıklığında iki kat artış gözlenir. 60 yaşından sonra görülme sıklığında artış devam eder ancak kliniğinin şiddeti azalır (39) .

Cinsiyet: Premenopozal kadınlarda nadirdir ve sıklıkla morbid obezite ile birliktelik gösterir (40). Erkeklerin farengal anatomik yapıları ve havayolu morfolojileri (yağ dağılımı, kraniofasial boyutlar v.s) obstrüksiyon oluşumuna daha

yatkındır. Bunun nedeninin, erkeklik hormonunun tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonunun koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir (41) .

Obezite: Obezite ile apne oluşumu arasında kesin bir ilişki vardır. Obezlerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkçığı birikimi fazlalaşmakta ve bu da obstruksiyon eğilimini artırmaktadır (42). OUAS’da apneler sırasında kapalı hava yoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması sonucu oluşan intratorasik negatif basınç, hipoksemi, hiperkapni ve sık tekrarlayan arousallar ile otonom sinir sisteminin uyarılması, kardiyovasküler başta olmak üzere birçok komplikasyona yol açmaktadır (43).

Horlama: Üst solunum yolunun daralması sonucunda yumuşak damağın yüksek frekanslı titreşimi sonucu oluşur. Normal erişkin insanların en az % 45’i zaman zaman horlar. % 25’i ise sürekli horlamaktadır. Şiddetli horlamalar uyku apnesinin ön belirtisi olabilir. Horlama OUAS’ın bulguları arasında olmasına rağmen her horlayan kişide OUAS görülmez.

İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaç kullanımının üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk oluşturur (44).

Genetik: OUAS’ın semptom ve laboratuvar bulguları hastaların akrabalarında normal popülasyonla kıyaslandığında daha sık görülmektedir (45). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-A28, CW43 ve DR15 doku antijenlerinin OUAS’lu hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (46).

2.4.3.2 Anatomik Faktörler

Spesifik Anatomik Lezyonlar: Üst havayolu genişliğini azaltan tüm faktörler OUAS oluşumuna ve OUAS şiddetinin artmasına katkı sağlarlar. Adenotonsiller hipertrofi, fasial dismorfizm, mandibuler anormallikler bu faktörler arasında sayılabilir. Üst solunum yolu kaslarının miksödem, akromegali, mukopolisakkaridoz ve neoplastik hastalıklar ve infiltrasyonu OUAS’na predispozisyonudur (47).

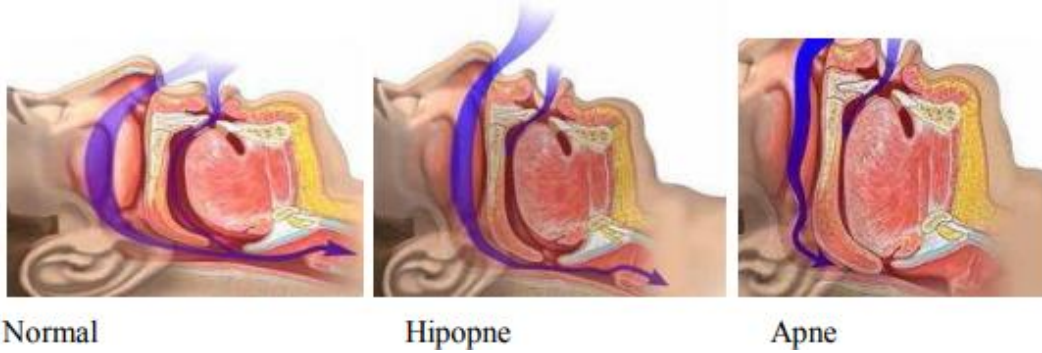
Boyun Çapı: Boyun çapının artması OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üstü olması anlamlı kabul edilmektedir. Üst solunum yolunun görüntülenmesi ile OUAS’ da üst solunum yolunu çevreleyen dokuların total yağ volümünün normale göre arttığı saptanmıştır. Bu da boyunda yağ birikiminin OUAS patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir (47).

Baş ve Boyun Pozisyonu: Boynun fleksiyonda olması farengeal rezistansı artırır. Bu durum obezlerde daha belirgindir.Yapılan çeşitli çalışmalarla başın değişik pozisyonlarının retroglossal alanı ve hyoid pozisyonu etkilediği gösterilmiştir (47).

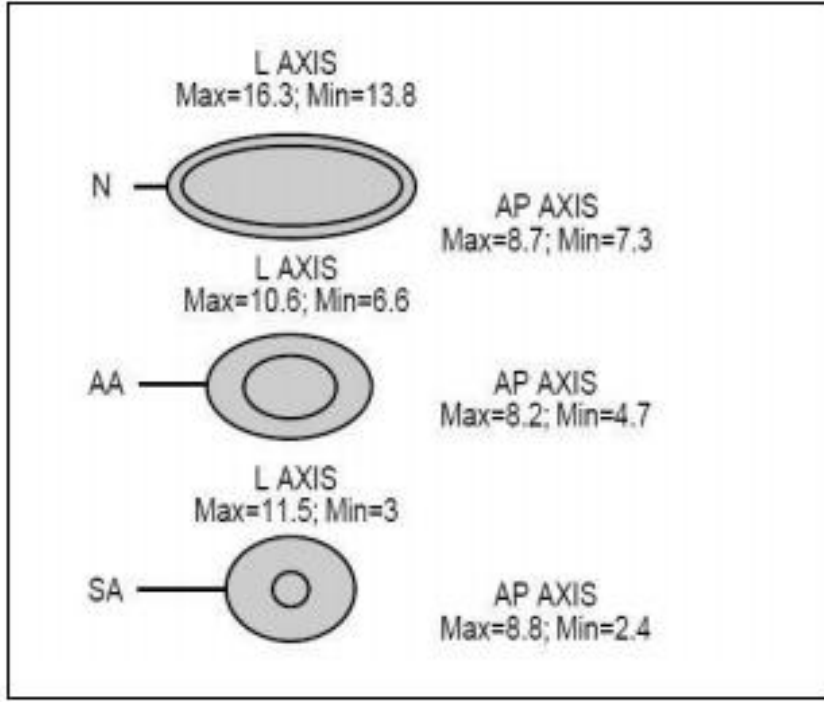
Nazal Obstrüksiyon: OUAS'lu hastalarda nazal rezistans artmıştır. Bu artış nazal pulmoner refleksi tetikler, bu da ağız solunumun tercih edilmesinin bir sonucudur. Böylece periferik pulmoner rezistans artar ve alveoler hipoventilasyon meydana gelir (44).

2.4.3.3 Mekanik Faktörler

Havayolu Çapı ve Şekli: OUAS'lu hastalarda uyanıklıkta dahi farengeal havayolu çapı normal kişilerle kıyaslandığında daha küçüktür. Farengeal havayolunun en dar yeri retropalatal bölgedir. Retropalatal bölge OUAS'lu hastalarda obstrüksiyonun primer yeri olarak bilinmektedir. Normal bireylerde farengeal havayolu horizontal konfigürasyondadır. OUAS'lu hastalarda ise anteroposterior konfigürasyondadır. Apne görülen hastalardaki havayolunun bu şekli üst solunum yolu kas aktivitesini olumsuz yönde etkilemektedir ve bu durum havayolunun kollabe olmasını kolaylaştırmaktadır (45) (Şekil-1)



Şekil 1.Normal, apneik ve hipopneik hastalarda hava yolu çaplarının gösterilmesi

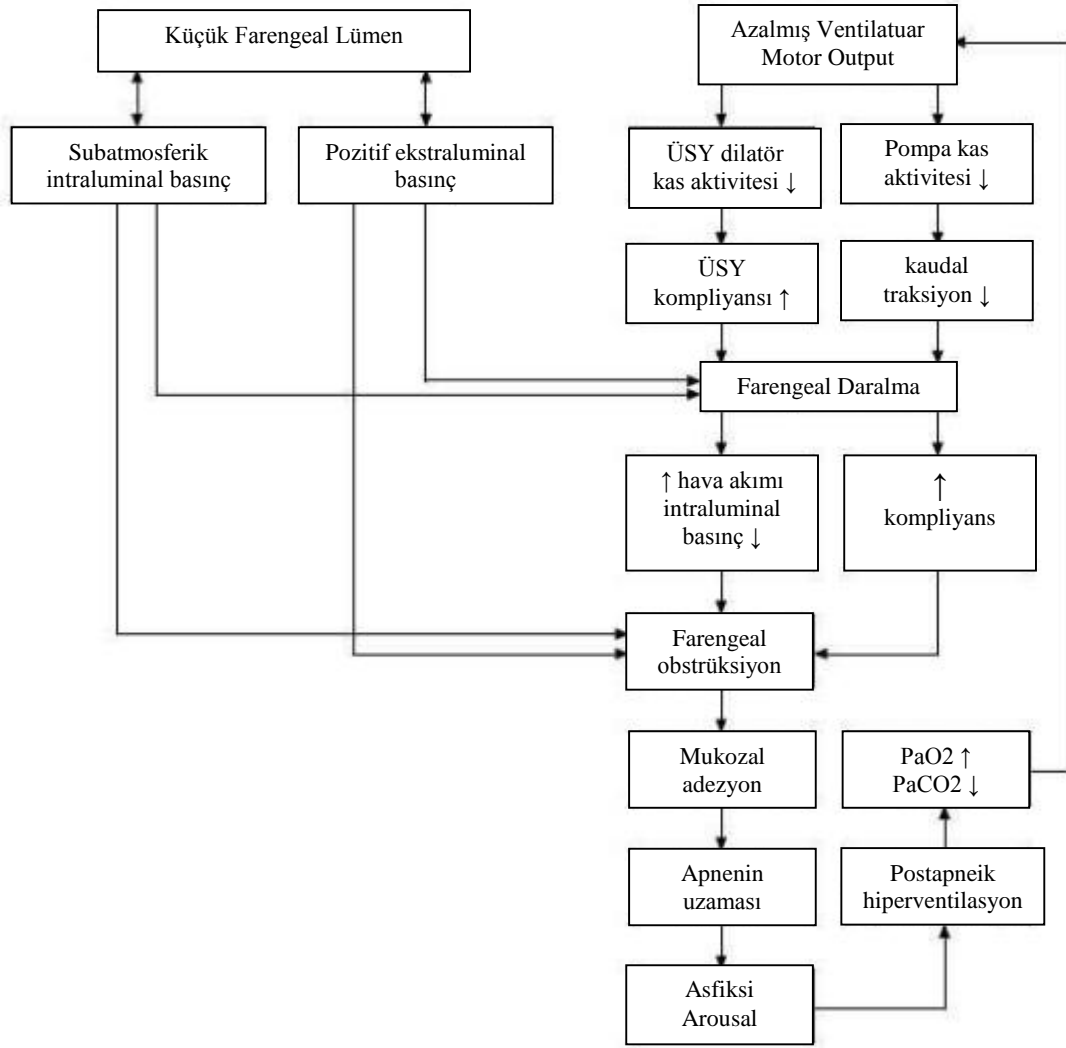


Şekil 2.Normal ve OUAS'lı kişilerde farengeal lümen (Kısaltmalar: N= Normal, AA= Uyanık apneik hasta; SA= Uykuda apneik hasta; L Axis= Longitudinal çap; AP Axis= Anteroposterior çap)

Supin Pozisyonu: Yatar pozisyonda apneik ve normal kişilerin her ikisinde de havayolu kesit alanı azalır ve supraglottik rezistans artar (48).

Üst Solunum Yolu Rezistansı: OUAS'lı olmayan kişilerde uykuya geçerken rezistans 2-3 kat artmaktadır. Çeşitli basınç kateterleri ile yapılan değerlendirmelerde retropalatal ve retroglossal havayolu en fazla daralan bölgeler olarak saptanmıştır. OUAS'lu hastalarda dilator kas aktivitesindeki fonksiyon kaybına bağlı olarak rezistans artar. Yatar pozisyonda burundaki konjesyon da rezistans artışına katkı sağlamaktadır. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon da üst solunum yolu rezistansını değiştiren önemli parametreler arasındadır. Ayrıca yapılan çalışmalarda rezistans artışı ile AHİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (45,48).

Sonuç olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu anatomik ve fizyolojik birçok bozukluk arasındaki etkileşimle meydana gelmektedir. Fakat temel özellikleri farengeal lümenin küçük olması ve transmural basınçtaki artıştır. Şekil 3'te OUAS fizyopatolojisi şematik olarak anlatılmıştır (49).



Şekil 3. OUAS Patofizyolojisi

2.4.4 OUAS'ta Tani Yöntemleri

2.4.4.1 Semptomlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları; horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur (50,52). Ancak hastalar OUAS'ın neden olduğu çok sayıda kardiyovasküler, norolojik ve diğer komplikasyonlara bağlı semptomlar ile farklı klinik durumlarla başvurabilmektedir. Hastalığın major ve diğer semptomları Tablo-8'de gösterilmektedir.

Tablo 8.OUAS’da Semptomlar

Major Semptomlar	Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uykululuk hali
Kardiyopulmoner Semptomlar	Nokturnal aritmiler Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı
Nöropsikiyatrik Semptomlar	Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku İnsomnia Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Dikkat azalması Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite
Diğer Semptomlar	Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Nokturi, nokturnal enurezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastro-özefageal reflü

Horlama: Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20’sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60’ının horladığı bildirilmiştir (53,54). Sıklıkla doktora başvurmanın ilk sebebidir. Genellikle sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkar. Horlama iki hastalık grubunda belirgindir: Üst solunum yolu rezistansı sendromu (UARS) ve OUAS. Horlamaya sebep anatomik nedenler (büyük

tonsil, adenoid vejetasyon, septal deviasyon, vb.), obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, cinsiyet, yaş, hipotroidi ve akromegali gibi klinik durumlar olabilir. Olguların %5-10'unda daralma kimi zaman tam tıkanmayla (apne) sonuçlanabilir. Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık arousal (EEG uyanmaları) nedeniyle uykunun tekrarlayan parçalanmasına (fragmentasyon), dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nöro-kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında her zaman horlama (haftada en az 5 gece ya da daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü almak gerekir (53,55,56).

Tanımlı apne: Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir (54-57).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Uyku esnasında sık tekrarlayan apne epizodlarına bağlı olarak gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle oluşmaktadır. Uyku kliniğine başvuran hastalarla yapılan bir çalışmada hastaların % 50'sinde (58), yapılan başka bir epidemiyolojik çalışmada genel populasyonun %8-30'unda (35), OUAS olmayan hastalarla yapılan başka bir çalışmada %30-50 arasında rapor edilmiştir (59). Bu nedenle düşük spesifiteye sahiptir. Özellikle ağır dereceli OUAS hastaları için önemli bir belirleyicidir.

Gündüz uykululuk durumu, subjektif testler (Epworth ve Stanford uykululuk testleri) ve objektif yöntemlerle (MSLT: Multiple sleep latency test, MWT: Maintenance of wakefulness) değerlendirilebilmektedir. Epworth uykululuk skalası (EUS) bunlar içinde en sık uygulanan ve oldukça pratik olanıdır . OUAS'ın sadece ağırlığıyla korele olması eksik yanıdır. Dezavantajları kişinin kendini değerlendirmesi nedeniyle objektif davranılamayacağı ve uyku epizodlarının yanlış anlaşılabilceğidir. Bu nedenle özellikle yatak partnerinin de sorgulanması çok önemlidir. Basit, hızlı, ucuz ve sık tekrarlanabilir olması en büyük avantajlarıdır (60) (Tablo 9).

Tablo 9.Epworth Uykululuk Skalası

Puan

0 = Hiçbir zaman uyuklamam

1 = Nadiren uyuklarım

2 = Sıklıkla uyuklarım

3 = Her zaman uyuklarım

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

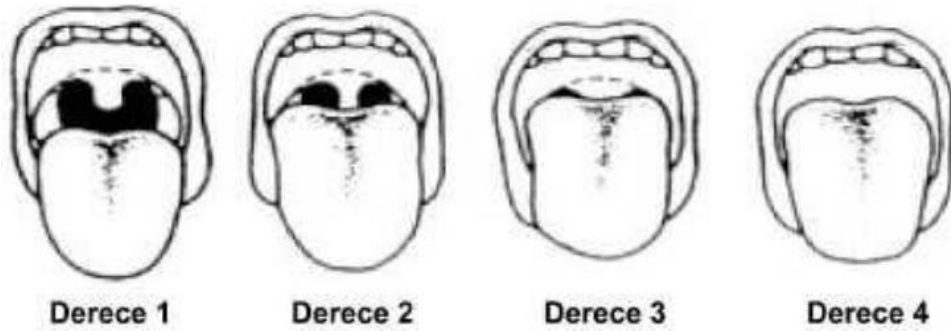
Tüm sorular cevaplanır ve her bir cevabın karşılığı puan toplanıp hastanın Epworth uykululuk skoru elde edilir. Toplam skor 0-24 puan arasında değişmektedir. 0-8 arası puan normal, 9-12 arası puan hafif uykululuk, 13-16 arası puan orta uykululuk ve 16 puan üzeri değerler ağır uykululuk olarak kabul edilmektedir. Epworth uykululuk testiyle kıyaslandığında objektif testler olan MSLT (Çoklu uyku latansı testi: Gün içi kayıt alınabilinen bir odada herhangi bir uyarı olmadan kişinin uykuya dalma zamanının ölçülmesi esasına dayanır) ve MWT (Uyanıklığı sürdürme testi: Uyumayı sağlayıcı uyarıların varlığında kişinin uyanık kaldığı sürenin ölçümüne dayanır) testlerinin avantajları mevcuttur. Ancak zaman gerektirir ve günlük aktiviteleri yansıtmazlar. Bunlar da dezavantajları arasındadır. Klinik uygulamalarda pratik değildir ve bu nedenle rutin uygulanmamaktadırlar (60).

2.4.4.2 Fizik Muayene

OUAS'da hastalığa özgü kesin tanı koydurucu spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak hem tanı hem tedavi aşamasında olgulara multidisipliner yaklaşımla göğüs hastalıkları, kulak burun boğaz, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan bir ekiple değerlendirilmesi gerekmektedir (61).

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda burun muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal yolla PAP cihazı kullanmayı tercih eden olgularda cihaz uyumunu engelleyecek olası sorunların tespiti amacıyla yapılır. İnternal-external nasal valv sorunları, septum eğrilikleri, konka sorunları veya polip gibi kitlesel lezyonlar ve rinosinüzit gibi mukozal hastalıkların varlığı değerlendirilmelidir. Yapılan bazı çalışmalarda nazal kavite sorunlarının ortadan kaldırılmasının OUAS'lı olgularda hastalığın PSG verilerini anlamlı yönde değiştirmede gösterse de var olan nazal sorunların ortadan kaldırılmasıyla nazal PAP cihazlarına hasta uyumunun arttığı veya olguların yaşam kalitelerinin yükseldiği bilinmektedir (62,63).

Fizik muayene esnasında dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilmelidir. Dilin yumuşak damakla ilişkisi hem dilin boyutu hem de olası velofaringeal cerrahilere karar vermek açısından yararlıdır. Bu değerlendirme için mallanpati klasifikasyonu veya M. Friedman tarafından önerilen Mallanpati klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir (64,65) (Şekil 4). FDP'de hastadan dilini ağız içinde istirahat halinde tutarken ağızını açması istenir. Bu durumda hastanın dili ile yumuşak damak-tonsilla palatina ilişkisi I den IV'e kadar numaralandırılır (Şekil 4).



Şekil 4. Mallampati derecesinin belirlenmesi

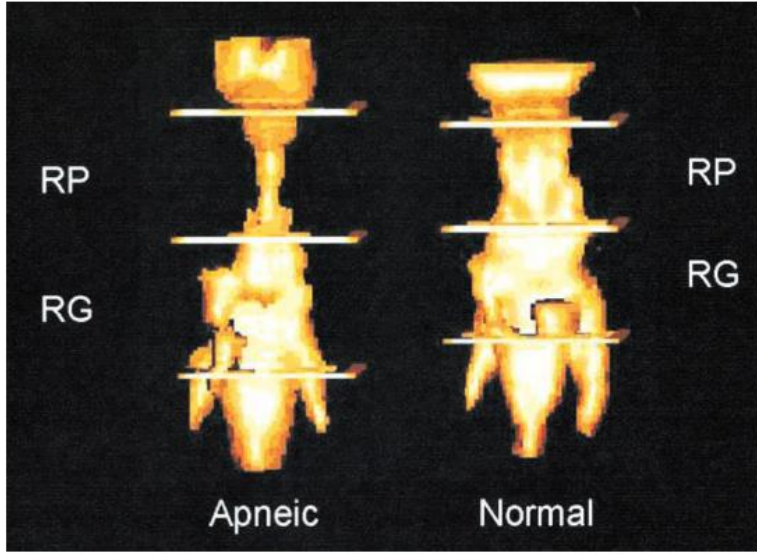
FDP I'de tonsilla palatinanın tamamı ve tüm yumuşak damak görülürken FDP IV'de ise yumuşak damak görülemez, sadece sert damak görülür. Yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda hastalığın şiddeti arttıkça FDP skorlarının da arttığı tespit edilmiştir (66).

Solunum sistemi muayenesi OUAS'la birlikte seyreden ek bir solunum sistemi hastalığının saptanmasında son derece önemli bir aşamadır. Bunların içerisinde en sık görüleni Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) 'dır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre KOAH ve OUAS birbirlerinin görülme sıklığını etkilememektedirler. Ancak ikisi de sık görülen hastalıklar grubundadır. Birlikte seyretmeleri halinde çok daha hızlı sağ kalp yetmezliğine gidişe yol açarlar.

Tansiyon arteriyel her hastada mutlaka ölçülmeli ve kaydedilmelidir. Tüm bunların yanı sıra hastada hipotiroidi, akromegali, Marfan sendromu, Down sendromu gibi başka hastalıkların varlığı da araştırılmalıdır. Bu hastalıklar da uykuda apneye yol açabilmektedir.

2.4.4.3 Radyoloji

Üst solunum yollarını görüntülemeye kullanılan radyolojik araçlar sefalometri, sineradyografi, floroskopi, videofloroskopi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleridir (67,68). Her radyolojik metodun kendine ait avantajı ve olumsuz yanları vardır, OUAS için halen standart radyolojik tanı aracı bulunmamaktadır. Son yıllarda tomografi ile elde edilen görüntülerin 3 boyutlu analizi ve uykuda radyolojik değerlendirmeler yapılarak elde edilen bulguların OUAS'ın PSG verileriyle daha uyumlu olduğunu ve hastalığın ağırlığını yansıttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak henüz araştırma olarak devam eden bu çalışmalar rutin uygulamaya girmemiştir (69,70).



Şekil 5. Sağlıklı kişide ve OUAS'lı hastada MRG ile üst havayollarının görüntülenmesi (RP; retroplatal, RG; retroglosal)

2.4.4.4 Endoskopi:

Farenksin endoskop yardımıyla değerlendirildiği diğer bir yöntem de uyku endoskopisi olarak adlandırılan propofol/midozalam ile uykuları stimüle edilen olguların sedasyon altında muayenesidir. Böylelikle uykuya yakın bir ortam elde edilerek solunum yollarında ortaya çıkan obstrüksiyon bölgelerinin yeri ve şiddeti görülebilir. İlk defa Croft ve Pringle tarafından tariflenmiş olan uyku endoskopisi doğal uykudan farklı olarak, sedasyon altında yapılıyor olması nedeniyle “uyku hekimi” bakışıyla eleştiriye açık bazı yönleri bulunmaktadır (71).

2.4.4.5 Yardımcı Tanı Yöntemleri:

Obstrüktif uyku apne sendromu düşünülen olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemesi, komplikasyonları saptaması ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle birçok yardımcı etkiye ihtiyaç duyulabilir (Tablo 10).

Tablo 10. Yardımcı tanı yöntemleri

Akciğer Grafisi
Solunum Fonksiyon Testi
Arteriyel Kan gazı
Kan ve İdrar Tetkikleri
Elektrokardiyografi
Ekokardiyografi

2.4.4.6 Polisomnografi

Uykunun yapısı, uyku sırasındaki fizyolojik ve patolojik değişiklikler ve bu değişikliklerin uyku evreleri ile ilişkisi ilk olarak 1974 yılında Jerome Holland tarafından kullanılan polisomnografik inceleme ile incelenebilir. Polisomnografik inceleme, OUAS'ta en önemli tanı yöntemidir (72).

Polisomnografik inceleme aşağıdaki parametreleri kapsamaktadır:

- 1- REM uyku dönemini saptamak için elektrookülogram (EOG)
- 2-Nokturnal myoklonileri saptamak için anterior tibial kasın elektromiyogram (EMG) ile incelenmesi
- 3- Submental EMG
- 4- Kardiyak ritm bozukluklarını saptamak için elektrokardiyogram (EKG)
- 5- Uyku dönemlerini saptamak için elektroensefalogram (EEG)
- 6- Oksijen saturasyonunu saptamak için pulse oksimetri
- 7- Ağıza ve/veya burun ucuna yerleştirilen ısıya duyarlı termistörler ile semikantitatif olarak veya buruna takılan nazal kanülle oro-nazal hava akımı
- 8- Abdomen ve göğüs duvarı hareketlerinin incelenmesi
- 9- Uyku pozisyonunu saptamak için pozisyon sensörü

Standart parametreler dışında horlama seslerinin kaydı, özefagus kateteri aracılığıyla intraplevral basınç, Swan-Ganz kateteriyle pulmoner arter basıncı, arter kanülü ile arter kan gazı değerleri isteğe göre ölçülebilecek diğer parametrelerdir.

Oral/nazal hava akımı ve torako-abdominal solunum hareketlerinin ölçümüyle apnenin varlığının gösterilmesi dışında apnenin tipi ve süresi de değerlendirilir (72).Uyku evrelemesi EEG, EMG (submental) ve EOG ile yapılır (73).Postapneik ve /veya nonapneik desaturasyon varlığı kan oksijen saturasyon ölçümüyle tespit edilir. Özellikle REM uykusundaki kalp ritm değişiklikleri (prematür ventriküler atımlar, atrial aritmiler) ve uyku apnesiyle birlikte seyreden patolojilerin (ST segment çökmeleri, miyokard infarktüsü) bulgularını belirlemede EKG kaydı önemli bir yere sahiptir. Alınan anamnez sonrasında OUAS'tan şüphelenilen hastaya anterior tibialis ve deltoid kası üzerine yerleştirilen EMG elektrotları ile hipersomni hastalıklarından "PLMS" (periodic limb movement syndrome) ayırıcı tanısı yapılabilir (72).

EEG elektrotları uyku fazlarının saptanmasında kullanılır. Bu elektrotlar uluslar arası 10-20 sistemine göre yerleştirilir, F4-M1, C4-M1, O2-M1 ve yedek olarak da F3-M2, C3-M2, O1-M2 derivasyonları kullanılır (74,75).

Uyku Rechtschaffen-Kales veya “American Academy of Sleep Medicine” (AASM) kriterlerine göre ve 30 sn’lik epoklar halinde analiz edilir (76). Obstrüktif apnede solunum çabası santral karın ve göğüs çevresine sarılan kuşak şeklinde elektrodlarla anlaşılır. Obstrüktif apne sırasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketi normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değildir, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum). Santral apnede ise solunum çabası izlenmez. Mikst apnede başta solunum çabası yoktur, apnenin son kısmında solunum çabası izlenir.

2.4.5 Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Tanı Kriterleri

ICSD-3’e göre OUAS tanısının konulabilmesi için aşağıdaki kriterlerden A ve B ya da C maddelerinin sağlanması gereklidir;

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

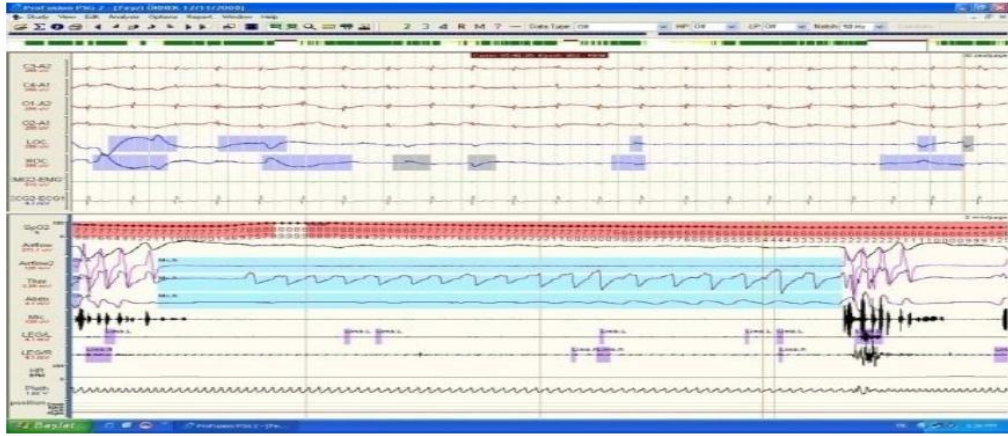
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar) ile yapılan kayıttaki; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal-RERA) saptanması veya

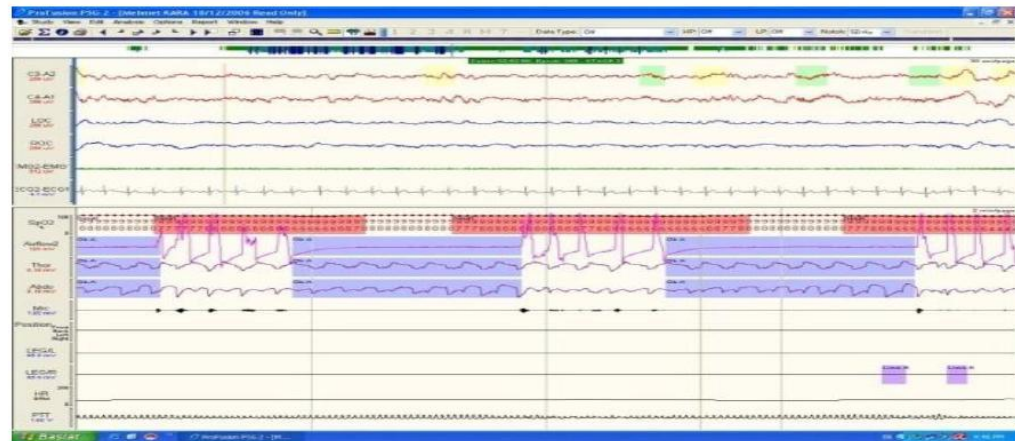
C. Semptomlara bakılmaksızın, PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir (30).



(A)



(B)



Şekil 6. Santral apne (A), mikst apne (B) ve obstrüktif apne (C) örnekleri

2.4.6 OUAS Tedavisi

OUAS tedavisinde genel amaçlar;

1. Semptomların azaltılması
2. Komplikasyonların önlenmesi
3. Gelişebilecek kazaların önlenmesi
4. Yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

OUAS tedavisi Tablo 11’de belirtildiği gibi gruplandırılabilir (Tablo 11).

Tablo 11.OUAS Tedavisi

Genel Önlemler ve Medikal Tedavi	Spesifik Tedavi
Genel Önlemler	CPAP/BPAP tedavisi
Risk faktörlerine yönelik tedavi	Ağız içi araç tedavisi
Eşlik eden hastalıkların tedavisi	Cerrahi tedavi
Trafik ve iş kazaları konusunda uyarma	Kombine tedavi
Medikal tedavi	

Hastalığın fizyopatolojisi ve etiyolojisi değerlendirildiğinde birinci basamakta yapılması beklenen, riskli hastaların tanınması ve risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır.

2.4.6.1 Genel Önlemler ve Medikal Tedavi

Risk Faktörlerine Yönelik Tedavi

Kilo Verme: Obezite, OUAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHI’de %30’luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI’yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve bariyatrik cerrahiyi içeren bu programlar için endokrinolog, cerrah, diyetisyen ve fizyoterapistin de işin içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (77,78).

Hastalara egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri ve düşük kalorili diyet ile beslenme önerilmelidir. Bu yöntemlerle kilo veremeyen hastalara farmakolojik tedavi verilebilir. Bu amaçla, iştahı baskılayan sibutramin ve bir lipaz inhibitörü olan orlistat kullanılmaktadır. Sibutramin, uyku apneli hastalarda en çok çalışma yapılmış, oral olarak uygulanan, serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparak erken doymayı sağlayan anti-obezite ilacıdır. Son zamanlarda yan etki olarak ciddi kardiyovasküler olaylara neden olduğu bildirildiğinden, kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü OUAS'ta kullanımı uygun değildir. Gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat ise diyetteki yağ absorpsiyonunu %30 oranında azaltarak etki eder. Uyku apne hastalarında kullanılabilir, elimizdeki tek ilaçtır, fakat bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır (78,79).

Alkol ve Sigaranın Bırakılması: Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi artırarak OUAS riskini 3 kat arttırmaktadır. Alkol kullanımı ise üst solunum yolu nöromuskuler aktivitesini azaltır, arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle, OUAS ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara sigara ve yatmadan önce alkol kullanmamaları önerilmelidir (80).

Sedatif-Hipnotik İlaç Kullanımının Kısıtlanması:OUAS'lı hastalar benzodiazepinler, narkotik ajanlar ve kas gevşeticilerden kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar, üst havayolu dilatör kas aktivitesini azaltarak uykuda solunum bozukluğunu arttırabilirler. Yapılan çalışmalarda OUAS tanılı hastalarda özellikle kullanılmaması önerilen ilaçlar; baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketiapin, metadon, morfin, zolpidemdir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHİ'yi arttırdığı bildirilmiştir (77,81).

Yatış Pozisyonunun Değiştirilmesi: Supin pozisyonda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %50-60 kadarında supin AHİ, lateral pozisyondan en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır. Non-supin pozisyonda AHİ değeri 5/sa altında olan hastalar dikkate alındığında dahi pozisyonel OUAS prevalansı %35 civarındadır. Genç, OUAS ciddiyeti ve beden kitle indeksi daha düşük olan hastalarda pozisyonel OUAS olasılığı daha fazladır. Supin yatarken solunumsal olayları daha uzun, oksijen desatü rasyonları ve horlaması daha belirgin,

arousalları daha sık ve uzun olan bu hastalar, pozisyon tedavisinden yarar görürler. Bu amaçla kullanılabilir en basit yöntem, tenis topu tekniğidir. Hasta, yatarken giydiği atletine cep dikerek veya cep içeren bir kuşak takarak içine tenis topu koyar. Morbid obez hastalarda beysbol topu veya uzun, vertikal bir cep içine yerleştirilmiş üç-dört tenis topu kullanılabilir. Böylece uyurken sırt üstü yattığında topu hissederek rahatsız olacak ve yan dönecektir. Pozisyon tedavisi için sırtta takılan sırt çantası benzeri araçlar, yelekler, pozisyonel alarmlar ve özel yastıklar da kullanılabilir (79,82)

Eşlik Eden Hastalıkların Tedavisi

OUAS birçok hastalıkla ilişkilidir. Bunların bir kısmı OUAS gelişimine katkıda bulunur, bir kısmı ise hastalık geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. OUAS'a eşlik eden hastalıklar arasında hipotiroidi, akromegali, nörolojik kas hastalıkları, diyabet, alerjik rinit, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi solunumsal hastalıklar en sık görülenlerdir. Hipotiroidi ve akromegalinin tedavisiyle OUAS'ın ortadan kalktığı gösterilmiştir. Sadece tiroksin tedavisiyle bile kilo vermeden AHI'nin normal sınırlara gerileyebildiği gösterilmiştir (83). Alerjik rinit, nazal polip ve konka hipertrofinin hem OUAS gelişiminin önlenmesi hem de sonraki CPAP tedavisinin etkinliği için mutlaka tedavi edilmeleri gerekmektedir.

Kazalardan Korunma

Trafik ve iş kazalarının bilinen önemli nedeninden biri gündüz aşırı uyku halidir. Normal popülasyonla kıyaslandığında OUAS'lı hastalarda, kaza yapma sıklığı 2-7 kat fazladır. Bu yüzden hastaların trafik ve iş kazaları konusunda uyarılması, mümkün olduğunca dikkat gerektiren tehlikeli işlerde çalıştırılmaması gerekmektedir (84).

Medikal tedavi:

Bazı ilaçların OUAS tedavisinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, bunlar genellikle kısa süreli ve olgu sayısı az olan ilaç çalışmalarıdır. Farmakolojik tedavinin OUAS'ta önerilmesi için elimizde henüz yeterli kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, OUAS tedavisinde kullanılabilir, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen saturasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır (85).

Ağız içi araç tedavisi:

Basit horlamada $AHI < 5$ olan hastalarda , kilo verme ve uyku pozisyonunda değişim gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUAS'lı hastalarda, CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemediği için yarım bırakan orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda, tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda, UARS'de (özellikle horlamayı engellemek için) ve başarısız UPPP operasyonu sonrasında ağız içi araç tedavisi uygulanabilir (85). En sık dil tutucu ve mandibuler ilerletici apareyler kullanılmaktadır (86).

Cerrahi Tedavi:

Obstrüktif lezyon, burundan epiglot düzeyine kadar üst solunum yolu boyunca herhangi bir yerde olabilir. Standart bir cerrahi tedavi şekli yoktur. Hastanın durumuna, yaşına, muayene bulgularına ve PSG sonuçlarına göre farklı cerrahi yaklaşımlar uygulanabilir. Ancak burun tıkanıklığı yapan patolojisi olan hastalarda polisomnografik inceleme öncesinde obstrüksiyonun giderilmesi önerilir. Horlama ve OUAS için uygun olan cerrahi tedaviler Tablo 12'de belirtilmiştir (87).

Tablo 12.Basit horlama ve obstrüktif uyku apne sendromunda uygulanan cerrahi tedaviler

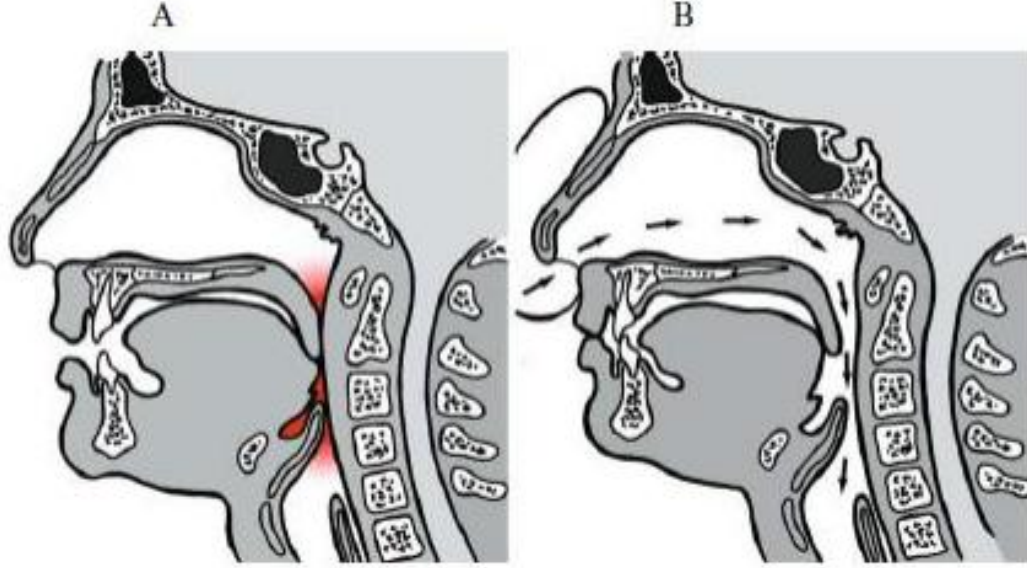
Burun Ameliyatları Septoplasti Konka cerrahisi Nazal valv cerrahisi
Orofarenks Ameliyatları Tonsillektomi Uvulektomi Uvulopalatofaringoplasti Uvulopalatoplasti (UPP)
Dil, Dil Kökü, Hyoid Ameliyatları Dil rökü rezeksiyonu - Midline glossektomi Radyofrekans ile dil kökü küçültülmesi ameliyatları Genioglossus ilerletme ameliyatları Hyoidin asılması ameliyatları Dil kökünün mandibulaya dikilmesi (“Sleep-in”) ameliyatları
Maksillo-Mandibular İlerletme Ameliyatları
Trakeostomi

Pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisi:

‘Continuous positive airway pressure’(CPAP) tedavisi:

1981 yılında başlayıp 1990’lı yıllarda hız kazanan başarısı sonucu CPAP, özellikle orta ve ağır OUAS’ta altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde, akredite edilmiş uyku merkezlerine 1 yılda başvuran yaklaşık 74.600 hastadan %76’sına OUAS tanısı konmakta ve bu hastaların yaklaşık %88’ine CPAP tedavisi başlanmaktadır (88). CPAP ile uyku boyunca ÜSY açıklığı sağlanır ve obstrüktif solunumsal olayların oluşumu engellenir. CPAP tedavisi altında uygulanan polisomnografi ile OUAS’lılarda uyku boyunca obstrüktif apne-hipopnelerin ve horlamanın yok olduğu, artmış solunum çabası ve kalp atımlarının normale döndüğü, oksijen saturasyonunun normal düzeyde kaldığı gösterilmiştir (89). Bu cihazlar hem inspiryumda, hem de ekspiryumda sabit basınç verirler.

Şekil 7’de OUAS’lı hastadaki üst havayolu obstrüksiyonu ve CPAP kullanımını sonrasında üst havayolunun açıklığının sağlanması şematize edilmiştir (90).



Şekil 7.Obstrüktif uyku apne sendromu tanılı hastada üst havayolu obstrüksiyonu (A) ve pozitif havayolu basıncı tedavisi sonrasında üst havayolu (B)

‘Bilevel positive airway pressure’(BPAP) tedavisi:

BPAP ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınç uygulanır. Ekspirasyonda geçerli olan basınca ‘Expiratory Positive Airway Pressure (EPAP)’, inspirasyonda geçerli olan basınca ‘Inspiratory Positive Airway Pressure (IPAP)’”denir. Uyku sırasında hava yolu rezistansı ve hava yolunun kapanmaya eğilimi inspirasyonda ekspirasyona göre daha fazladır. Bu düşünceden hareketle sürekli sabit basınç yerine ekspirasyonda inspirasyona göre daha düşük basınç uygulamak üzere BPAP cihazları geliştirilmiştir.Böylece hastanın daha düşük basınca karşı ekspirasyon yapması ve tedaviyi daha iyi tolere etmesi amaçlanmıştır. Ama daha sonra yapılan çalışmalar kompliyans açısından CPAP ve BPAP arasında anlamlı fark olmadığını ortaya koymuştur (91).

BPAP ilk seçenek tedavi yöntemi değildir. Pozitif basınca karşı ekspirasyon zorluğu veya başka nedenle CPAP’ı tolere edemeyen hastalarda denenmelidir. CPAP intoleransında BPAP tedavisine geçmek için yeniden polisomnografi eşliğinde

BPAP'la basınç titrasyonu yapılmalıdır. CPAP titrasyonu yapılmış ve genellikle 12 cmH₂O ve üstü titrasyon basıncı saptanmış olgularda BPAP tedavisine geçilmektedir. BPAP, EPAP ve IPAP basınçlarının yanısıra, IPAP'tan EPAP'a geçişte akım tetikleyici (flowtriggered) ve zaman sınırlayıcı (time-limited) fonksiyonları da sisteminde barındırabildiği için aynı zamanda bir noninvaziv mekanik ventilatör olarak kullanılabilir. Dolayısıyla OUAS'a ek olarak alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği durumlarda [kronikobstrüktif akciğer hastalığı (KOA), obezite-hipoventilasyon sendromu (OHS) vs.] BPAP tercih edilmelidir (92,93).

Diğer PAP tedavileri:

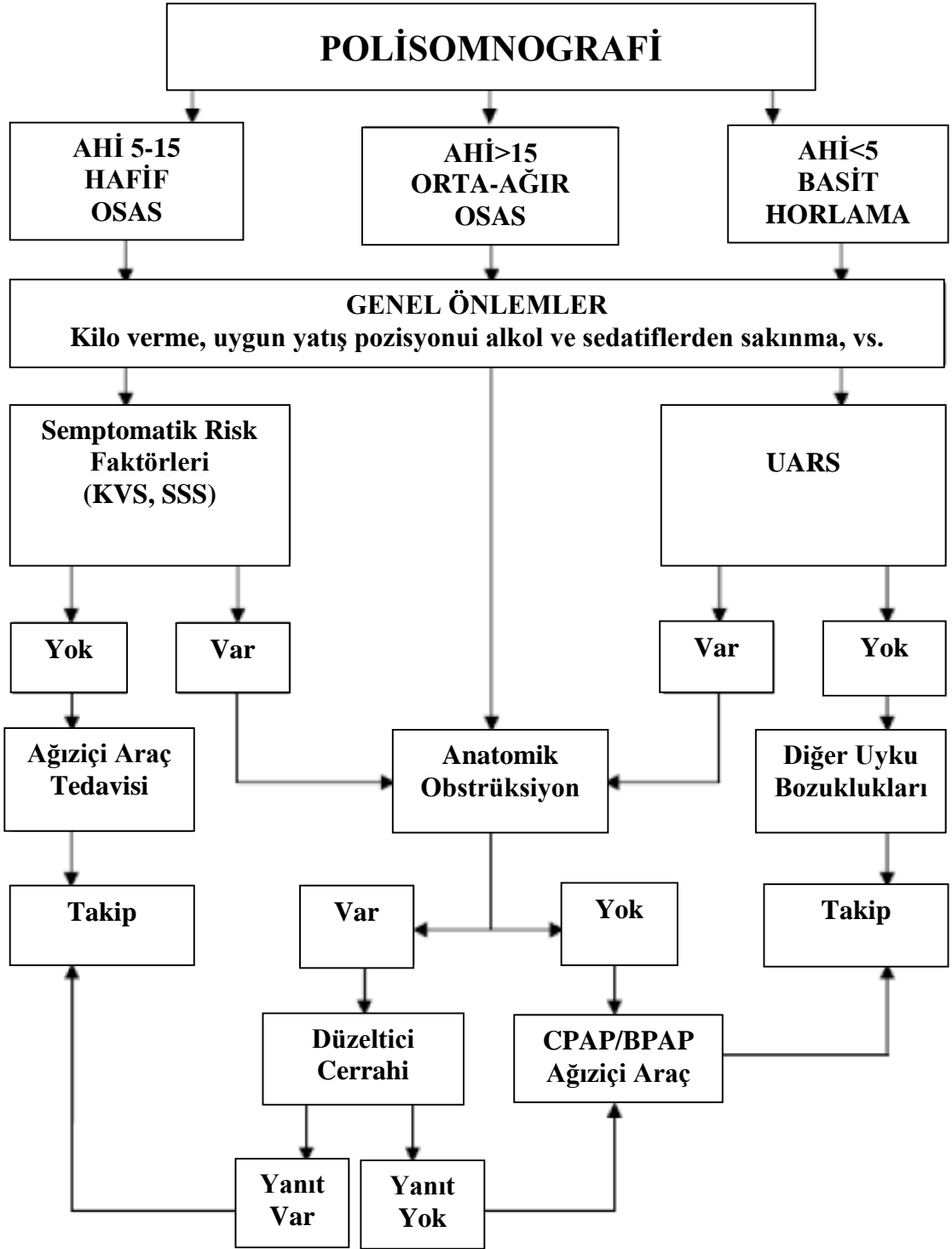
Otomatik CPAP cihazı: (Auto-CPAP=APAP) APAP cihazları sıklıkla pozisyonel veya REM ile ilişkili OUAS hastalarında, kullanılmaktadır. Ayrıca alkol alımı ile gece boyunca değişen üst solunum yolu kollapsibilitesi ve zaman içinde değişebilen BKİ nedeniyle de APAP kullanımı sabit basınçlı CPAP kullanımına göre avantajlı olabilir (94). Konjestif kalp yetmezliği olanlarla, uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlularında ve santral uyku apnelilerde (genelde ek hastalıkla birlikte olanlar) APAP cihazlarının hem titrasyonda hem de tedavide kullanımı kontrendikedir (95).

BPAP S/T cihazı: ST=spontaneous-timed özelliğini içerir. Hastanın spontan solunması olmalı ancak solunum sıklığı sayısı cihaz tarafından ayarlanabilmelidir. BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir (96).

BPAP S/T AVAPS cihazı: AVAPS=Otomatik volüm garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volüm desteği sağlamak için basıncı artırarak (değişken aralıklarda) bu desteği verir. Hastanın her soluşunda tidal volümü hesaplayıp, dakika ventilasyon, ortalama tidal volüm ve hedef tidal volüm arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar. Hedef tidal volüm hesaplaması ideal kilo ağırlığının 8mL/kg üzerinden hesaplanması ile bulunur veya uyanıkken olan tidal volümün %110'u olarak belirlenir. Hastanın tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişiyorsa, sabit ideal bir tidal volüm sağlamak için AVAPS özellikli BPAP cihazları kullanmak gerekir (97).

Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV) cihazı: Temelde bu cihazlar da BPAP prensibi ile (EPAP ve IPAP basınç değerleri ayrı ayrı verilmek şartıyla) çalışır. PSG’de Cheyne Stokes Solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıktaysa bu cihazlar tercih edilebilir. Kompleks uyku apne sendromu tanımlı hastalarda da kullanımı önerilmektedir. Hastadaki değişken basınç ihtiyacını sürekli ayarlama yaparak minimum basınçlarda tutup, gereksiz idiyomatik santral apnelerin de oluşumunu önler. Apne ve hipopnelerde gerekli basınç desteği artırılırken, hiperventilasyon durumunda bu destek azaltılır (97).





Şekil 8. OUAS'ta tedavi algoritması

2.4.7 Obstrüktif Uyku Apnesinin İnflamatuvar Sistem Üzerine Etkileri

2.4.7.1 OUAS ve Sistemik İnflamasyon

Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı olarak gelişen apne, hipopne ve sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, solunumsal asidoz ve hiperkapni; lokal ve sistemik inflamasyon gelişimine yol açar. Yapılan çalışmalarda inflamasyon belirteçlerinin artışı ile insülin direnci, visseral obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, ateroskleroz, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarda artış olduğu bildirilmiştir. Bu durum OUAS'da uyku bozukluklarının yanı sıra artmış olan sistemik inflamasyonun da metabolik bozukluklara ve kardiyovasküler komorbiditelere yol açtığını göstermektedir.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda C-reaktif protein (CRP), leptin, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), nükleer faktör kappa B (NF- κ B), reaktif oksijen radikalleri, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi pek çok biyobelirteç düzeylerinin artmış olarak bulunması bu hastalıktaki sistemik inflamasyonun varlığını göstermektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda CPAP tedavisiyle sistemik inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin düştüğü, bazı çalışmalarda ise değişmediği görülmüştür.

Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda değişik mekanizmalara bağlı olarak sitokin aktivasyonu artmaktadır. İnflamatuvar sürecin sonunda bu hastalarda ateroskleroz ve bununla ilişkili hastalıklar gelişmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda intermittan hipoksi sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin konsantrasyonu artar. Yapılan çalışmalarla reaktif oksijen ürünleri inflamatuvar genlerin upregülasyonunu arttıran NF- κ B transkripsiyonu artar. Yakın zamanda yapılan çalışmada, Wang ve arkadaşları sistemik inflamasyonun biyobelirteçlerden biri olan YKL-40'ın OUAS'ın ağırlığıyla korele bir şekilde arttığını göstermişlerdir (98).

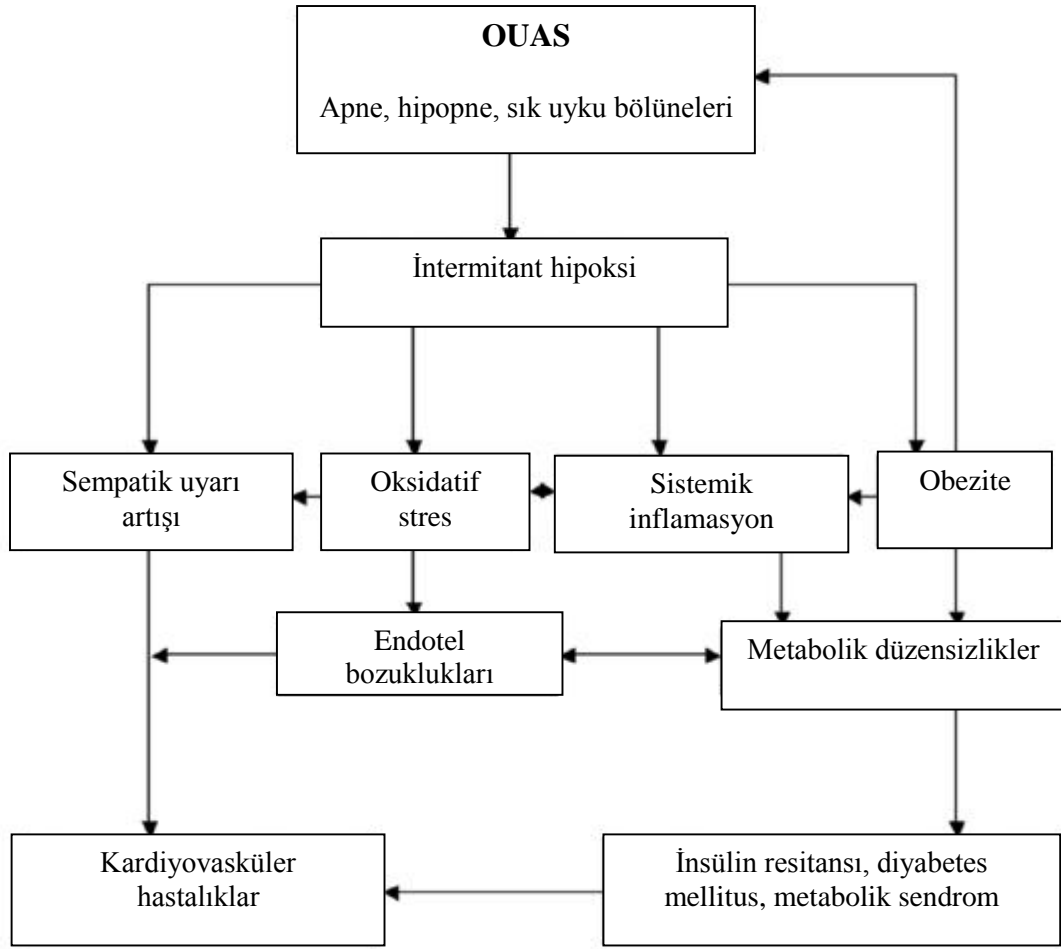
2.4.7.2 OUAS ve Metabolik Komplikasyonlar

Obstrüktif uyku apne sendromunda metabolik komplikasyonlar sık olarak görülmektedir. Obstrüktif uyku apne sendromunda uyku miktarı ve kalitesi azaldığı için metabolizmayı dolaylı yünden etkiler. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalarda deneysel olarak uyku bölünmelerinin kortizol düzeyini ve sempatik aktivasyonu

arttırdığı gösterilmiştir. Uyku kısıtlılıkları leptin düzeyini azaltmakta, ghrelin düzeyini ve iştahı da arttırmaktadır (99). Obstrüktif uyku apne sendromu ile ilgili olarak yapılan pek çok çalışmada lipid metabolizmasında bozukluklar ve insülin direnci gibi metabolik sendromun komponentlerinin birlikteliği ile etkileşimleri üzerinde durulmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromunda apne ve hipopnelere bağlı olarak dokularda hipoksi ortaya çıkmaktadır. Hipoksiye bağlı olarak serebral kan akımındaki değişiklikler sonucunda stres mekanizmaları uyarılmaktadır. Nörohumoral ve otonomik aktivasyon glukoz regülasyonunda bozukluklara ve TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu sık tekrarlayan uyku bölünmeleri nedeniyle gündüz aşırı uykululuk hali semptomlarına ve sempatik aktivitenin artmasına neden olur. Bu durum insülin duyarlılığını ve glukoz etkinliğini azaltarak kan şekeri düzeyini artırır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastalarda hipoksiye bağlı olarak yüksek konsantrasyonlarda reaktif oksijen ürünleri (ROS) üretildiğinden NF- κ B transkripsiyonunu arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromunda obeziteden bağımsız olarak artan proinflamatuvar sitokinler, insülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinizmin büyüme hormonu benzeri etkisiyle üst hava yollarında kapanma (kollaps) eğilimine ve darlığa neden olmaktadır.

Obstrüktif uyku apne sendromuna bağlı komorbiditelerin ortaya çıkmasında, solunum sisteminde ve sistemik dolaşımda artmış olan inflamasyonun sorumlu olabileceğini ileri süren birçok çalışma vardır. Metabolik sendrom insülin direnci, visseral obezite, lipid ve sitokin düzeylerinde artış ateroskleroz ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklarla karakterizedir. Obezite ve insülin direnci olanlarda OUAS insidansı daha yüksek olup, metabolik sendrom gelişimi için OUAS'ın da bağımsız bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir(100-102). Obstrüktif uyku apne sendromu nedeniyle ortaya çıkan doku hipoksileri ve buna bağlı oluşan oksidatif stres ve inflamasyon ürünleri, endotel hasarına ve metabolik düzensizliklere yol açmaktadır. Bu süreç ise kardiyovasküler hastalıkları, obeziteyi ve metabolik sendromu tetikleyebilir (Şekil 9).



Şekil 9.OUAS ile metabolik bozuklukların ilişkisini gösteren mekanizmalar

Etkin bir CPAP tedavisiyle OUAS’da apne skorları, yakınmalar ve bazı komplikasyonlar düzelebilir (103).

PERİOSTİN

Periostin, fasiklin ailesine ait yakın zamanda karakterize edilmiş bir matriselüler proteindir. Periostin hücre yüzeyleri üzerinde birkaç integrin molekülü ($\alpha\beta1$, $\alpha\beta3$ ve $\alpha\beta5$) ile etkileşime girerek doku gelişimi ve yeniden şekillenmesi için sinyaller verir.

Yapılan çalışmalarda periostinin, mezenkimal hücreler üzerinde etkili olduğu için kemik, diş ve kalp kapaklarının gelişiminde de önemli olduğu gösterilmiştir. Periostin, kardiyomiyositlerin proliferasyonuna neden olur ve miyokard enfarktüsünün iyileşme sürecini düzenler. Son zamanlarda periostinin kütanöz yara onarımında başka bir fizyolojik rolü olduğunu gösterilmiştir. Ayrıca, periostin, integrin / PI3K / Akt yolu ile çeşitli tümörlerin gelişiminde rol oynar. Periostinin,

yüksek oranda indüklenabilir bir IL-4 veya IL-13 ürünü, Th2-tipi immün yanıtların işaret sitokinleri, akciğer fibroblastlarında ve periostinin alerjik inflamasyona dahil olduğunu öne süren bronşiyal astım fibrozisinde rol oynadığı bulunmuştur. Periostin, diğer ECM proteinlerine bağlanma yoluyla fibrozisi artırır (kollajen I, fibronektin ve tenascin-C) ve kollajen içi ve moleküller arası çapraz bağlanma için katalitik bir enzim olan lizil oksidazı (LOX) aktive ederek kollajen fibrillojeneze katkıda bulunur. Ayrıca, çeşitli kanıtlar, fibroblastlarda kemokin üretimini, eozinofil alımını veya hava yolu epitel hücrelerinde TGF- β aktivasyonunu artırarak, akciğer iltihabını hızlandırmada matriselüler bir protein olarak periostinin önemini ortaya koymuştur (104).

TGF-BETA

TGF-beta, hemen hemen her yerde bulunur, birçok işlevi vardır ve hayatta kalmak için esas olan sitokin ailesi üyesidir. Büyüme ve gelişmede, inflamasyon ve onarımda, bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar.

TGF-beta izoformları (TGF-beta 1, beta 2 ve beta 3) öncü olarak salgılanır ve en az iki sinyal transdüksiyonuna aracılık eden çoklu hücre yüzey reseptörlerine sahiptir. TGF-beta'nın otokrin ve parakrin etkileri, hücre dışı matris, komşu hücreler ve diğer sitokinler ile değiştirilebilir.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarla, TGF-beta izoformlarının bazı özelliklerini paylaşan yeni TGF-beta benzeri moleküller tarif edilmiştir. TGF-beta'nın homeostatik ve patojenik süreçlerdeki rolü, enflamasyon ve fibroz ile karakterize çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde çok sayıda uygulama olduğunu ortaya koymaktadır (105).

TNF-ALFA

Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), esas olarak monosit ve makrofajlar tarafından sentezlenen 212 aminoasidin kullanımıyla oluşmuş, üç monomerli glikoprotein yapısında bir sitokindir. Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli özellikleri bulunmaktadır. Sentez ve salınımını başlatan birçok uyarıcı söz konusu olup, en başlıcası lipopolisakkaritlerdir. Hem membranöz hem de solubl formu biyolojik olarak aktiftir. Etkilerini hücrelerin yüzeyindeki TNF reseptör 1'e bağlanarak göstermektedir. Reseptörünün de yapısı trimerik şekilde olup, dört sisteinden zengin yineleyen bölge içermektedir. Uyarıcı

sonrası sinyal kaskatı üç ana yol izleyerek ileriye doğru akmaktadır. İlk ikisi nükleer faktör kappa κ (NF- κ) ve aktivatör protein-1 ile özellikle inflamasyon sürecinde, üçüncü yol ise apoptoz oluşmasında etkindir. Neticede pleiotropik etkileri söz konusudur, yani inflamatuvar hastalıkların seyri sırasında değişik evrelerde çeşitli hücrelerde farklı farklı etkileri gün yüzüne çıkmaktadır (106).

IL-6

IL-6, enflamasyon, bağışıklık sistemi ve hematopoez üzerinde önemli etkiye sahip çözünür bir mediatördür.

Enfeksiyonlara ve doku yaralanmalarına yanıt olarak anive geçici olarak üretilen İnterlökin 6 (IL-6), akut faz yanıtlarının, hematopoezin ve immün reaksiyonların uyarılması yoluyla konak savunmasına katkıda bulunur. Her ne kadar salınımı transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel mekanizmalarla sıkı bir şekilde kontrol edilse de, IL-6'nın düzensiz ve sürekli sentezi, kronik inflamasyon ve otoimmünite üzerinde patolojik bir etki yaratır. Bu nedenle, hümanize bir anti-IL-6 reseptör antikoru olan tocilizumab geliştirilmiştir.

IL-6 enflamasyonun ilk aşamasında lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımıyla karaciğere taşınır, bunu takiben C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin ve α 1-antitripsin gibi geniş çeşitlilikteki akut faz proteinlerinin hızlı bir şekilde indüklenmesi sağlanır. Diğer yandan, IL-6, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. Hepcidin aracılı hipoferremi ve kronik inflamasyonla ilişkili anemiden sorumludur (107).

CRP

CRP bir akut faz proteindir ve humoral immünitede önemli bir rol oynar. Sensitif bir inflamasyon belirtecidir ve gelecekte karşılaşılabilecek başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalık için riskin belirlenmesinde önemlidir. OUAS hastalarında da bazı araştırmacılar tarafından yüksek CRP düzeyleri bildirilmiştir (108).

SPOT İDRARDA MİKROALBÜMİN

İdrarda günlük albumin atılımı fizyolojik koşullarda 30 mg'ın altındadır. 24 saatlik idrar örneğinde 30-300 mg albumin bulunması mikroalbuminüri (MAU) olarak tanımlanır (109). MAU'nin tespitinde 24 saatlik idrarda albumin ölçümü altın standart yöntem olarak kabul görmektedir. Ancak 24 saatlik idrar örneklerinin

toplanması ve standardizasyonu güç olduğundan tarama testi olarak spot idrar kullanımının daha uygun olabileceği düşünülmektedir (110).

Mikroalbuminüri tedaviyle gerileyebilen bir durum olduğundan kardiyovasküler hastalıklar gibi gelişebilecek çeşitli hastalıkların riskini belirlemek amacıyla bireylerde MAU taramasının yapılması son derece önemlidir (110,111).

Yapılan bazı çalışmalarda obesitenin enflamasyon göstergelerinde artışa neden olduğu ve erken yaşlardan itibaren metabolik olaylar ve böbrek fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilerinin başladığı gösterilmiştir (112).Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde spot idrarda mikroalbumin bakılmasının taramada kullanılabilirdiği bilinmektedir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Yeri ve Zamanı

Çalışmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne 1 Ocak 2019- 31 Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran 18-65 yaş arasında, 24 kontrol, 38 CPAP tedavisi almayan hafif-orta OUAS tanılı hasta ve 29 CPAP tedavisi başlanan ağır OUAS tanılı hasta olmak üzere toplam 91 kişi dahil edilmiştir.

3.2 Araştırma Evreni ve Örnekleme

Araştırma ilgili tarihlerde Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-65 yaş arasında olan ve araştırma şartlarını sağlayan hastalar ile gerçekleştirilmiştir.

3.3 Araştırmada Uygulanan Prosedür

Hastaların onamı alındıktan sonra hastaların sosyodemografik özellikleri ve klinik verileri kaydedilmiştir. Hastalardan rutin istenen testlere ek olarak iki tüp seroloji ve bir tüp idrar numunesi alınarak, örnekler santrifuj edildikten sonra -80 santigrat derecede saklanmıştır.

Hastaların 90 gün sonraki rutin kontrolleri esnasında istenen testlere ek olarak iki tüp seroloji ve bir tüp idrar numunesi alınmış ve aynı protokolle saklanmıştır.

Kontrol grubu olarak 18-65 yaş aralığında göğüs hastalıkları polikliniğine OUAS şüphesiyle başvurup PSG yapılan 91 hastadan psg sonucu normal olan aktif enfeksiyon bulguları, diyabet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyonu olmayan 24 sağlıklı gönüllü seçilerek onam alınmıştır. Kontrol grubundan sosyodemografik veri formu doldurularak iki tüp seroloji ve bir tüp idrar numunesi alınmıştır. Elde edilen tüm numuneler hastanemiz biyokimya laboratuvarında BAP tarafından finanse edilen kitlerle çalışılmıştır.

3.3.1 Kan örneklerinin hazırlanması

Hastalardan jelli biyokimya tüplerine sabah aç karnına venöz 8 mL kan örneği alındı. Örneklerin pıhtılaşması için 20 dakika beklendi. Sonrasında 4000

devirde 10 dakika süreyle santrifüj yapıldı. Santrifüj sonrası serum örnekleri porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -80°C’de saklandı.

3.3.2 Rutin Biyokimyasal Analizler

Tam kan sayımı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda bulunan Mindray BC6800 marka hemogram cihazında, biyokimya parametreleri (Kreatinin, spot idrarda mikroalbümin) Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda bulunan Siemens Advia 1800 marka otoanalizörde, CRP düzeyi Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda bulunan Siemens BNII Nefelometre cihazında ticari kitler kullanılarak ölçüldü.

3.3.3 ELİSA ölçümleri

Serum IL-6, TNF-alfa, TGF-beta ve periostin düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELİSA Laboratuvarı’nda çalışıldı.

3.3.4 IL-6 ölçümü

IL-6 ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: ,USA) yöntemi ile çalışan ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7,81-500 pg/ml ve hassasiyet 4,69 pg/ml dir. Presizyon, intra-assay CV <6.72 % inter-assay CV<6,61 % ‘dir.

3.3.5 TNF-alfa ölçümü

TNF-alfa ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: ,USA) yöntemi ile çalışan ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7,81-500 pg/ml ve hassasiyet 4,69 pg/ml dir. Presizyon, intra-assay CV <6.22 % inter-assay CV<5.79 % ‘dir.

3.3.6 TGF-beta ölçümü

TGF-beta ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-0162 ,USA) yöntemi ile çalışan ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0,16-10 Ng/ml ve hassasiyet 0,1 Ng/ml dir. Presizyon, intra-assay CV <4,88 % inter-assay CV<4,77 % 'dir.

3.3.7 Periostin ölçümü

Periostin ölçümü için sandviç ELİSA yöntemi ile çalışan (Elabscience katalog no: E-EL-H2452, USA) ticari kit kullanıldı. Ölçüm için Thermo Scientific /MultiscanGo UV cihazı kullanıldı ve plaklar 450 nm de okuma yapılarak değerlendirildi. Konsantrasyonlar lineer eğri kullanılarak hesaplandı. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0.16-10 ng/ml ve hassasiyet 0.1 ng/ml'dir. Presizyon, intra-assay CV <5.8 % ve inter-assay CV<6.1 %'dir.

3.4 Araştırma değişkenleri

Bütün hastaların başlangıç cinsiyet, yaş, BKİ, SFT sonucu, mikroalbümin/kreatinin, hs CRP, TGF beta-1, TNF-alfa, IL-6, periostin değerleri kaydedilmiştir

Ağır OUAS hastalarının CPAP tedavisi sonrası 3.ay mikroalbümin/kreatinin, hs CRP, TGF beta-1, TNF-alfa, IL-6, periostin değerleri kaydedilmiştir

3.5 İstatistiksel Analiz

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatür doğrultusunda hazırlanan sosyodemografik veri formu ve bazı kan değerlerinin sorgulandığı veri toplama formu kullanılmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 22.0 for Windows ve Microsoft Excel 2010 programları kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık ölçütlerinden, kategorik değişkenler arasındaki farkın tespitinde ise Pearson Ki-kare ve Fisher's Exact testinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma

uygunluğu görsel (histogram) ve analitik olarak (Shapiro Wilk) test edilmiştir. Normal dağılımın sağlanmadığı bağımsız sayısal verilerin karşılaştırmasında ikili gruplarda Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grupta Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amacıyla Post-hoc test olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Tekrarlayan ölçümlerde bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılmıştır. Tüm istatistiksel karşılaştırma testlerinde tip 1 hata payı $\alpha = 0,05$ olarak belirlenmiştir, "p" değerinin 0,05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.6 Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Girişimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır (Ek-1). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır. Çalışmamız Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projelerinden destek alınarak yapılmıştır (02.07.2019 tarih ve 19.U.013 numaralı çalışma).

4. BULGULAR

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takipli OUAS hastalarında sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisinin inflamasyon ve spot idrarda mikroalbumin düzeyine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmaya 24 kontrol, 38 CPAP tedavisi almayan hafif-orta OUAS tanılı hasta ve 29 CPAP tedavisi başlanan ağır OUAS tanılı hasta olmak üzere toplam 91 kişi dahil edilmiştir. PSG sonucu normal olan 24 hastanın %62,5'i (n=15), hafif orta OUAS olan 38 hastanın %17,9'u (n=7), ağır OUAS olan 29 hastanın %10,3'ü (n=3) kadındır. Normal PSG sonucuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS olan hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta erkek cinsiyettedir ($p<0,001$). PSG sonucu normal olan hastaların %4,2'si (n=1) obstrüktif, %8,3'ü (n=2) restriktif, %87,5'i (n=21) normal SFT sonucuna sahipken, hafif-orta OUAS hastalarının %13,2'si (n=5) obstrüktif, %28,9'u (n=11) restriktif, %57,9'u (n=22) normal, ağır OUAS hastalarının %24,1'i (n=7) obstrüktif, %31,0'ı (n=9) restriktif, %44,8'i (n=13) normal SFT sonucuna sahiptir. PSG sonucu normal olan hastaların SFT sonucu daha fazla sıklıkta normal, daha az sıklıkta obstrüktif ya da restriktiftir ($p<0,05$).

Tablo 13. Polisomnografi sonucuna göre, cinsiyet ve SFT özelliklerinin dağılımı (Hatay, 2020)

Değişken	Polisomnografi Sonucu						p
	Normal (n=24)		Hafif-Orta OUAS (n=38)		Ağır OUAS (n=29)		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							
Kadın	15	62,5	7	17,9	3	10,3	<0,001
Erkek	9	37,5	31	81,6	26	89,7	
SFT sonucu							
Obstrüktif	1	4,2	5	13,2	7	24,1	0,025
Restriktif	2	8,3	11	28,9	9	31,0	
Normal	21	87,5	22	57,9	13	44,8	

Tablo 14. Polisomnografi sonucuna göre, yaş, Beden Kitle İndeksi ve laboratuvar değerlerinin dağılımı (Hatay, 2020)

Değişken	Polisomnografi Sonucu			P
	Normal (n=24)	Hafif-Orta OUAS (n=38)	Ağır OUAS (n=29)	
Yaş (yıl)	42,0±13,4 ^a (18,0-69,0)	48,2±10,2 ^{ab} (25,0-65,0)	50,4±10,1 ^b (32,0-69,0)	0,047
BKİ (kg/m ²)	27,5±4,9 ^a (18,5-36,4)	33,5±6,1 ^b (25,0-49,3)	30,1±4,0 ^b (23,9-41,0)	0,001
Mikroalbümin/ kreatinin (mg/gr)	8,2±19,8 ^a (0,4-98,5)	47,1±250,1 ^a (0,5-1566,7)	86,0±375,8 ^a (0,7-2013,9)	0,880
hs CRP (mg/dL)	3,5±1,6 ^a (3,1-11,0)	5,0±3,3 ^a (3,1-16,0)	4,8±3,3 ^a (3,1-16,8)	0,054
TGF beta1 (ng/mL)	30,1±7,4 ^a (15,5-43,0)	32,0±8,0 ^a (19,8-52,2)	33,3±9,2 ^a (19,0-57,4)	0,573
TNF alfa (pg/mL)	19,7±1,9 ^a (17,9-24,8)	21,3±2,9 ^b (17,8-34,2)	27,9±38,4 ^b (18,0-227,1)	0,022
IL-6 (pg/mL)	29,4±22,4 ^a (15,5-101,1)	31,7±22,6 ^a (12,4-144,9)	34,2±28,6 ^a (13,9-142,7)	0,626
Periostin (ng/mL)	7,3±2,5 ^a (2,1-13,7)	7,3±2,2 ^a (2,0-12,9)	7,5±1,8 ^a (5,4-14,3)	0,884

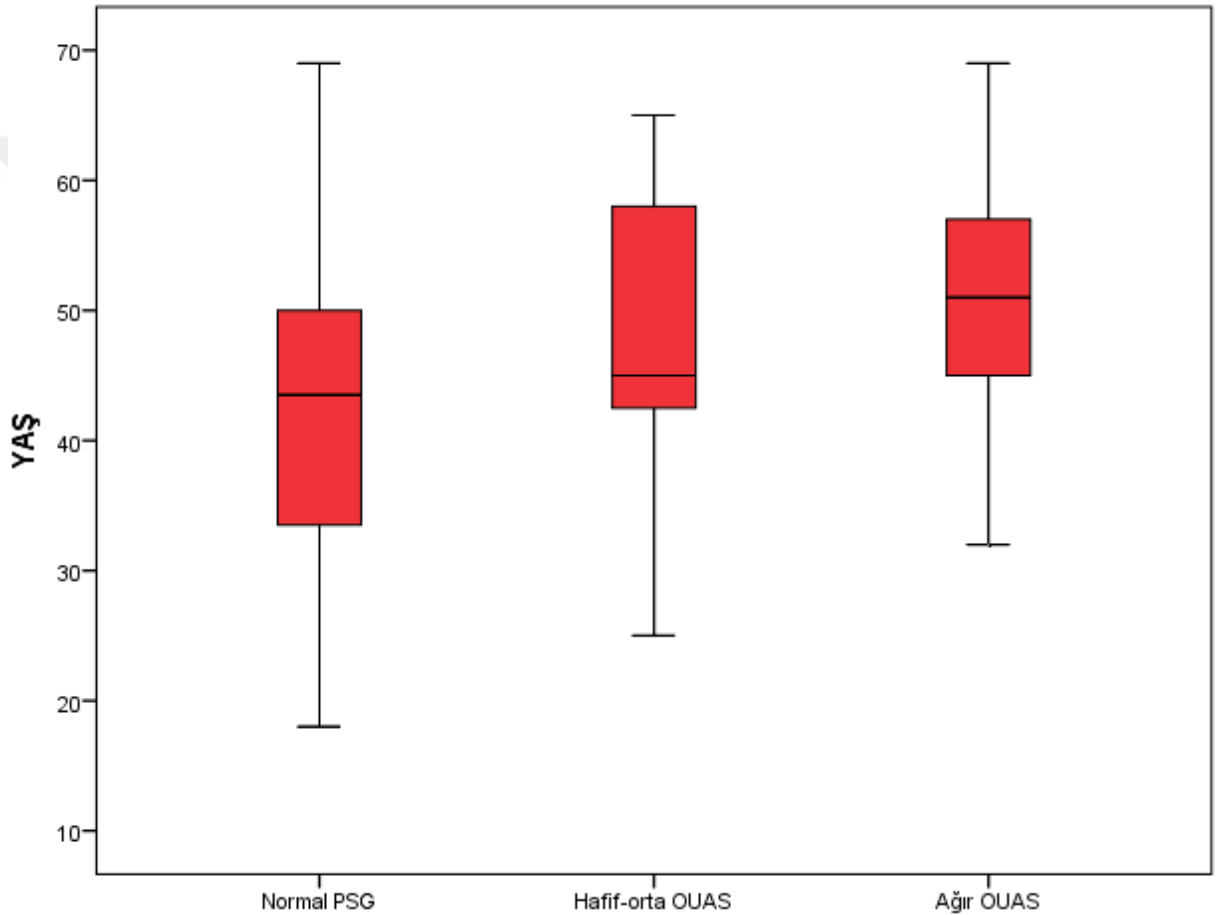
Kruskall Wallis testi kullanılmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığının belirlenmesi için yapılan ikili karşılaştırmalarda Post-hoc test olarak Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Veriler Ortalama±SS (minimum-maksimum) değerleri ile sunulmuştur. Farklı harflerle gösterilen veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p<0,05).

PSG sonucu normal olanların yaş ortalaması 42,0±13,4, hafif-orta OUAS olan hastaların 48,2±10,2, ağır OUAS olan hastaların 50,4±10,1'dir. OUAS olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, ağır OUAS hastalarının yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır (p=0,047).

PSG sonucuna göre OUAS olmayanların BKİ ortalaması 27,5±4,9, hafif-orta OUAS hastalarının 33,5±6,1, ağır OUAS hastalarının 30,1±4,0 kg/m²'dir. PSG sonucu normal olanlar ile karşılaştırıldığında, hafif-orta ya da ağır OUAS hastalarının BKİ'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır (p=0,001).

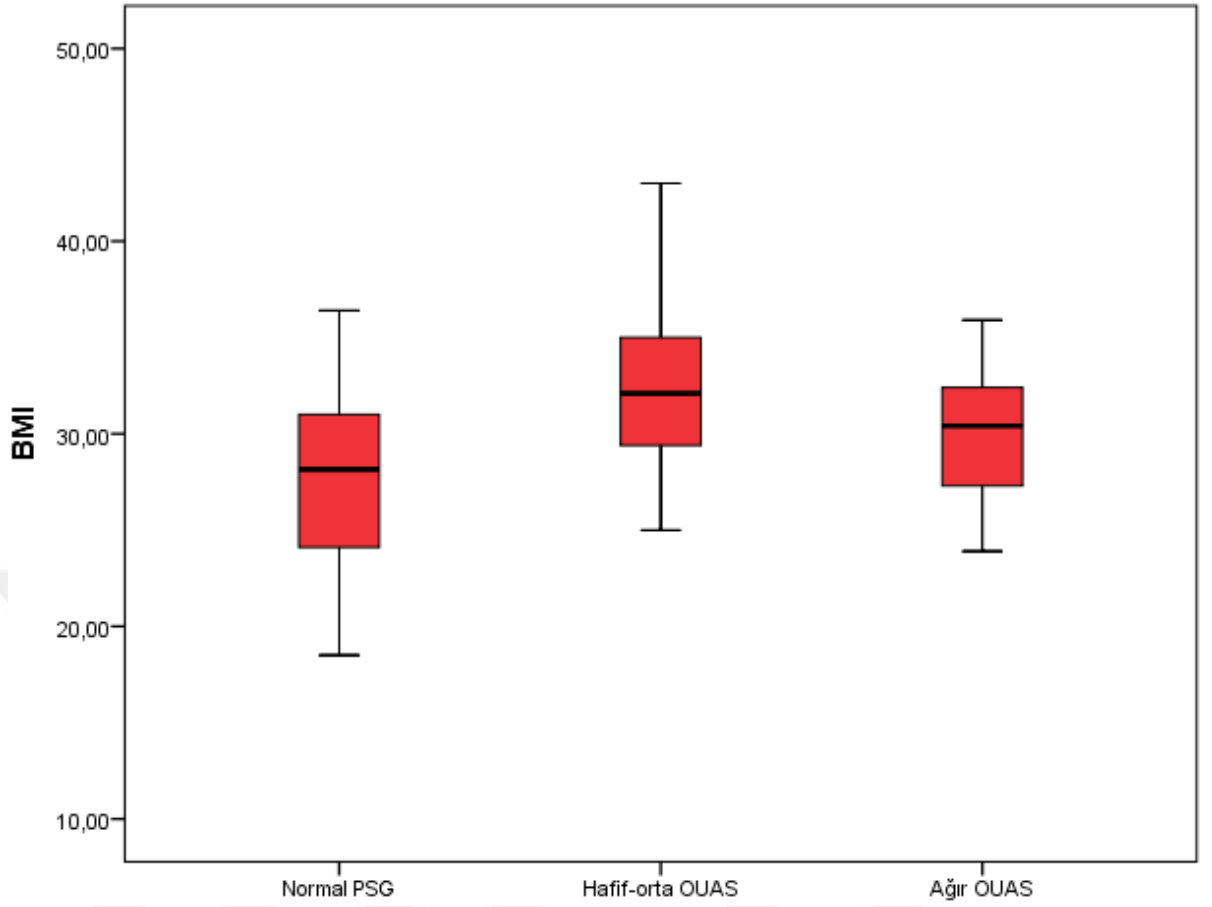
PSG sonucu normal olanların TNF alfa ortalaması $19,7 \pm 1,9$, hafif-orta OUAS'lıların $21,3 \pm 2,9$, ağır OUAS'lıların $27,9 \pm 38,4$ pg/mL'dir. Hafif-orta ya da ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların TNF alfa değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır ($p=0,022$).

PSG sonucuna göre mikroalbümin/kreatinin, hs CRP, TGF-Beta 1, IL-6 ve periostin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemektedir ($p>0,05$).



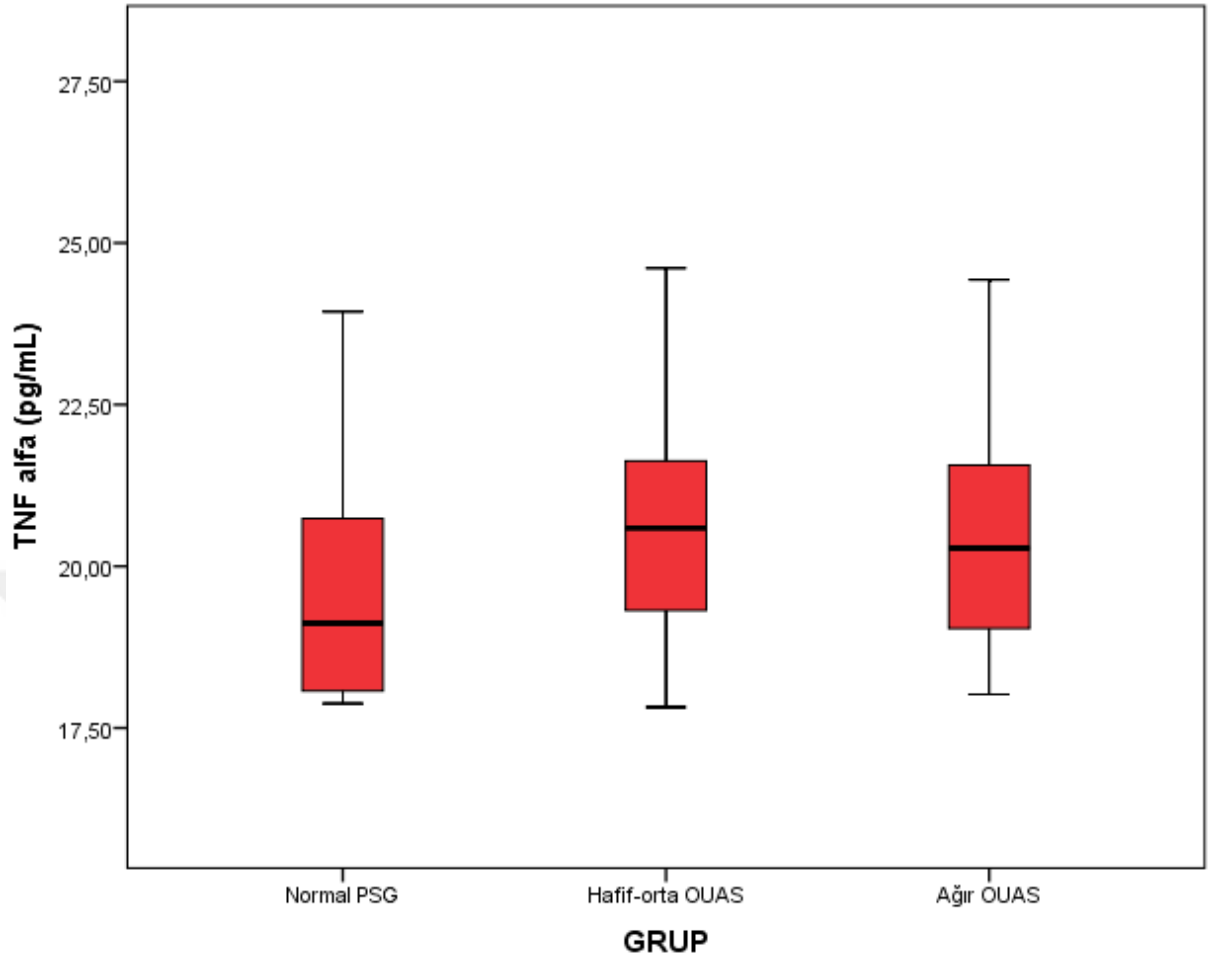
Şekil 10. Polisomnografi sonucuna göre yaş dağılım grafiği (Hatay, 2020)

OUAS olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, ağır OUAS hastalarının yaşı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,047$). Hafif-orta OUAS hastalarının yaş dağılımı diğer iki grupta benzerdir.



Şekil 11. Polisomnografi sonucuna göre Beden Kitle İndeksi dağılım grafiği (Hatay, 2020)

Hafif-orta ya da ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların BKİ değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür ($p=0,001$). Hafif-orta OUAS hastaları ile ağır OUAS hastalarının BKİ değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).



Şekil 12. Polisomnografi sonucuna göre TNF alfa dağılım grafiği (Hatay, 2020)

Hafif-orta OUAS ya da ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların TNF alfa değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır ($p=0,022$). Hafif-orta OUAS hastalarının TNF alfa değeri ile ağır OUAS hastalarının TNF alfa değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 15. Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarının CPAP tedavisi öncesi ve sonrasında laboratuvar değerlerinin dağılımı (Hatay, 2020)

Değişkenler	Ağır OUAS hastaları (n=29)		p
	Başlangıç	CPAP sonrası (3 ay)	
Mikroalbümin/ kreatinin (mg/gr)	86,0±375,8 (0,7-2013,9)	54,8±219,1 (0,8-1100,2)	0,989
hs CRP (mg/dL)	4,8±3,3 (3,1-16,8)	4,6±3,6 (3,1-16,4)	0,173
TGF - Beta 1 (ng/mL)	33,3±9,2 (19,0-57,4)	31,4±10,8 (16,7-63,6)	0,242
TNF alfa (pg/mL)	27,9±38,4 (18,0-227,1)	22,4±4,9 (17,4-40,4)	0,809
IL-6 (pg/mL)	34,2±28,6 (13,9-142,7)	31,7±26,0 (13,1-127,2)	0,757
Periostin (ng/mL)	7,5±1,8 (5,4-14,3)	7,3±1,3 (4,2-10,1)	0,925

Wilcoxon Signed Ranks Test kullanılmıştır. Veriler Ortalama±SS (minimum-maksimum) değerleri ile sunulmuştur.

Ağır OUAS hastalarına uygulanan 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında başlangıçta kaydedilen laboratuvar değerleri tekrar incelenmiştir. Ağır OUAS hastalarının CPAP tedavisi öncesinde kaydedilen mikroalbümin/kreatinin, hs CRP, TGF – Beta 1, TNF alfa, IL-6 ve periostin değerleri ile 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında kaydedilen aynı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

Tablo 16. Apne / Hipopne İndeksi ile yaş, Beden Kitle İndeksi ve laboratuvar değerleri arasında korelasyon incelemesi (Hatay, 2020)

Değişkenler	Apne / Hipopne İndeksi	
	r	p
Yaş (yıl)	0,242*	0,021
BKİ (kg/m ²)	0,199	0,074
Mikroalbümin/ kreatinin	0,014	0,898
hs CRP (mg/dL)	0,165	0,118
TGF - Beta 1 (ng/mL)	0,159	0,133
TNF alfa (pg/mL)	0,198	0,060
IL-6 (pg/mL)	0,104	0,328
Periostin (ng/mL)	0,056	0,599

Spearman Korelasyon Testi Kullanılmıştır, r: Korelasyon katsayısı (Korelasyon katsayısının mutlak değeri $r \leq 0,30$ * ise zayıf dereceli ilişki, $0,30 < r < 0,50$ ** ise orta dereceli ilişki, $r \geq 0,50$ *** ise kuvvetli dereceli ilişki mevcuttur.)

Kişilerin AHİ değerleri ile yaşları arasında zayıf dereceli pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,021$). İncelenen diğer parametreler AHİ değeri ile korelasyon göstermemektedir ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Obstrüktif uyku apnesi, yaygın olarak gündüz aşırı uyku hali ve nörofizyolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili bir durumdur ve kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ve mortaliteyi arttırır (113, 114). Uyku sırasında üst solunum yolunun kısmi veya tam tıkanıklığının ardından akut olarak ortaya çıkan apne, artmış solunum çabası, uyku bölünmesi, oksihemoglobin desatürasyonu ve gündüz uykuya meyil ile birliktedir. Nazal CPAP tedavisine bağlı olarak OUAS hastalarının yaşam kalitesinde potansiyel değişiklikler konusunda yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. Nazal CPAP tedavisi, OUAS'ın ana tedavisidir; uyku sırasında üst solunum yolu kollapsını durdurur ve uyku bölünmesi ve gündüz uykuya meyili azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmektedir (115). Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takipli OUAS hastalarında sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisinin inflamasyon ve spot idrarda mikroalbumin düzeyine etkisi değerlendirilmiştir.

Obstrüktif uyku apnesi için çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır, bu risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, vücut ağırlığının fazla olması, tütün ürünlerinin kullanılması ve ileri yaş ön plana çıkmaktadır (116). Obstrüktif uyku apnesi erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Horlama prevalansının cinsiyet dağılımına benzer olarak, genel nüfusta OUAS görülme sıklığında erkek: kadın oranı 2:1 şeklindedir (117). Klinik popülasyonda ise erkek baskınlığı daha da yüksek sıklıktadır (118). Erkeklerde OUAS'ın daha sık olması, üst solunum yolu kaslarının ve kollabe olma ihtimalinin hormonal değişkenlerden etkilenmesi, vücut yağ oranındaki, faringeal anatomi ve fonksiyonundaki cinsiyete bağlı farklılıklarla açıklanmaktadır. Kadınlarda menopoz sonrası OUAS görülme sıklığının artması da, hormonal etkinin rolünü desteklemektedir (119). Hormonların patofizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir ve bu sıklık farkı yaşlı popülasyonda da devam etmektedir (120). Franklin ve Lindberg 2015 yılında yayınladıkları derlemede, bunun olası bir nedeninin, erkeklerde uyku apnesinde daha fazla ek semptom oluşması ve bu nedenle uyku apnesinin kadınlarda daha az önemsenmesi ve tanısının daha az sıklıkta konulması olabileceğini belirtmiştir (121). Çalışmamızda da hafif-orta OUAS ve ağır OUAS olan hastalar ile karşılaştırıldığında, normal PSG sonucuna sahip hastalar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla sıklıkta kadın

cinsiyettir. Bu sıklıklar da OUAS'ın erkeklerde daha sık görüldüğünü desteklemektedir.

Obstrüktif uyku apnesi için diğer bir risk faktörü de obezitedir. Obezite horlama ve uyku apnesi gibi solunum yolu bozukluklarının gelişimi için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır (122). Kalori kısıtlaması ve obezite cerrahisi gibi müdahalelerin uyku apnesinin şiddetini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (123, 124). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada çok düşük kalorili diyetin AHİ sıklığını azalttığını göstermiştir (125). Chirinos ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada düşük kalorili diyetin OUAS semptomlarını azalttığını, diyet ile beraber CPAP tedavisi kombinasyonunun daha da güçlü bir etkiye sahip olduğunu belirtmiştir (126). Obezite sonrasında üst solunum yoluna kütleli yığılmanın uyku apnesine neden olduğu düşünülmektedir (127). Boyun ve bel çevresi gibi ölçümlerin VKİ ile karşılaştırıldığında OUAS'ın öngörülmesinde önemi net olarak ortaya koyulmamıştır. Yapılan bir çalışmada popülasyon temelli taramalarda, kadınlarda boyun çevresinin VKİ'ye göre horlama ve OUAS'ın öngörülebilmesinde daha anlamlı sonuçlar verdiği raporlanmıştır (128). Young ve arkadaşları OUAS'ın %58'inin 25 ve üzeri VKİ değerine bağlı olduğunu belirtmiştir (129). Kandasamy ve arkadaşları 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında OUAS hastalarında CPAP tedavisinin etkinliğini araştırmışlar, 175 hastanın, %29,71'inin fazla kilolu ve %59,42'sinin obez olduğunu, bu sonuçların açık bir şekilde obez kişilerde OUAS prevalansının yaklaşık 4 kat arttığını belirten diğer çalışmaları desteklediğini belirtmişlerdir (116). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda PSG sonucuna göre OUAS olmayanların BKİ ortalaması $27,5 \pm 4,9$, hafif-orta OUAS hastalarının $33,5 \pm 6,1$, ağır OUAS hastalarının $30,1 \pm 4,0$ kg/m^2 'dir. Hafif-orta ya da ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların BKİ'si istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktür. Bu veriler doğrultusunda, uzun vadeli kilo verme programlarının planlanması ve uygulamaya geçirilmesinin, ileriye yönelik olarak OUAS için önemli bir müdahale olacağı söylenebilir.

Tütün ürünlerinin içilmesinin OUAS ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda incelenmiştir. Birçok kesitsel epidemiyolojik çalışmada sigara içme durumu ile horlama ve uyku apnesi arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (130, 131). Bu

durumun olası nedenleri olarak, havayolu inflamasyonu ve geceleri oluşan nikotin çekilmesi nedeniyle meydana gelen kalitesiz uyku öne sürülmektedir (132). Kuzey Avrupa Solunum Sağlığı Çalışması'nda, hiç sigara içmemiş fakat pasif olarak sigara dumanına maruz kalan kişilerde, VKİ yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra bile 1,6 kat (%95 GA, 1,2-2,1) horlama riskinin arttığı bildirilmektedir (131). Wetter ve arkadaşları sigara içme durumu ile uyku apnesinin şiddeti arasında bir doz-cevap ilişkisi bulunduğunu, ağır sigara içicilerinde daha şiddetli semptomların ortaya çıktığını ve sigara bırakıldığında bu semptomların zamanla normal değerlere kadar gerilediğini bildirmiştir (133). Bununla beraber Uyku Kalp Sağlığı Çalışması'nda yapılan analizlerde sigara içenlerin daha az sıklıkta OUAS hastası oldukları saptanmış, sigara içimi ile OUAS arasındaki ilişki için ileri çalışmalar önerilmiştir (134). Çalışmamızda hastaların sigara kullanım geçmişi ve mevcut sigara kullanma durumu sorgulanmamıştır. Bu nedenle CPAP tedavisi sonrası sonuçlarda ve gruplar arası karşılaştırmada sigara kullanım sıklıklarının farklı olması sonuçları etkilemiş olabilir. Türkiye verilerine göre, 2016 yılında erişkin nüfusun %39,5'i her gün tütün ürünü kullanmaktadır (135). Yapılacak benzer çalışmalarda gruplarda ve CPAP tedavisi sırasında hastaların sigara kullanım sıklıklarının değerlendirilmesi, sigaranın sonuçlara olan etkisini değerlendirmek açısından değerli olabilir.

OUAS kronik bir inflamatuvar bozukluktur ve varlığı TNF-alfa da dahil olmak üzere dolaşımında bazı inflamatuvar aracılardan üretiminin artmasına neden olabilir. Bir hayvan çalışması, uyku sırasında tekrarlayan uyarılmaların neden olduğu gündüz aşırı uykuluğun TNF-alfa bağımlı inflamatuvar yolların aktivasyonundan kaynaklanabileceğini saptamıştır (136,137). Yapılan çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda ve hayvan araştırmalarında OUAS varlığının artmış inflamatuvar mediyatörlerin üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (138, 139). Bu mediyatörlerden olan TNF-alfa sistematik inflamasyonda oldukça önemlidir (140-142). TNF inhibisyonunun OUAS progresyonunda olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (143). Farklı çalışmalarda sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında artmış TNF – alfa düzeyi olduğu rapor edilmiştir (144-147). Bunun aksini gösteren ve TNF – alfa düzeyi ile OUAS gelişimi konusunda ilişki olmadığını belirten çalışmalarda bulunmaktadır (148,149). Çalışmalar arasında bildirilen bu sonuçların birbirinden farklı olması muhtemelen çalışmaların

istatistiksel gücü, çalışma dizaynı ve OUAS gelişiminde etki edebilecek diğer değişkenlerin gruplar arasında standardize edilememesinden kaynaklanmış olabilir. Li ve Zheng yayınladıkları metaanalizde TNF – alfa'nın OUAS gelişiminde bir biyobelirteç olma durumunu inceledikleri metaanalizde bu konuda yapılan 47 araştırmayı incelemiştir. Çalışma sonucunda, TNF – alfa değerinin OUAS hastalarında kontroller ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde arttığını ve bu farkın OUAS derecesi ile doğru orantılı olarak yükseldiğini belirlemiş, TNF-alfa'nın OUAS gelişimini öngörme açısından önemli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (150). Benzer bir metaanalizde Nadeem ve ark. konuyla alakalı 19 çalışmayı değerlendirmiş ve çalışmalarda heterojenite olmakla beraber OUAS hastalarında TNF-alfa düzeyinin anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gösterilmiştir (151). Çalışmamızda da literatürde yeterli sayıda kişinin katılımı ile yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, hafif-orta ya da ağır OUAS hastaları ile karşılaştırıldığında, PSG sonucu normal olan hastaların TNF alfa değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha azdır. 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında ise TNF-alfa değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber azalmıştır. Bu sonuçlar TNF-alfa'nın OUAS hastalığının oluşumu ya da prognozu hakkında önemli bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmüştür. Fakat çalışma dizaynı gereği TNF – alfa artışının neden mi sonuç mu olduğu saptanamamıştır. Bu konuda prospektif kohort çalışmalarının yapılması ile TNF-alfa yükselmesinin mi yoksa OUAS'ın mı daha önce geliştiği belirlenebilir.

OUAS'ın patogenezinde inflamasyonun önemli bir yeri olduğu düşünülerek, çalışmamızda farklı inflamasyon belirteçlerinin sağlıklı kontrollerde, OUAS hastalarında ve CPAP tedavisi sonrasındaki seviyeleri incelenmiştir. Sonuç olarak ise TNF – alfa hariç incelenen belirteçlerin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır. OUAS hastalarında sistematik ve havayolu inflamasyonunu inceleyen Aihara ve ark. inflamasyona etki edebilecek diğer değişkenlere göre düzenleyerek yaptıkları çoklu analiz sonucunda, OUAS hastalığı ve şiddetine göre hava yolu inflamasyonunun pozitif korelasyon gösterdiği, IL-6, IL-8, TNF – alfa ve VEGF değerlerinin anlamlı düzeyde arttığını, sistemik inflamasyonu ise OUAS ve şiddetinden ziyade hastaların BKİ'ne göre değişim gösterdiğini belirlemiştir (152). OUAS'ta görülen respiratuar semptomlara göre inflamasyonun arttığı, havayolu duvar kalınlığının ve hiperaktivitesinin bu artışa

eşlik ettiği gösterilmiştir (153). Çalışmamızda TNF – alfa hariç, incelenen inflamasyon belirteçlerinin gruplar arasında benzer seviyelerde olduğu saptanmıştır. Yapılan farklı çalışmalarda da OUAS'ta sistemik inflamasyon belirteçlerinin arttığı gösterilmiş (154,155), obezitenin bu artışta önemli bir karıştırıcı faktör olduğu belirtilmiştir (156). Obezite ve OUAS birlikteliği bu ilişkinin gösterilmesini zorlaştırmaktadır. Çalışmamızda da OUAS'lılarda BKİ değerinin daha yüksek olması ve TNF – alfa'da anlamlı olmak üzere, inflamasyon belirteçlerindeki artış bu ilişkinin olabileceğini düşündürmüştür.

OUAS kardiyovasküler hastalıklar ile yakından ilişkilidir ve ciddi OUAS hastalarında kardiyovasküler hastalıklar nedenli mortalitenin arttığı gösterilmiştir (157). Çeşitli çalışmalarda mikroalbumin/kreatinin oranının OUAS'lı hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ile OUAS ilişkisini göstermede kullanılmıştır. Faulx ve ark. çalışmasında mikroalbumin/kreatinin oranının apne-hipopne indeksi ile korele olduğunu göstermiştir (158). Ayrıca mikroalbumin/kreatinin düzeyinin CPAP tedavisi sonrasında hızla düzeldiğini ve tedaviden sonraki 3 ayda da bu azalmanın devam ettiğini gösteren çalışmalar vardır (159,160). Casanova ve ark. çalışmasında mikrolabüminüri ve albumin/kreatinin oranının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir (161). Matsumoto ve ark. çalışmasında mikroalbuminüri/kreatinin oranının OUAS hastalığında, hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmada bu oranın CPAP tedavisi sonrasında, tedaviye uyumu iyi olan hastalarda azaldığı gösterilmiştir (162). CPAP tedavisinin mikroalbumin/kreatinin düzeyini azaltıcı etkisi farklı çalışmalarda da gösterilmiştir (159,160). Fakat ciddi OUAS hastalarının tedavisiz bırakılması etik olmadığı için, bu çalışmaların hiçbiri randomize kontrollü çalışma niteliğinde değildir. Kontrol grubu sağlıklı kontroller üzerinden alınmıştır. Çalışmamızda ise sağlıklı kontroller ile OUAS hastalarının mikroalbuminüri/kreatinin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Fakat anlamlı olmamakla beraber OUAS'lıların mikroalbuminüri/kreatinin seviyesinin daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Güncel olarak CPAP tedavisi OUAS'ta ana tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır. CPAP tedavisinin OUAS hastalarında havayolunda görülen sistemik

inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir (163). Bu nedenle, OUAS hastalarında inflamasyon sürecinin anlaşılması, OUAS patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmaları anlamak için olası bir ipucu sunabileceği düşünülmüş ve bu konuda çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiştir. OUAS hastalarının havayolunda oluşan inflamasyonun hava yollarında oluşan obstrüksiyon ve titreşim kaynaklı tekrarlayan mekanik travmaya ve kapalı havayoluna karşı zorlu inspiratuar efora bağlı geliştiği düşünülmektedir (163). Ayrıca, kısa bir hipoksi döneminden sonra yeniden oksijenlenme, oksidatif stres ve inflamasyonun artmasıyla hücre stresine yatkınlık oluşturabilir. Üst hava yolundaki proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu, üst hava yolu reflekslerinde bozulmaya, üst hava yolu esnekliğinin kaybı ve faringeal kas fonksiyon bozukluğuna neden olabilir, böylece uyku sırasında apnelerin sıklığını ve süresini arttırabilir (138,164). Bu olumsuz süreçler, kısır döngü oluşturarak OUAS şiddetini artırabilir. Bu nedenle etkili şekilde uygulanan CPAP tedavisine uyum ile inflamasyon ve hastalık progresyonunda olumlu değişimler olacağı ileri sürülmektedir. Çalışmamızda 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında hastaların incelenen bütün inflamasyon belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber belirli bir seviyede azalma olduğu belirlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlılık için daha fazla OUAS hastası ve kontrol grubunun dahil edilmesi sonuçların anlamlılığını değiştirebilir. Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak Karamanlı ve ark. çalışmasında CPAP tedavisinin sistemik inflamasyona olan etkisini incelemiş, CPAP tedavisinin 3. ayında değerlendirdikleri TNF – alfa, IL-6, eritrosit sedim hızı, CRP seviyelerinin tedavi başlangıcı ile benzer seviyelerde olduğu ve değişmediğini bildirmişlerdir (163). Guasti ve ark. benzer kardiyovasküler risk faktörlerine sahip hastalarda periferik kan mononükleer hücrelerinden ve polimorfonükleer lökositlerden sitokin üretiminin CPAP tedavisi sırasında değişmediğini belirlemiştir (165). Kohler ve ark. 4 haftalık CPAP tedavisinin orta-ağır OUAS hastalarının kan inflamasyon biyobelirteçlerinde bir yararının olmadığını göstermiştir (166). Aynı şekilde Vgontzas ve ark. çalışmasında CPAP tedavisinin gündüz uykululuğunu ve kan basıncını düşürdüğünü, fakat adiponektin, IL-6, TNF – alfa seviyelerini değiştirmedini göstermiştir (167). Bu çalışmaların aksine daha fazla kişinin katılımı ile gerçekleştirilen çalışmalarda CPAP tedavisi ile inflamasyon belirteçlerinde anlamlı azalma gösterilmiştir. Hegglin ve ark. çalışmasında kısa süreli

CPAP tedavisinin bile TNF – alfa düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir (168). Yokoe ve ark. 1 aylık CPAP tedavisinden sonra 14 obez kontrol ile karşılaştırıldığında 30 OUAS hastasının serum CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu gösterdiler (169). CPAP tedavisinin inflamasyon belirteçleri üzerini azaltıcı etkisini gösteren diğer bir çalışmada Tamaki ve ark. CPAP tedavisi sonrasında monositler tarafından üretilen TNF – alfa düzeyinde anlamlı düzeyde azalma olduğunu bildirmiştir (170). Bütün bu çalışmaların aksine Skoczyński ve ark. çalışmasında CPAP tedavisinin OUAS hastalarının nazal lavajında inflamatuvar hücre artışına neden olduğunu göstermiştir. CPAP tedavisi neticesinde nazal duvara uygulanan kompresyonun inflamasyonu tetiklediğini öne sürmüşlerdir (171). OUAS için en etkili tedavi CPAP olmasına rağmen, lokal ve sistemik inflamasyon üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır. Çalışmalar arasında bu farklılıkların, örneklemeler arasındaki sayısal farklılıklar, ek hastalık ve risk faktörleri, ırk, çalışmanın yapıldığı bölge, tedavi uyumu gibi sonuçlara etki edebilecek değişkenlerin standardize olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda, daha yüksek örneklem sayısı ile yapılacak çalışmalarda CPAP tedavisinin OUAS hastalarında inflamasyonu azaltıcı etkisi olabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın önemli bir sınırlılığı randomize kontrollü bir çalışma olmamasıdır. Fakat çalışmamızın dizaynı ve etik kurallar gereği OUAS tanı hastalardan seçilecek, tedavi verilmeyen kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmesi oldukça zordur ve bu nedenle randomize kontrollü bir çalışma gerçekleştirilememiştir. Benzer şekilde kontrol grubunda da CPAP'ın nasıl bir etki gösterdiği incelenmemiştir. CPAP tedavisinin sadece 3.ay sonuçları değerlendirilmiş, daha erken ya da daha geç etkileri incelenmemiştir. Sistemik inflamasyona etki edebilecek çeşitli komorbid hastalıklar çalışma dışı bırakılsa da, OUAS hastalarına eşlik edebilecek olası ek hastalıklar inflamasyon belirteçlerinin artmasında ya da azalmasında etkili olmuş olabilir. Bu hastalıklar kaydedilerek tabakalı analiz gerçekleştirilememiştir. Çalışmamız tek merkezde gerçekleştirilmiştir ve dahil edilen kişi sayısı bazı istatistiksel anlamlılıkların belirlenmesinde yetersiz olmuş olabilir. Çok merkezli ve daha fazla hasta ile gerçekleştirilecek benzer çalışmalarda, aynı parametrelerde anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

6. SONUÇ

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde takipli OUAS hastalarında sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisinin inflamasyon ve spot idrarda mikroalbumin düzeyine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bu çalışmanın sonuçları şu şekildedir;

- ✓ PSG sonucu normal olan hastaların SFT sonucu daha fazla sıklıkta normal, daha az sıklıkta obstrüktif ya da restriktiftir ($p<0,05$).
- ✓ PSG sonucu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında, hafif-orta ya da ağır OUAS hastalarının TNF alfa değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazladır ($p=0,022$).
- ✓ PSG sonucuna göre mikroalbumin/kreatinin, hs CRP, TGF-Beta 1, IL-6 ve periostin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemektedir ($p>0,05$).
- ✓ Ağır OUAS hastalarının CPAP tedavisi öncesinde kaydedilen mikroalbumin/kreatinin, hs CRP, TGF – Beta 1, TNF alfa, IL-6 ve periostin değerleri ile 3 aylık CPAP tedavisi sonrasında kaydedilen aynı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber bir azalma olduğu gözlenmiştir ($p>0,05$).
- ✓ Kişilerin AHİ değerleri ile yaşları arasında zayıf dereceli pozitif korelasyon tespit edildi ($p=0,021$). İncelenen diğer parametreler AHİ değeri ile korelasyon göstermemektedir ($p>0,05$).

OUAS hastaları daha fazla sıklıkta erkekler, yaşlı ve obezlerden oluşmaktadır. OUAS hastalarının TNF – alfa değeri daha yüksektir. Diğer inflamasyon parametreleri sağlıklı katılımcılar ile karşılaştırıldığında, OUAS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber daha fazladır. CPAP tedavisi sonrasında da anlamlı olmamakla beraber bu parametrelerin azaldığı gözlenmiştir. Daha fazla kişinin katılımı ile yapılacak ileri çalışmalarda bu parametrelerin incelenmesi ile anlamlı sonuçlara ulaşılabilir ve hastalığın tedavi yanıtı ve prognozu öngörülebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50
2. Hung J, Whitford EG, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261–264.
3. Young T, Palta M, Dempsey J. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235
4. Miçooğulları G, Gözü O. Obstrüktif uyku apne sendromunda klinik değerlendirme: Anamnez (horlama, tanıklı apne, gündüz uykululuk hali). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 3(23):38-41; 2007
5. Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2000;132:758-759
6. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D. The effects of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome on cardiovascular system. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 41-45
7. Baltacı H, Kara İ.H. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*. 2015;6(3):60-4
8. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, BarreraMora JM, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OUAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012; 17(6):925-929.
9. Çalışkan H, Ertürk N, Arıkan H, Kutukcu E. The Relationship Between the Physical Activity Level and Fatigue Perception, Quality of Life and Psychological Status in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome 10.4274/jtsm.galenos.2019.28247
10. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006; 8: 250-260
11. Somers VK, White DP, Amin R, et al. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology. American Heart Association Stroke Council. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. American College of Cardiology Foundation Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) *Circulation*. 2008;118(10):1080–1111.
12. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036–1046.
13. Abel Romero-Corral, MD, MSc, Sean M. Caples, DO, Francisco Lopez-Jimenez, MD, MSc, and Virend K. Somers, MD, PhD, Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Implications for Treatment *Chest*. 2010 Mar; 137(3): 711–719.doi: 10.1378/chest.09-0360

14. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(6):612–617
15. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):678–683.
16. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(9):1048–1054
17. Börgel J, Sanner BM, Bittlinsky A, et al. Obstructive sleep apnoea and its therapy influence high-density lipoprotein cholesterol serum levels. *Eur Respir J.* 2006;27(1):121–127.
18. Akerstedt T, Billiard M, Bonnet M. Awakening from sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6:267-86
19. T. Douglas Bradley, John S. Floras. Sleep Apnea and Heart Failure. *Circulation.* 2003;107:1671-1678
20. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000; 9: 207-231
21. Bushbaum MS, Hazlett EA, Wu J. Positron emission tomography with deoxyglucose –F 18 imaging of sleep. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 50-56
22. Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 2002; 3: 451-459
23. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. *Sleep* 2007.
24. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine. 2002; pp5–12
25. Ertuğrul A, Rezaki M. Uygunun nörobiyolojisi ve bellek üzerine etkileri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2004; 15: 300-308.
26. Chokroverty S. Sleep disorders. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in Clinical Practice.* 3rd Edition. Boston: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1781-1826.
27. Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of Obstructive sleep apnea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227-65
28. Ursavaş A. New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) What Has Changed in Sleep Breathing Disorders? *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi* 2014; 2 (2): 139-151
29. Genç S. The new Classification of Sleep Disorders (ICSD-3): The Changes in The Classification Of Sleep Related Breathing Disorder with ICSD-3 Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg 2017; 8(31): 23-31
30. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd Ed.* IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

31. Genç S, Tuncel E, Savaş N, Demirköse M, Dikmen N. What is the clinical significance of mixed apnea in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective study. *Acta Medica Mediterranea*, 2014, 30: 523.
32. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-192
33. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manuel for Scoring sleep and Associated event: Rules, terminology and Tecnical Spesifications*, 1st ed: Wenchester, Illionis: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
34. Çiftçi Ulukavak T, Köktürk O. Uyku Laboratuvarına Başvuran Hastalarda Uyku Algılaması Ve uyku Anamnezinin Güvenilirliği. *Solunum* 2005; 7 (3), 103-106.
35. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
36. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 193-201
37. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1997; 45: 7-11
38. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007; 132: 325-37.
39. Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004; 15: 137-55.
40. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Partinen M, Jamieson A. Women and the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1988; 93: 104-9.
41. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22: 540-55.
42. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 1996; 334: 99-104.
43. . Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resitance syndrome. *Chest* 1993;104:781-7.
44. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344(8923):653-655.)
45. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J med* 1978; 229:969-973.
46. Alfazer S, Çuhadaroğlu Ç, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne/hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2)
47. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders, A. Fishman Editor. 1998, Mc Graw Hill Book: Newyork.p. 1617-1637

48. Scwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med* 1998; 19(1):33-54.
49. Köktürk O, Köktürk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberüloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 288-300
50. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.
51. Vaughn BV, D’Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;594-601.
52. Anch MA et al. The science of sleep. In: Anch MA, et al, eds. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 1-21.
53. Martikainen K, Partinene M, Urponen H, et al. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994;90:437-42.
54. Robinson RW, Zwillich CW. Drugs and sleep respiration. In Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB Saunders Company 1994;603-20.
55. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 2004;59:347-52.
56. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
57. Dement WC, Mitler MM. It’s time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.
58. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity and predictors. *Sleep Med* 2004; 5: 339-343.
59. Bixler EO, Vgontzas AN, Lim HM. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the rol of sleep apnea, age, obesity, diabetes and depression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4510-4515.
60. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 2004; 59: 347-352
61. Michelle T. Cao, Guilleminault C., Kushida AC. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea and Upper Airway Resistance Syndrome. *Principles and Practise of Sleep Medicine*. Fifth Edition 2011; 1206- 1218
62. Bican A, Kahraman A, Bora I, et al. What is the efficacy of nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Craniofac Surg* 2010;21:1801-6.
63. Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, et al. Nasal obstruction and its impact on sleep-related breathing disorders. *Rhinology* 2005;43:242-50.
64. 6. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999;109:1901-7.
65. Mallampatti SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anesth Soc J* 1985;32:429-34.

66. Friedman M, Ibrahim H, Bass L. Clinical staging for sleepdisordered breathing. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:13-21.
67. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:931-68.
68. Petri N, Suadiciani P, Wildschjødtz G, Bjørn-Jørgensen J. Predictive value of Müller maneuver, cephalometry and clinical features for the outcome of uvulopalatopharyngoplasty. Evaluation of predictive factors using discriminant analysis in 30 sleep apnea patients. *Acta Otolaryngol* 1994;114:565-71.
69. Kim EJ, Choi JH, Kim YS, et al. Upper airway changes in severe obstructive sleep apnea: upper airway length and volumetric analyses using 3D MDCT. *Acta Otolaryngol* 2011;131:527-32.
70. Barrera JE. Sleep magnetic resonance imaging: Dynamic characteristics of the airway during sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2011;121:1327-35.
71. 12. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:504-9.
72. Phillips AB, Kryger MH. Management of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Principles and Practise of Sleep Medicine*. Fifth Edition 2011; 1278-1293.
73. Cartwright RD. Effects of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984;7:110
74. Rahul KK, Hill GK. Interpretation of the adult polysomnogram. *Otolaryngol Clin N Am* 2007; 40: 713–743
75. Practice Parameters for the Indications for PSG-AASM Practice Parameters. *Sleep* 2005; Vol. 28: 4.
76. Young T, Palta M. Sleep Related Breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 6: 22-25
77. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:236-44.
78. Chang CL, Marshall NS, Yee BJ, Grunstein RR. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:302-20.
79. Levy P, Pepin JL, Tamisier R, Launois-Rollinat S. Outcomes of OSA and indications for different therapies. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea, European Respiratory Society Monograph*, vol 50, UK, 2010:225-43.
80. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
81. Qureshi A, Lee-Chiong TL. Medical treatment of obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:96-108.

82. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:179-84.
83. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science, UK. 2000; 194 – 218.
84. Köktürk O, Çiftçi TU. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi* 2002; 50(1): 119-24
85. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanı ve tedavi uzlaşma raporu türk toraks derneği toraks.org.tr.58149092
86. Ozmen OA. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome: oral appliances. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3: 81-85
87. Köktürk O, Kemaloğlu Y. Obstrüktif uyku apne sendromu. Cerrahi tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 451-476
88. Grunstein R, Sullivan C. Continuous positive airway pressure for sleep breathing disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 894-912.
89. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47: 499-511.
90. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865
91. Strollo PJ, Sanders MH, Atwood CW. Positive pressure therapy. *Clin Chest Med* 1998; 19: 55-68
92. Resta O, Guido P, Piecca V, et al. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med* 1998; 92: 820-7.
93. Rabec C, Merati M, Ulukavak T, Reybet-Degat O. Management of respiratory failure in obese patients. Efficiency of nasal bi-level positive airway pressure. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 269-78.
94. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:161-72
95. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2002;25:143-7.
96. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy. A perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:161-72.
97. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010;55:1216-28.

98. Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 74-8.
99. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med* 2004; 141: 846-50.
100. Köktürk O, Kanbay A. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Olgularında İnsülin Direnci. *Solunum* 2013; 15: 135-6.
101. Kanbay A, Ciftci TU, Kokturk O. Could obstructive sleep apnea syndrome be a component of metabolic syndrome? *T J Med Sci* 2009; 39: 161-6.
102. Aydoğan Eroğlu S, Kuyucu T, et al. Obstrüktif uyku apne sendromu olgularında insülin direnci. *Solunum* 2013; 15: 45-9.
103. Ceylan C, Odabaş Ö, Yığman M, et al. Does the Treatment of Sleep Apnea Improve the Sexual Performance in Men with Obstructive Sleep Apnea Syndrome? *J Clin Anal Med* 2013; 4: 9-12
104. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines, the journal of clinical investigation, June 11, 2012, 10.1172/JCI58978
105. Transforming growth factor-beta (TGF-beta), *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* [01 Mar 1998, 30(3):293-298]
106. Türkiye Klinikleri *J Intern Med.* 2018;3(2):67-76doi: 10.5336/intermed.2018-61424
107. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Oct; 6(10): a016295. 10.1101/cshperspect.a016295
108. Effect of CPAP treatment on endothelial function and plasma CRP levels in patients with sleep apnea *Med Sci Monit.* 2012; 18(12): CR747–CR751. Published online 2012 Dec 1. 10.12659/MSM.883603
109. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 4-36.
110. Güntaş Korkmaz G, Buğdaycı G, Güçtekin A. Hipertansiyonlu Hastalarda Mikroalbuminüri Tarama Testi: Spot İdrarda Albumin Kreatinin Oranı *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2005; 25(1): 1-5.
111. Chaiken RL, Khawaja R, Bard M, Eckert-Norton M, Banerji MA, et al. Utility of Untimed Urinary Albumin Measurements in Assessing Albuminuria in Black NIDDM Subjects. *Diabetes Care.* 1997; 20(5): 709- 13.
112. Cındık N, Baskın E, Ağras IP, Kınık SP, Turan M. Sağlıklı şişman okul çocuklarında böbrek fonksiyonları ve enflamasyon belirteçleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 24-29.
113. Ge X, Han F, Huang Y et al. Is obstructive sleep apnea associated with cardiovascular and all-cause mortality? *PloS one* 2013; 8: e69432.

114. Sforza E, Janssens J, Rochat T, Ibanez V. Determinants of altered quality of life in patients with sleep-related breathing disorders. *European Respiratory Journal* 2003; 21: 682-687.
115. Antonopoulos CN, Sergentanis TN, Daskalopoulou SS, Petridou ET. Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment for obstructive sleep apnea, road traffic accidents and driving simulator performance: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews* 2011; 15: 301-310.
116. Kandasamy G, Almaghaslah D, Sivanandy P, Arumugam S. Effectiveness of nasal continuous airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *The International journal of health planning and management* 2019.
117. Nagayoshi M, Yamagishi K, Tanigawa T et al. Risk factors for snoring among Japanese men and women: a community-based cross-sectional study. *Sleep and Breathing* 2011; 15: 63-69.
118. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respiratory medicine* 2004; 98: 984-989.
119. Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071-1078.
120. Hader C, Schroeder A, Hinz M et al. Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *Journal of physiology and pharmacology* 2005; 56: 85.
121. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease* 2015; 7: 1311.
122. Huang K-T, Chin C-H, Tseng C-C et al. The influence of obesity on different genders in patients with obstructive sleep apnea. *The Scientific World Journal* 2014; 2014.
123. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *The American journal of medicine* 2009; 122: 535-542.
124. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA et al. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep* 2007; 30: 703-710.
125. Johansson K, Hemmingsson E, Harlid R et al. Longer term effects of very low energy diet on obstructive sleep apnoea in cohort derived from randomised controlled trial: prospective observational follow-up study. *Bmj* 2011; 342: d3017.
126. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine* 2014; 370: 2265-2275.
127. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 462-466.

128. Svensson M, Lindberg E, Naessen T, Janson C. Risk factors associated with snoring in women with special emphasis on body mass index: a population-based study. *Chest* 2006; 129: 933-941.
129. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *Journal of applied physiology* 2005; 99: 1592-1599.
130. Lindberg E, Janson C, Gislason T et al. Sleep disturbances in a young adult population: can gender differences be explained by differences in psychological status? *Sleep* 1997; 20: 381-387.
131. Franklin KA, Gislason T, Omenaas E et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004; 170: 799-803.
132. Pack A, Cola M, Goldszmidt A et al. Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram. *Journal of Applied Physiology* 1992; 72: 985-992.
133. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Archives of internal medicine* 1994; 154: 2219-2224.
134. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology* 2001; 154: 50-59.
135. The Tobacco Atlas, Turkey. [Internet] <https://tobaccoatlas.org/country/turkey/> Erişim: 23.3.2020.
136. Kaushal N, Ramesh V, Gozal D. TNF- α and temporal changes in sleep architecture in mice exposed to sleep fragmentation. *PLoS One*. 2012;7:e45610.
137. Ding X, Yu C, Liu Y, Yan S, Li W, Wang D, Sun L, Han Y, Li M, Zhang S, Yun F, Zhao H, Li Y. Chronic obstructive sleep apnea accelerates pulmonary remodeling via TGF- β /miR-185/CoLA1 signaling in a canine model. *Oncotarget*. 2016;7:57545–55.
138. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:392–99.
139. Goldbart AD, Krishna J, Li RC, Serpero LD, Gozal D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130:143–4.
140. Sollazzo D, Forte D, Polverelli N, Romano M, Perricone M, Rossi L, et al. Crucial factors of the inflammatory microenvironment promote the maintenance of the malignant hemopoietic clone of myelofibrosis: an in vitro study. *Oncotarget*. 2016;7:43974–88.
141. Zhao X, Fan W, Xu Z, Chen H, He Y, Yang G, Yang G, Hu H, Tang S, Wang P, Zhang Z, Xu P, Yu M. Inhibiting tumor necrosis factor- α diminishes desmoplasia and inflammation to overcome chemoresistance in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget*. 2016;

142. Yan HQ, Zhang D, Shi YY, You X, Shi L, Li Q, Gao FG. Ataxia-telangiectasia mutated activation mediates tumor necrosis factor-alpha induced MMP-13 up-regulation and metastasis in lung cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7:62070–83.
143. Walsh JA, Duffin KC, Crim J, Clegg DO. Lower frequency of obstructive sleep apnea in spondyloarthritis patients taking TNF-inhibitors. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:643–48.
144. Ifergane G, Ovanyan A, Toledano R, Goldbart A, Abu-Salame I, Tal A, Stavsky M, Novack V. Obstructive Sleep Apnea in Acute Stroke: A Role for Systemic Inflammation. *Stroke*. 2016;47:1207–12.
145. Zhang Y, Li NF, Abulikemu S, Zhang DL, Wang YC, Kong JQ, Nuer GL, Yan ZT, Li HJ, Zhang JH, Zhang XY. Relationship between zinc finger protein 36 (ZFP36) gene polymorphisms and obstructive sleep apnea. *Genet Mol Res*. 2015;14:6733–43.
146. Thunström E, Glantz H, Fu M, Yucel-Lindberg T, Petzold M, Lindberg K, Peker Y. Increased inflammatory activity in nonobese patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38:463–71.
147. Leon-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-Leon E, Teran-Perez G, Gonzalez-Chavez A, Escobedo G, et al. Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:493409.
148. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, Pavone M, Devito R, Giorgio V, Verrillo E, Baviera G, Musso G. Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/.
149. Li AM, Lam HS, Chan MH, So HK, Ng SK, Chan IH, Lam CW, Wing YK. Inflammatory cytokines and childhood obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37:649–54.
150. Li Q, Zeng X. Tumor necrosis factor alpha is a promising circulating biomarker for the development of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Apr 18; 8(16): 27616–27626.
151. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1003–12.
152. Aihara K, Oga T, Chihara Y, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, et al. Analysis of systemic and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* volume 17, pages597–604(2013).
153. Sariman N, Levent E, Cubuk R, Yurtlu S, Benli Aksungar F (2011) Bronchial hyperreactivity and airway wall thickening in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 15:341–350.
154. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, Ciftci TU, Erdogan Y (2012) The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 16:217–221.

155. Al Lawati N, Mulgrew A, Cheema R, vanEeden S, Butt A, Fleetham J, Ryan F, Ayas N (2009) Pro-atherogenic cytokine profile of patients with suspected obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 13:391–395.
156. Sharma SK, Kumpawat S, Goel A, Banga A, Ramakrishnan L, Chaturvedi P (2007) Obesity, and not obstructive sleep apnea, is responsible for metabolic abnormalities in a cohort with sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 8:12–17.
157. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea–hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–1053.
158. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep* 2007;30:923–929.
159. Daskalopoulou EG, Liavvas C, Nakas CT, Vlachogiannis EG, Bouros D, Dombros NV. Obstructive sleep apnoea syndrome promotes reversal albuminuria during sleep. *Sleep Breath* 2011;15:589–597.
160. Yasar ZA, Ucar ZZ, Demir AU, Kirakli C, Kalenci D, Tibet G. Does CPAP therapy alter urinary albumin level in adult patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep Breath* 2014; 18:525–532.
161. Casanova C, de Torres JP, Navarro J, Aguirre-Ja'ime A, Toledo P, Cordoba E, Baz R, Celli BR. Microalbuminuria and hypoxemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1004–1010.
162. Matsumoto T, Murase K, Tachikawa R, Minami T, Hamada S, et al. Microalbuminuria in Patients with Obstructive Sleep Apnea–Chronic Obstructive Pulmonary Disease Overlap Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jun;13(6):917-25.
163. Karamanlı H, Özol D, Ugur KS, Yıldırım Z, Armutçu F, Bozkurt B, Yigitoglu R. Influence of CPAP treatment on airway and systemic inflammation in OAS patients. *Sleep Breath.* 2014;18:251–56.
164. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, Vignola AM, Spanevello A (2004) Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 98:25.
165. Guasti L, Marino F, Cosentino M, Maroni L, Maresca AM, Colombo F, et al. (2011) Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear leukocytes in patients studied for suspected obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 15:3–11.
166. Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, et al. (2009) Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax.*
167. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, Pejovic S, Chrousos GP (2008) Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 38:585–595.

168. Hegglin A, Schoch OD, Korte W, Hahn K, Hürny C, Münzer T (2012) Eight months of continuous positive airway pressure (CPAP) decrease tumor necrosis factor alpha (TNFA) in men with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 16:405–412.

169. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, et al. (2003) Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 107:129–34.

170. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. (2007) Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 48:1255–1262.

171. Skoczyński S, Ograbek-Król M, Tazbirek M, Semik-Orzech A, Pierzchała W (2008) Short-term CPAP treatment induces a mild increase in inflammatory cells in patients with sleep apnoea syndrome. *Rhinology* 46:144–150.



8. ÖZGEÇMİŞ

- 1. ADI SOYADI** : Fatma NALBANT
2. DOĞUM TARİHİ : 01.01.1990
3. DOĞUM YERİ : İskenderun
4. UNVANI : Doktor
5. ÖĞRENİM DURUMU :Yüksek Lisans-Tıpta Uzmanlık

Derece	Üniversite	Alanı	Yılı
Lisans	Mustafa Kemal Üniversitesi	Tıp Fakültesi	2008-2014
Yüksek Lisans	Mustafa Kemal Üniversitesi	Göğüs Hastalıkları AD	2016-halen görev yapmakta

5. GÖREVLER

Görev Unvanı	Görev Yeri	Yılı
Pratisyen Dr	Hakkari Çukurca Devlet Hastanesi	2014-2014
Araştırma Görevlisi	Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD	2016-halen görev yapmakta

BİLİMSEL KURULUŞLARA ÜYELİKLER

1. Türk Toraks Derneği
2. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği

DİĞER FAALİYETLER

1. Bölgesel Toplantılara Katılım

1.1. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2017 yılı bilimsel toplantısında olgu sunumu

1.2. Türk Toraks Derneği 2019 yılı bilimsel toplantısında sözlü sunum (12 Nisan 2019-Cuma)