



T.C.

**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ SENDROMU HASTALARINDA
RETİNA VE KOROİD YAPILARINDA MEYDANA GELEN
HASTALIKLARIN SERUM HİPOKSİ İNDÜKLENEBİLİR
FAKTÖR 1 ALFA (HIF-1 α) VE TÜMÖR NEKROZ FAKTÖRÜ
ALFA (TNF- α) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra SAĞIR

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Murat OKUTUCU

Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN

RİZE, 2023

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Büşra Sağır tarafından hazırlanan 'Obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında retina ve koroid yapılarında meydana gelen hastalıkların serum hipoksi indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 α) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) ile değerlendirilmesi' adlı çalışma jürimiz tarafından Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :/...../.....

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat OKUTUCU
Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN

Jüri Başkanı : Doç. Dr. Feyzahan UZUN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Hüseyin FINDIK
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Jüri Üyesi : Dr. Öğretim Üyesi Muhammet KAİM
Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

:

Prof. Dr. Levent Tümkeya

Dekan

ÖNSÖZ

Göz hastalıkları eğitimi sürecinde bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım ve bu tezin hazırlanmasında katkılarıyla beni her zaman yönlendirip destekleyen tez danışmanlarım Doç. Dr. Murat OKUTUCU ve Doç. Dr. Mehmet Gökhan ASLAN başta olmak üzere Doç. Dr. Feyzahan UZUN'a, Doç. Dr. Hüseyin FINDIK'a, Dr. Muhammet KAİM'e, Uz. Dr. Fatma Sümer'e, kliniğimizde birlikte asistanlık yaptığımız tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve bütün mesai arkadaşlarıma her zaman yanımda olan sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası:1309

Dr. Büşra SAĞIR

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

‘Obstrüktif uyku apnesi sendromu hastalarında retina ve koroid yapılarında meydana gelen hastalıkların serum hipoksi indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 α) ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ile değerlendirilmesi’ başlıklı bu tezi Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi’ndeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Büşra SAĞIR

ÖZET

Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastalarında hastalık şiddeti ile artan sistemik inflamasyon sonucu meydana gelen koroidal ve retinal değişimlerin serum HIF-1 α ve TNF- α ile korelasyonunu ortaya koymak

Gereç ve Yöntemler: Bu prospektif çalışma 79 obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS) hastasının 158 gözünü ve yaş, cinsiyet, ve beden kitle indeksi uyumlu 39 kontrol grubununun 78 gözünü içermektedir. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve polisomnografi (PSG) testi uygulanan hastalar apne hipopne indeksi (AHI) değerlerine göre hafif $5 \leq \text{AHI} < 15$, orta ($15 \leq \text{AHI} < 30$) ve ciddi ($30 \geq \text{AHI}$) olarak sınıflandırıldı. Hafif-orta, ağır ve kontrol olarak 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubu ise $5 < \text{AHI}$ değerine sahip olanlar arasından seçildi. Kontrol grubu yaş-cinsiyet ve BMI (Body Mass Index) ile uyumlu olarak alındı. Konsulte edilen hastalara göz hastalıkları polikliniğinde otorefraksiyon ölçümü, göz içi basınç ölçümü, Snellen testi ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, biyomikroskop yardımı ile ön segment muayenesi, OCT (Optik Koherens Tomografi), RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) ve OCT-A (Optik Koherens Tomografi-Anjiografi) ölçümleri yapıldı. Koroid ölçümleri; subfoveal, 500 μm nazal, 500 μm temporal, 1000 μm nazal, 1000 μm temporal, 1500 μm nazal, 1500 μm temporal olmak üzere 7 noktadan alındı. OCT-A ölçümleri için yüzeysel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus damar yoğunlukları referans alındı. 8 saat açlığı takiben sabah 09.00-12.00 arasında alınan venöz kan örnekleri 3000 g'de 10 dakika santrifüjlendi. Serum örnekleri analize kadar - 20 °C'de saklandı. Numunelerin HIF-1 α ve TNF- α düzeyleri ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Bulgular: Araştırmaya katılan kişilerin 26'sı (%30.8) kadın, 92'si (%69.2) erkek olup cinsiyet dağılımı olarak gruplar arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Gruplar arası BMI açısından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubundaki ort. HIF-1 α düzeyi 521,5 pg/ml, hafif-orta grupta 893,25 pg/ml ve ağır grupta 1027 pg/ml olup hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p < 0.05$). Subfoveal koroid kalınlığı kontrol grubunda 276 μm , hafif-orta grubunda 243,5 μm ve ağır grupta 245 μm olup her iki OUAS grubunun subfoveal koroid kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştı ($p < 0.05$). Yüzeysel

retinal damar yoğunluğu kontrol grubunda %41,49, hafif-orta OUAS grubunda %41,27 ve ağır OUAS grubunda ise %40,05 olup ağır grubun, kontrol grubundan anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Derin retinal damar yoğunluğu ise kontrol grubunda %41,74, hafif-orta OUAS grubunda %41,07 ve ağır grupta %39,66 olup ağır OUAS grubu kontrole göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.05$). Ortalama RNFL düzeyleri kontrol grubunda 111, hafif-orta grupta 104, ağır grupta 106 olup her iki OUAS grubu kontrol grubuna göre düşüktü ($p<0.05$). Araştırma kapsamında yer alan gruplar yaş, göz içi basıncı, serum TNF- α düzeyi ve FAZ (Foveal Avasküler Zon) genişliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$) Serum HIF1- α ve Serum TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışma OUAS hastalarında artan HIF- α ve TNF- α seviyelerinin sistemik inflamasyonu indükleyerek koroidal incelme ve retinal damar yoğunluklarında azalmaya sebep olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apne sendromu, Hipoksi indüklenbilir faktör 1, Tümör nekroz faktör alfa, retinal yüzeysel-derin kapiller pleksus, retinal damar yoğunluğu, retinal sinir lifi tabakası, koroidal kalınlık

ABSTRACT

Purpose: To reveal the correlation of choroidal and retinal changes with HIF1- α and TNF- α , which occur as a result of systemic inflammation increasing with disease severity in OSAS patients.

Material and Methods: This prospective study included 158 eyes of 79 obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients and 78 eyes of 39 age, gender, and body mass index matched controls. Patients who applied to the Recep Tayyip Erdoğan University Hospital Chest Diseases outpatient clinic and underwent polysomnography (PSG) test were classified as mild $5\leq\text{AHI}<15$, moderate ($15\leq\text{AHI}<30$) and severe ($30\geq\text{AHI}$) according to their apnea-hypopnea index (AHI) values. They were divided into 3 groups as mild-moderate, severe and control. The control group was selected among those with $5<\text{AHI}$ values. The control group was taken in accordance with age-sex and BMI. Autorefractometry measurement, intraocular pressure measurement, best

corrected visual acuity examination with Snellen test, anterior segment examination with the help of slit lamp, OCT (Optical coherence tomography), RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) ve OCT-A (Optical coherence tomography angiography) measurements were performed in the ophthalmology outpatient clinic of the consulted patients. Choroidal measurements; subfoveal, 500 μm nasal, 500 μm temporal, 1000 μm nasal, 1000 μm temporal, 1500 μm nasal, 1500 μm temporal were taken from 7 points. Superficial capillary plesus and deep capillary plexus vessel densities were taken as reference for OCT-A measurements. After 8 hours of fasting, venous blood samples taken between 09.00-12.00 in the morning were centrifuged at 3000 g for 10 minutes. Serum samples were stored at -20 °C until analysis. The samples were studied with HIF1- α and TNF- α kits ELISA method.

Results: 26 (30.8%) of the participants were female and 92 (69.2%) were male, and there was no significant difference in terms of gender distribution. ($p>0.05$) There was no significant difference between the groups in terms of BMI (Body Mass Index). ($p>0.05$) The mean in the control group. The HIF1- α level was 521.5 pg/ml, 893.25 pg/ml in the mild-moderate group and 1027 pg/ml in the severe group, and it was significantly higher in the mild-moderate OSAS and severe OSAS group than the control group. ($p<0.05$) Central choroidal thickness was 276 μm in the control group and 243.5 μm in the mild-moderate group. It was 245 μm in the severe group which were significantly reduced compared to the control group ($p<0.05$). Süperficial retinal vessel density was 41,49% in the control group, 41,27% in the mild-moderate OSAS group, and 40,05 in the severe OSAS group, which was significantly lower in the severe group than in the control group ($p<0.05$). Deep retinal vessel density was 40,05% in the control group and 39,66% in the severe group and significantly decreased in the severe OSAS group compared to the control group. Mean RNFL levels were 111 in th e control group, 104 in the mild-moderate group, and 106 in the severe group, and both OSAS groups were lower than the control group. ($p<0.05$) The groups within the scope of the study do not show any statistically significant difference in terms of age, intraocular pressure, serum TNF- α level and FAZ (foveal avascular zone). ($p>0.05$) A statistically significant correlation was found between serum HIF1- α and serum TNF- α values. ($p<0.05$)

Conclusion: It was observed that increased levels of HIF1- α and TNF- α in OSAS patients induced systemic inflammation, causing choroidal thinning and a decrease in retinal vessel densities.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, Hypoxia inducible factor 1, Tumor necrosis factor alpha, retinal superficial-deep capillary plexus, retinal vessel density, retinal nerve fiber layer, choroidal thickness



ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1: İnflamasyonun olası yolakları.....	24
ŞEKİL 2. Koroid histolojisi	29
Şekil 3. B scan mod USG ile globun görüntülemesi.....	35
ŞEKİL4. Aplanasyon tonometrisi	41
ŞEKİL 6. Santral foveadan belirlenen uzaklıkların manuel ölçümleri	47
ŞEKİL 7. Vessel density ölçümleri için seçilen sınırlar.....	47
ŞEKİL 8. Vessel density ölçümleri için seçilen sınırlar-2	48
ŞEKİL 9. Foveal ve parafoveal alandaki vessel density ölçümleri.....	48
ŞEKİL 10. FAZ ölçümleri.....	49
Grafik 1. Katılımcıların Serum HIF-1 α ile Serum TNF- α Değerlerine İlişkin Serpilme Diyagramı	54

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. OUAS sınıflandırılması	15
Tablo 2. Epworth Uykuluk Ölçeği	19
Tablo 3. OUAS İle İlgili Polisomnografi Bulguları	22
Tablo 4. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının cinsiyet dağılımına göre incelenmesi	50
Tablo 5. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OSAS ve ağır OUAS Gruplarının yaş, BMI (Body Mass Index) , göz içi basıncı, serum HIF-1 α düzeyi, Serum TNF- α düzeyi, ortalama RNFL, FAZ Genişliği, SFKK(Subfoveal Koroid Kalınlığı), YRDY (Yüzeyel Retinal Damar Yoğunluğu) ve DRDY (Derin Retinal Damar Yoğunluğu) değerlerine göre incelenmesi	51
Tablo 6. Araştırma Kapsamında Yer Alan Koroid Kalınlığı 250 Mikron Altı ve Koroid Kalınlığı 250 Mikron ve Üzeri Olan Grupların Serum HIF-1 α , Serum TNF- α ve Santral Koroid Kalınlığı Bakımından İncelenmesi	53
Tablo 7. Katılımcıların Serum HIF-1 α ile Serum TNF- α Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	54
Tablo 8. Araştırma kapsamında yer alan grupların BMI değerleri bakımından incelenmesi.....	55
Tablo 9. Average RNFL değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	55
Tablo 10. YRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	56
Tablo 11. DRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	56

KISALTMALAR

AHI: Apne-hipopne indeks
ANP: Atrial natriüretik peptid
ARI: Arousal respiratuar indeks
ATP: Adenozin tri fosfat
BM: Bazal membran
BMI: Body mass index
CPAP: Continous positive airway pressure
CRP: C reaktif protein
DRDY: Derin retinal damar yoğunluğu
EEG: Elektroensefalografi
EMG: Elektromyografi
EOG: Elektrokülografi
EPO: Eritropoetin
FAZ: Foveal avasküler zon
GİB: Göziçi basıncı
HIF: Hipoksi indüklenebilir faktör
İLM: İnternal lımitan membran
İPL: İnternal pleksiform tabaka
İSYA: İndosiyenin yeşili anjiografi
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MSLT: Multipl sleep latency time
NF-KB: Nükleer faktör kappa b
OC: Optik cup
OCT: Optik koherens tomografi
OCT-A: Optik koherens tomografi anjiografi
OD: Optik disk
OSB: Optik sinir başı

OUAS: Obstrüktif uyku apne sendromu
PSG: Polisomnografi
RDI: Respiratuar distress indeks
REM: Rapid eye movement
RNFL: Retinal nerve fiber layer
RPE: Retina pigment epitel
SD-OCT: Spektral domain oct
SFKK: Subfoveal koroidal kalınlık
SRA: Santral retinal arter
SRV: Santral retinal ven
SS-OCT: Swept source OCT
TD-OCT: Time domain oct
TNF: Tümör nekroz faktörü
USG: Ultrasonografi
ÜSY: Üst solunum yolu
VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör
YBMD: Yaşa bağı maküla dejenerasyonu
YRDY: Yüzeyel retinal damar yoğunluğu

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
ABSTRACT	2
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	5
TABLolar DİZİNİ	6
KISALTMALAR	7
İÇİNDEKİLER.....	9
2.GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Uyku Fizyolojisi	12
2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	14
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	14
Tablo 1. OUAS sınıflandırılması	15
2.2.2. Epidemiyolojisi	15
2.2.3. Fizyopatolojisi.....	15
2.2.4. Risk Faktörleri	15
2.2.5. OUAS Semptomları	17
2.2.6.Tanı ve Polisomnografi (PSG).....	18
Tablo 2. Epworth Uykuluk Ölçeği:	19
Tablo 3.OUAS İle İlgili Polisomnografi Bulguları	22
2.2.7. Sınıflandırılması.....	22
2.2.8. Sonuçları	22
2.2.9. Tedavi	25
2.3. Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1).....	25
2.4. Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF- α)	27
2.5. Koroid Tabakası	28

2.5.1. Koroidin histoloji ve embriyolojisi	29
2.5.2 Koroidal Dolaşım	30
2.5.3 Koroid innervasyonu	30
2.5.4. Koroid Fizyolojisi ve Patofizyolojisi	31
2.5.5. Koroid, Emetropizasyon ve Refraktif Durum	31
2.5.6. Koroidin Görüntülenmesi	32
2.5.6.1. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)	32
2.5.6.2. Optik Koherens Tomografi (OCT)	33
2.5.6.3. Ultrasonografi (USG)	34
2.6. Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve Damar Yoğunluğu	35
2.6.1. Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OCT-A)	36
2.7. RETİNA	36
2.7.1. Retinal Dolaşım	36
2.7.2 Retinal Histoloji ve Embriyoloji	37
2.7.3. Optik Diskin Değerlendirilmesi	38
2.7.4. Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL)	40
2.8. Glokom	41
2.8.1. Glokomda Tanı Yöntemleri	41
2.8.2. OUAS Hastalarında Glokom Patofizyolojisi	42
3. MATERYAL ve METOD	44
3.1. Araştırmanın Yöntemi	44
3.2. Araştırmada Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri	45
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR	50
Tablo 4. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının cinsiyet dağılımına göre incelenmesi	50

Tablo 5. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS Gruplarının yaş, BMI, göz içi basıncı, serum HIF-1 α düzeyi, Serum TNF α düzeyi, ortalama RNFL, FAZ Genişliği, SFKK(Subfoveal Koroid Kalınlığı), YRDY (Yüzeyel Retinal Damar Yoğunluğu) ve DRDY (Derin Retinal Damar Yoğunluğu) değerlerine göre incelenmesi.....	51
Tablo 6. Araştırma Kapsamında Yer Alan Koroid Kalınlığı 250 Mikron Altı ve Koroid Kalınlığı 250 Mikron ve Üzeri Olan Grupların Serum HIF-1 α , Serum TNF α ve Santral Koroid Kalınlığı Bakımından İncelenmesi	53
Tablo 7. Katılımcıların Serum HIF-1 α ile Serum TNF- α Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	54
Tablo 8. Araştırma kapsamında yer alan grupların BMI değerleri bakımından incelenmesi.....	55
Tablo 9. Average RNFL değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	55
Tablo 10. YRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	56
Tablo 11. DRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi.....	56
5.TARTIŞMA	57
6.KAYNAKÇA.....	65
7.EKLER.....	77

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

Uyku, bilinç kaybı ile birlikte dış uyaranlara azalmış yanıt verme ve göreceli hareketsizliğin tersine çevrilebilir ve doğal bir durumu olarak tanımlanmıştır. Uyku homeostatik olarak düzenlenir ve düzenli aralıklarla gerçekleşir, yani uyku kaybı ya da uykunun geciktirilmesi, sonrasında uzun süreli uyku ile sonuçlanır [1].

Normal uykunun temelde iki evresi bulunmaktadır. Bunlar; hızlı göz hareketlerinin olduğu uyku (REM, rapid eye movements) ve hızlı göz hareketlerinin olmadığı uykudur (non-REM, non-rapid eye movements). Bu evreler gecede yaklaşık dört ila altı kez tekrarlanır [2].

Non-REM evresi, uykunun %75-80'ini oluşturur ve üç döneme ayrılır. Bu evrede beyin sıcaklığı, nöronal aktivite ve metabolik hız düşer; kalp hızı, kan basıncı ve sempatik aktivite azalır, parasempatik aktivite ise artar, refleksler ve kas tonusu azalsa bile normal sınırlar içindedir [2]. Dönem 1; uyku ile uyanıklık arasında geçiş dönemidir. Toplam uykunun %2-5'ini oluşturup son derece yüzeyleydir. Dönem 2; ilk dönemden daha derin olup toplam uyku süresinin %45-55'ini oluşturur ve kas tonusu azalmaya devam eder. Dönem 3; uykunun en derin safhası olup kas tonusunun diğer evrelere göre daha da düştüğü aşamadır. Yavaş dalgalı uyku olarak da bilinir. Toplam uykunun %20-25'ini oluştur ve en dinlendirici uyku dilimidir. Dönem 1 ve 2 yüzeyley uyku dönemidir. 2007 senesine kadar derin uyku dönemi Dönem 3 ve 4 olarak adlandırılırken, 2007 senesinde Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi'nin (AASM) önerisi ile birlikte uyku ve ona ilişkili olayların skorlama sistemi değiştirilmiştir [2]. Dönem 3 ve 4 birleştirilerek Dönem 3 olarak kabul edilmiştir [2].

Polisomnografik skorlamada kullanılan tanımlar [2];

Verteks keskin dalgaları: Santral bölgede en fazla bulunan, zemin aktivitesinden ayırt edilebilen, 0,5 saniyeden daha kısa süreli keskin sınırlı dalgalardır.

K kompleksi: Frontal derivasyonlarda genliği en büyük alınır ve total süresi en az 0,5 saniyedir. Elektroensefalografi (EEG)'de zemin aktivitesinden ayırt edilebilen, negatif keskin bir dalga ve ardından pozitif keskin bir dalgadır. Eğer arousal

K kompleksi sonlandıktan en fazla 1 saniye içinde ortaya çıkarsa K kompleksi ile ilişkili arousal tanımlaması yapılır.

Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite: Çoğunlukla 4-7 Hz'lik düşük genlikli aktivite.

Alfa ritmi: Gözler kapalıyken oksipital lobdan alınan ve gözler açılınca kaybolan 8–13 Hz'lik sinüzoidal aktivite.

Testere dişi dalgalar: 2–6 Hz frekans aralığında en yüksek genliği santral bölgeden kaydedilen görünüm olarak testere dişine benzeyen üçgen şeklinde ya da keskin sınırlı dalgalardır. Çoğunlukla hızlı göz hareketlerinin öncesinde kaydedilir.

Yavaş dalga aktivitesi: Genliği 75 mikrovolttan büyük olup frekansı ise 0,5–2 Hz arasındaki dalgalardır.

Uyku içiği: Süresi en az 0,5 saniye olup frekansı 11–16 Hz ve sıklıkla santral derivasyonlarda genliği en büyük olan dalga dizisidir.

Okuma göz hareketleri: Gözlerde yavaş hareketi takiben karşı tarafa hızlı hareketin olduğu konjuge göz hareketleridir

Göz kırpmaları: Gözler açık ya da kapalı halde uyanıkken olan 0,5–2 Hz frekansında vertikal konjuge göz hareketleridir.

Yavaş göz hareketleri: Çoğunluğu 500 milisaniyeden uzun olan düzenli, sinüzoidal, konjuge göz hareketleridir.

Hızlı göz hareketleri (Rapid Eye Movement): Çoğunluğu 500 milisaniyeden kısa olan, düzensiz, konjuge ve keskin pik yapan göz hareketleridir. Karakteristik olarak Evre R döneminde görülse de uyanıklıkta çevreye bakarken ve gözler açıkken de görülebilir.

Azalmış çene elektromyografi (EMG) tonusu: Çene derivasyonunda bazal EMG aktivitesi hiçbir uyku evresinden yüksek değildir ve sıklıkla tüm kaydın en düşük düzeyindedir.

Polisomnografik skorlama için kurallar [2]

- 1) Kaydın başlaması ile birlikte uyku 30 saniyelik epoklar halinde skorlandırılır.
- 2) Her epok için bir evre belirlenir.
- 3) Bir epok içinde 2 ya da daha fazla evre bulunursa, uzun olan evreye göre epok skorlanır.

EVRE W (UYANIKLIK): Epoğun yarısından fazlasında oksipital lobta alfa ritmi vardır. Ayırtedilebilen ya da görülebilen alfa ritmi olmamasına karşın okuma göz hareketleri varsa, göz kırpmaları varsa ya da çene kas tonusunun düşmemesi şartıyla devam eden konjuge düzensiz göz hareketleri varsa epok Evre W olarak skorlanır.

EVRE N1: Alfa ritmi olanlarda epoğun yarısından fazlasında alfa ritminin ortadan kalkıp yerine düşük genlikli karışık frekansın geldiği evredir. Alfa ritmi olmayanlarda verteks keskin dalgalarının ya da yavaş göz hareket ortaya çıktığı an veya Evre W'deki zemin ritminden 1 Hz'lik yavaşlama ile birlikte 4-7 Hz'lik aktivite artışı Evre N1 olarak skorlanır.

EVRE N2: Epoğun ilk yarısında ya da önceki epoğun son yarısında en az bir tane uyku içiği dizisi ya da arousal ilişkisiz en az bir tane K kompleksi varsa Evre N2 başlangıcı olarak skorlanır.

EVRE N3: Epoğun yüzde %20 ya da daha fazlasında yavaş dalga aktivitesi varsa Evre N3 olarak skorlanır.

EVRE R: Epokta hızlı göz hareketleri, azalmış çene tonusu ve düşük genlikli karışık frekanslı EEG varsa Evre R olarak skorlanır [2].

2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Uyku sırasında tekrarlayıcı üst solunum yollarında obstrüksiyon episodları ve çoğunlukla kandaki oksijen saturasyonunda azalma ile karşımıza çıkan bir sendromdur.

Uyku esnasında meydana gelen apne ve hipopnelerin toplamının uyku saatine bölünmesiyle AHI elde edilir ve bu indeks OUAS'ın şiddetini gösterir. AHI'ye göre OUAS sınıflaması Tablo 1'de görülmektedir [3].

OUAS'ın tarihçesi ilk çağlara kadar dayanmaktadır. Milattan önce 360 yılında, Büyük İskender zamanında yaşamış olan Dionysius'un da uyku apnesine benzer bulgularının olduğu belirtilmiştir. Dionysius'un gün içinde uyukladığı, şişman olduğu ve horladığı zaman iğne batırılarak uyandırıldığı yazılmaktadır [4].

Charles Dickens 19. yüzyıl başlarında yaşamış ve "Posthumous Papers of the Picwick Club" adlı kitabında Joe karakteri ile uyku apne sendromunun tüm özelliklerini anlatmıştır [5].

Psikiyatrist ve nörologların ilgi alanına giren uyku 1965 senesinde Gastaut'un ilk kez PSG uygulaması ile birlikte yeni bir boyut kazanmıştır [6].

Tablo 1. OUAS sınıflandırılması

AHI değeri	OUAS şiddeti
<5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
≥30	Ağır

2.2.2. Epidemiyolojisi

Görülme sıklığı %1-5 olarak bildirilmiş olup OUAS'ın, orta yaş erkek popülasyonunda (40-60 yaş) prevalansı ise %4-8'dir. Ülkemizde prevalansın %1-2 civarında olduğu bildirilmiştir [7]. Hastalığın prevalans değerleri bulunurken uygulanan metod farklılıkları, seçilen grup farklılıkları, tanımlamadaki farklılıklar ve tanı koyarken kullanılan monitorizasyon teknikleri arasındaki farklılıklardan dolayı gerçek prevalans değeri değişken olabilmektedir. Bu duruma hastalığın semptomatik ya da asemptomatik seyretmesi de katkıda bulunmaktadır [8].

2.2.3. Fizyopatoloisi

OUAS uyku esnasında üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize bir sendrom olup, risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır

2.2.4. Risk Faktörleri

Genel Faktörler: 40-65 yaş arası ve erkek cinsiyet risk grubunu oluşturur. Bunun dışında santral obezite abdominal yağ artışı ile solunum paternini değiştirerek ve farengeal duvar etrafındaki yağ yastıklarında birikim yaparak üst solunum yolu açıklığını daraltır ve OUAS'a yatkınlığı artırır. BMI >29 kg/m² olan orta yaş grubunda OUAS'una yakalanma riski normal BMI'ne göre 8-12 kat artmıştır [9, 10]. Uyku esnasında kas tonusundaki azalmayla birlikte ÜSY'de meydana gelen daralmaya

bağlı olarak türbülant bir akım oluşur ve bu akım farenks boyunca iletilerek klinikte karşımıza horlama ile çıkar. Bu daralma tüm segmenti kapatıp tam bir obstrüksiyona neden olursa hasta apne ile karşımıza gelir. Genetik faktörler ve ilaçlar da OUAS için risk faktörü olabilir [11].

Anatomik Faktörler: İspirasyon esnasında negatif basıncın artmasıyla hava yolu rezistansı daha da artar. Bunun yanı sıra baş ve boyun pozisyonu ve boyun çapı risk faktörlerindedir. OUAS olan hastalarda nazal rezistans artmıştır. Nazal direncin artması ağız solunumunun daha çok tercih edilmesine neden olur. Böylece nazal pulmoner refleks tetiklenir ve periferik pulmoner direnç artar. Artan periferik pulmoner direnç ise alveolar hipoventilasyon ile sonuçlanır.

Mekanik faktörler: Hava yolunun şekli ve çapı, supin pozisyonda uyuma, ÜSY (üst solunum yolu) kompliansı ve rezistansı, torasik kaudal traksiyon, intraluminal ve ekstraluminal basınç değişimleri, vasküler faktörler ve mukozal değişiklikler bu grupta yer alır.

Nöromusküler faktörler: Özellikle uykunun REM döneminde ÜSY kaslarının tonik aktivitesi belirgin olarak azalmaktadır. Eğer inspirasyon ÜSY dilatatör kas aktivitesi yetersiz iken başlarsa lümen iyice daralarak kollaps eğilimini artırır.

Santral Faktörler: Arousal olarak adlandırılan uyku esnasında aniden uyanıklık haline geçme ya da daha hafif uyku evresine geçme, periyodik solunum ve hipokapniyle beraber düşen apneik eşik bu grupta yer alır.

Santral mekanizma daha çok solunum merkezi ile periferik mekanizma ise üst solunum yolu kasları ile ilişkili olsada iki mekanizmada birlikte obstrüksiyon epizodlarını oluşturur. Tekrarlayıcı karakterdeki bu epizodların temel yeri ise farenkstir. OUAS hastalarındaki kollabe olmaya yatkın farenksteki daralma ve farenks kompliansındaki azalma hava akımını artırır. Akımın artmasıyla birlikte intraluminal basınçtaki azalma daralmayı daha da artırır. Oksijen düzeyi düşer, karbondioksit düzeyi artarak pH düşer. Obstrüksiyonun düzelmesi için solunum merkezi uyarılarak uyanıklık sağlanır ve solunum yeniden düzenlenir. Uyku yeniden başlayınca süreç tekrarlanır [11].

ÜSY obstrüksiyonu çok sayıda anatomik ve fizyolojik bozukluğun etkileşimi sonucu meydana gelmektedir. Obstrüksiyonun ÜSY gerçekleşmesinin ise santral kaynaklı nedenler dolayısıyla bir sonuç olarak meydana geldiği görüşü önem

kazanmaktadır [10, 12–14].

Üst hava yolu obstrüksiyonunda solunum merkezinin verdiği yanıtta azalmanın etkisi gösterilmiştir. Solunum merkezinden gelen yanıt yeterli olmayınca üst hava yollarındaki obstrüksiyon daha da artar ve döngü tekrarlanır. Apneler sonucu artan karbondioksit ile hiperventilasyon tetiklenir ve böylece PaCO₂ hızla düşer ve solunum dürtüsü azalır. Periferik kaslarla üst hava yolu açıklığını korunamaması ve ventilatuar merkezin efektif çalışmaması uyku apnelerinin temelini oluşturur [15].

2.2.5. OUAS Semptomları

Major Semptomlar

Tanıklı apne: Hastanın eşinin ya da yakınlarının tarif ettiği uykuda solunum durmasıdır.

GAUH (Gündüz aşırı uyku hali): Tekrarlayıcı apneler neticesinde dokulara yeterince oksijen ulaşamaz, yorgun uyanma ve gün içinde uyuklamaya neden olur.

Horlama: Şiddetli ve sürekli hale gelen horlamalar

Kardiyopulmoner Semptomlar

Atipik göğüs ağrısı: Kardiyak göğüs ağrısına benzemesine rağmen kardiyak orjinli olmayan ağrı tipi

Nokturnal aritmiler: Hipoksemi nedeniyle bradikardik ya da taşikardik seyreden geceleri meydana gelen ritim bozuklukları

Uykuda boğulma hissi

Diğer semptomlar

Gece terlemesi

Ağız kuruluğu

Gastro-özefageal reflü

Noktüri

Nokturnal Öksürük

İmpotans

Libido azalması

İşitme kaybı

2.2.6.Tanı ve Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısı koymak tedavi, hastalığın prognozu ve hastanın yaşam kalitesi açısından önem arz eder. Tanı koymada semptomların yanı sıra laboratuvar bulguları da gereklidir. PSG OUAS tanısı koymak için “altın standart“ tanı yöntemidir [16]. Tanıda kullanılan yöntemler şöyle sıralanmaktadır [17]:

1. Klinik Tanı: Anamnez (semptomlar, ilişkili hastalıklar ve risk faktörleri sorgulanır) + Fizik muayene
2. PSG
3. Radyolojik tanı: Manyetik rezonans (MR), Bilgisayarlı tomografi (BT)
4. Multiple sleep latency test (MSLT)
5. Endoskopik tanı: Nasofarengoskopi
6. Diğer: Kan gazı, solunum fonksiyon testleri, Elektrokardiyografi (EKG), kan tetkikleri

Klinik Tanı

Horlama; Uyku esnasında üst havayolundan geçen hava akımına bağlı yumuşak dokuların vibrasyonu sonucunda çıkan sestir. OUAS'lı hastalarda sıklıkla rastlanan bir semptomdur. OUAS'da horlama tekrarlayıcıdır (haftada en az 5 gece devam eden horlama). Yapılan bir çalışmada kadınların %28'sinde erkeklerin %42'sinde habitüel horlama görülmüştür [18].

Tanıklı apne; OUAS'lı hastaların çoğunlukla eşleri ya da yakınları uyku esnasında apnelerin farkına varan kişilerdir. Bu kişiler hastaların uyku esnasında gürültülü ve düzensiz şekilde horladıklarını, solunumlarının aniden kesildiğini ve solunum kesilse bile göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini söylerler [19]. Ardından şiddetli bir horlamayı takiben derin inspiriyum gelişir, göğüs ve karın hareketleri senkron hale gelir. Bir sonraki apneye kadar oronazal solunum devam eder. Apne aralıkları çoğunlukla 10-60 sn arasında olup, az bir bölümü 2 dakikaya kadar uzayabilir [19].

GAUH; Uyku esnasında gelişen bu tekrarlayıcı apneler hastanın uykusunu sık sık böler ve hasta dinlendirici olan derin uykuya dalamayıp uykunun çoğunluğunu yüzeysel uykuda geçirir. Hal böyleyken ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı ortaya çıkar. Aşırı uykululuk hali hastanın uyanık ve alert olması gereken zaman dilimindeki uykululuk halidir [11, 20]. GAUH ise hastanın günlük hayatını büyük ölçüde etkileyen artmış

morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilen ve toplumun yaklaşık %5'inde görülen kronik bir problemdir [21].

Epworth skalası gündüz aşırı uyku halini skorlamada en sık kullanılan yöntemdir. Hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında günlük aktivitelerini yaparken uykuya dalma olasılıkları sorulur. Verilen cevaplar neticesinde 10 puan ve üzeri GAUH olarak kabul edilir (Tablo 2) [22, 23].

Tablo 2. Epworth Uykuluk Ölçeği:

Televizyon izlerken
Otururken, okurken
Toplulukta hareketsiz otururken (cami, tiyatro, toplantı gibi)
Öğleden sonra istirahat için uzanmışken
1 saati geçmeyen araba yolculuklarda yolcu olarak seyahat ederken
Oturup sohbet ederken
Trafikte kırmızı ışık yanınca kısa süreli duraksamalarda
Öğle yemeğinden sonra sakin otururken
Hastalara uyuklama, iç geçmesi ya da hafif uykuya dalma olur mu soruları yöneltilir ve aşağıdaki seçeneklerden biriyle yanıtlanması istenir. 0=yok 1= hafif düzeyde var 2= orta düzeyde var 3= ileri düzeyde var

Fizik Muayene; OUAS tanısı koyduran kesin bir fizik muayene bulgusu olmasa da hastada mevcut anatomik risk faktörlerinin muayenesi ya da ilişkili hastalıkların bulguları yol göstericidir. Uykululuğu gösteren postural tonus kaybı, ptozis, donuk bakış ve esneme gözlenebilir [17].

Fizik muayene ile amaç uyku apne sendromuna neden olan fonksiyonel ya da anatomik patolojiyi ortaya çıkarmak ve düzeltilebilir sorunları tedavi etmektir. Özellikle üst hava yollarında deviye nazal septum, hipertrofik tonsil, gevşek yumuşak damak, kalınlaşmış lateral farenks bantları, büyük dil, düşük palatal ark ve artmış orofarenks dokusuna rastlanabilir. İlişkili olduğu hastalıklardan ise sağ kalp yetmezliği, aritmi, siyanoz ya da hipertansiyon görülebilir [24, 25].

Radyoloji; OUAS tanısı almış hastalara uygulanacak cerrahide MR ve BT'den

yararlanılır.

Nazofarengolarenoskopi; Endoskopik olarak OUAS hastalarının nasal yapılardan glottise kadar olan yumuşak dokuları değerlendirmeye yarar. Dinamik olarak hava yolu kompliyansını belirlemeye yardımcıdır. Ayrıca hava yolunun daraldığı seviyeyi ve daralma derecesini de gösterir. Septum deviasyonu, genişlemiş adenoidler ve nasal polip gibi anormallikler de tespit edilebilir [26].

PSG: OUAS tanısı koymada altın standart olarak geçer. Uyku apnesinden şüphelendiğimiz hastalara yerleştirilen elektrot ve sensörler hastaların uyku esnasında fizyolojik, respiratuar, nörofizyolojik, fiziksel ve kardiyovasküler parametrelerini tüm gece boyunca sürekli ve eş zamanlı olarak kaydeder [27]. Hem uyku kalitesini belirlemek hem de diğer uyku bozukluklarının tanısını koymada yol göstericidir.

PSG testi için hastaya uyumadan önce belli bölgelere elektrod ve sensörler yerleştirilir. PSG yapılacak odanın ses yalıtımı tam olmalı, video görüntü ve kayıt sistemi bulunmalıdır. Oda 15 m²'den büyük ve karanlık olmalıdır. Supin pozisyonda uyumak apne ataklarını ve desatürasyonu artırabilir bunun için hastanın uyku pozisyonu da PSG esnasında önemlidir. PSG'de kaydedilen bazı parametreler:

Elektrookulografi (EOG); Orbita lateral kenarlara yerleştirilen sensörler ile göz hareketleri kaydedilir.

Elektroensefalografi (EEG); Saçlı deriye yerleştirilen elektrodlar ile beyin dalgalarının elektriksel aktivitelerinin izlenmesini sağlar

Elektromyografi (EMG-submental); Ağız tabanı kaslarına yerleştirilen elektrodlar ile kasların elektriksel aktivitesi kaydedilir.

Parsiyel oksijen basıncı; Parmağa takılan prob ile kandaki oksijen saturasyonunu ölçer.

Oro-nazal hava akımı; Yerleştirilen sensörler hava akımını ölçer.

Torako-abdominal hareketler; Göğüs ve karındaki elastik bant sensörleri nefes alma sırasında harcanan eforu belirler

EKG; Kalp ritim kaydı için yerleştirilen göğüs elektrodlarıyla kaydedilir.

EMG-tibial; Uykuda bacak hareketlerinin kaydı için belirli bölgelere yerleştirilen sensörlerle kaydedilir.

Trakeal mikrofon; Uyku esnasında horlama seslerinin kayıt altına alınması yardımcıdır [28, 29].

PSG kayıtlarının incelerken solunuma ait parametreleri ve diğer parametreleri birlikte değerlendirmek gerekir. Bunlardan ilki apne olup, burun ve ağızdan hava akımının 10 sn süreyle durmasıdır. Apne kendi arasında 3 gruba ayrılır. Bunlar: obstrüktif, santral ve mikst tiptir.

Obstrüktif (Tıkayıcı) Uyku Apnesi: Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine karşın yumuşak dokuların gevşemesi ve nefes alma sırasında oluşan negatif basınç dolayısıyla solunum yolunun tıkanmasıyla meydana gelir. Oronazal hava akımının olmamasıdır. Hastalar çoğunlukla durumdan haberdar değildir.

Santral Apne: Uyku esnasında beyinde yer alan solunum merkezi bozuklukları ve solunum kaslarına gerekli iletinin sağlanamamasına bağlı hava akımının durmasıdır. Hastalar daha sık uyandıkları için durumun farkına daha kolay varır.

Mikst Apne: Başlangıçta santral tipte olan apnenin, solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir.

Hipopne: En az on saniye süreyle arousal gelişimi ya da oksijen saturasyonunda %3'lük düşme ile birlikte hava akımında en az %50 oranında azalma olmasıdır.

Arousal: Uyku esnasında aniden uyanıklık haline geçme ya da daha hafif uyku evresine geçmedir. Apne ve hipopneyi sonlandırır. EEG'de 3-15 sn arasında alfa ve teta aktivitesine geçişler vardır.

RERA: Apne ya da hipopne kriterlerine uymayan en az 10 sn süren, artan solunum çabasına rağmen hava akımının kısıtlanmasıyla gelişen solunum paterninin arousal ile sonlanmasıdır.

Solunumsal Arousal İndeks (ARI): Apne, hipopne ya da RERA'ların neden olduğu arousalların saat başına düşen miktarıdır.

Solunumsal Sıkıntı İndeksi (RDI): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA'ların toplamıdır. Uyku incelemesi yapılamayan portabl monitörlerde RDI ve AHI eş anlamda kullanılır [28, 29].

Tablo 3.OUAS İle İlgili Polisomnografi Bulguları

1- Sayısı artmış oksijen desatürasyonu epizodları görülür.
2- NREM evre 1 ve 2 olarak adlandırılan yüzeysel uykuda artma ve derin uyku denilen NREM evre 3 ve REM döneminde azalma ile uyku kalitesinde düşme.
3- Apne boyunca devam eden tipik paradoksal karın ve göğüs hareketleri izlenir.
4- Kardiyolojik olarak apne esnasında bradikardi, apne sonrası dönemde ise taşikardi ve aritmiler görülebilir.
5- Trakeal mikrofona kaydedilen sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen gürültülü düzensiz horlamalar
6- Sık tekrarlayıcı apneler (çoğunlukla obstruktif tipte), hipopne ve uyanmalar
7- Supin pozisyonda ve REM uykusunda apnelerin süresi ve sıklığında artış, oksijen desatürasyonunun süresi ve derecesinde artış gözlenmektedir.

2.2.7. Sınıflandırılması

OUAS tanısı horlama, tanıklı apne ya da GAUH gibi klinik semptomları olan ve AHI >5 olup solunumsal çabanın da eşlik ettiği hastalarda ya da klinik semptomları olmadan AHI >15 olup solunumsal çabanın eşlik ettiği hastalarda ya da patolojinin başka bir uyku bozukluğu, nörolojik veya medikal bozukluk, madde ya da ilaç kullanımı ile açıklanamayan hastalara konur [30].

2.2.8. Sonuçları

Tedavisinin aksatıldığı ya da yapılmadığı zaman geniş spektrumlu vasküler ve sistemik hastalıkları beraberinde getiren sosyoekonomik sonuçları olup toplum sağlığı açısından da önem arz eden bir hastalıktır. Kardiyovasküler olarak en sık hipertansiyon

görülür. Bunun dışında sol kalp yetmezliği, aritmi, serebrovasküler hastalık, koroner arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği ile karşımıza çıkabilir. Pulmoner olarak bronşial hiperreaktivite, Overlap sendromu, astım ve KOAH ataklarının tetikleyicisi olabilen ve progresyonunu kötüleştiren bir etmendir. Metabolik ve endokrinolojik olarak uykunun yavaş dalga döneminde salgılanan büyüme hormonu OUAS'lı hastalarda derin uyku döneminde kayıp olduğu için yeterince salgılanamaz ve lipoliz bozulur [3, 31]. Beraberinde obezite, insülin direnci, diabetes mellitus, metabolik sendrom karşımıza gelebilir. Hipotalamo-hipofizer testiküler aksın bozulmasıyla libido azalması, empotans görülebilir. Nöropsikiyatrik olarak depresyon, anksiyete, ajitasyon ve bilişsel bozukluklara sebep olabilir. Üst solunum yolu obstrüksiyonu sonucunda artan reflü ve dispeptik şikayetler oluşabilir. Tekrarlayıcı apne atakları sonucunda hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki değişimler sonucunda sağ atrial duvarda gerilmeye sekonder atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar ve renin-anjiotensin-aldosteron sistemi baskılanır, beraberinde diğer nefrolojik sorunları getirir. Uykuda ani ölüm nedenlerinden biri kardiyak aritmi, iskemik kalp hastalıkları ve akut miyokard infarktüsüyle ilişkili olabilen OUAS'tır. Sosyoekonomik olarak trafik ve iş kazaları, evlilik sorunları, ekonomik kayıplar, yaşam kalitesinde azalma ve iş kayıpları gelmektedir [3, 31]. Gürültü şiddeti 65 dB bulan horlamalarda işitme kaybı görülebilir.

OUAS ve sistemik inflamasyon ilişkisi incelendiğinde ise önemli bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilen plazma CRP düzeylerinin uyku apne sendromu olan hastalarda kontrol grubuna göre arttığı gösterilmiştir. İnflamatuvar süreçlerin ise kardiyovasküler ve serebrovasküler morbiditeye katkısı söz konusudur [32].

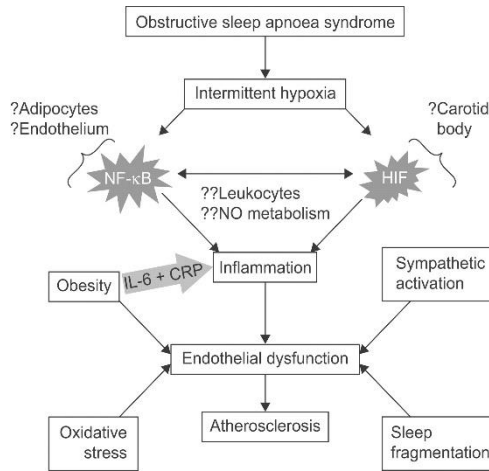
Topuz ve arkadaşların 194 hasta arasında yaptığı çalışma ise OUAS ile sistemik inflamasyon indeksinin korele olduğunu göstermiştir [33].

Yapılan başka bir çalışma ise OUAS hastalarında plazmadan çalışılan diferansiye embriyo kondrosit 1'in (Dec1) beyin ve kas aril hidrokarbon reseptörü nükleer translokator benzeri protein 1 (Bmal1) ve yukarı regüle edildiğini, Periyot 1'in (Per1) ise azaldığını ortaya koymuştur. Bu değişimler AHI düzeyleri ve obezite, hipertansiyon, hiperglisemi, hiperlipidemi gibi sistemik hastalıklarla korele idi. Özellikle, Dec1 ekspresyonu gelişen insülin direnci ile sıkı bağlantılıydı ve bu sonuç

OUAS hastalarında gelişen metabolik sendromu öngörür. Dec1 ifadesinin OUAS'da sirkadiyen ritmin bozulması ile birlikte hem inflamatuvar biyobelirteç (IL-6) seviyeleri hem de oksidatif göstergeler ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır [34].

Zhou ve ark yapmış olduğu çalışmada ise çalışmaya katılan 151 KOAH hastasının %19.2'sinde OUAS mevcuttu. Bu hastalara bakılan metabolik parametreler, antropometrik ölçümler ve inflamatuvar biyobelirteçler: TNF- α , IL-6, adinopektin, ve leptin olarak kaydedildi. Overlap sendromu olarak adlandırılan KOAH+OUAS olan gruptaki hastaların bel ve boyun çevreleri sadece KOAH tanılı gruba göre anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca bu iki grup arasında inflamatuvar biyobelirteçlerde, glukoz ve lipid düzeylerinde ve kan basıncında önemli farklılıklar bulundu. Overlap sendromu olan grupta metabolik sendrom prevalansı da yüksekti. Overlap sendromu tanılı hastalar daha yüksek sistemik inflamatuvar seviyelerine ve daha yüksek kardiyometabolik riske sahipti [34].

OUAS vasküler endotel disfonksiyonu, sempatik uyarım ve metabolik disregülasyon ile kardiyovasküler hastalıklara neden olur Bunun yanı sıra hastalığın patogenezinde yer alan aralıklı hipoksi nedeniyle artan oksidatif stres ve sistemik inflamasyon da kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artırır [35].



ŞEKİL.1: İnflamasyonun olası yolları [36]

OUAS'ı incelerken dikkate değer bir diğer nokta sürekli ve aralıklı hipoksinin doku üzerindeki adaptif mekanizmalarının birbirinden farklı olmasıdır. Çünkü uzun süreli hipoksi oksijenizasyon ve doku perfüzyonun arttırmayı amaçlayan mekanizmaları devreye sokarken, aralıklı hipoksi maruziyeti inflamatuvar süreci

tetikler [37].

Garvey ve ark OUAS'ta tekrarlayan aralıklı hipoksi döngülerinin özellikle NF- κ B ve HIF-1 üzerinden inflamatuvar yolları aktive ederek kardiyovasküler risk gelişiminde rol aldığını bildirmiştir (Şekil 1.) [36].

2.2.9. Tedavi

OUAS tedavi süreci tartışmalı olsa da alternatifler arasında ağız içi aygıt, alkol ve sedatiflerden uzaklaşma, kilo verme, cerrahi tedaviler ve nazal CPAP (continuous positive airway pressure) bulunmaktadır [38, 39].

Tedavi üç grupta incelenir. (1) Yaşam tarzı değişiklikleri ve davranış düzenlenmesi, (2) Tıbbi tedavi, (3) Cerrahi tedavi.

Yaşam tarzı değişikliklerinde obez ya da kilolu hastanın zayıflaması, sigara ve alkolün bırakılması, sedatif etkisi olan ilaç ya da maddelerden uzak durulması, uyku pozisyon önerileri yer alır.

Tıbbi tedavi olarak bugüne dek kabul görmüş kesin bir farmakolojik ajan henüz yoktur. Pozitif havayolu basıncı (PAP) tıbbi tedavinin altın standardı olarak geçer. CPAP ise gece boyu pozitif basınçlı hava veren maskesi ile havayolunun açıklığını korur. CPAP kullanımı AHI değeri 5'in üzerinde olan tüm hastalara önerilir [23]. CPAP kullanan hastaların tüm semptomlarında kısa süre içinde dramatik iyileşmeler bildirilmiştir [24].

2.3. Hipoksi İndüklenebilir Faktör-1 (HIF-1)

Hipoksik koşullarda hücre ve dokularda anjiogenezis, hücre proliferasyonu, glukoz metabolizması ve demir metabolizmasında görevli birçok genin transkripsiyonel indüksiyonunda görevlidir. HIF-1, yapısal olarak eksprese edilmiş bir HIF-1beta alt ünitesinden ve bir HIF-1 α (HIF-2 α + HIF-3 α) alt ünitesinden oluşur. Hidroksilasyon, asetilasyon, fosforilasyon ve ubiquitin-proteozomal yıkımla aktivasyon ve stabilitesi belirlenir. HIF-1 normoksida baskılanırken hipoksida HIF-1 aktif ve karardır, hedef genlere bağlanabilme ve bunların ekspresyonunu indükleyebilme yeteneğine sahiptir. Hipoksik koşullarda HIF-1 α alt birimi stabil hale gelir ve cAMP yolağı ile p300 koaktivatörleri ile etkileşime girer ve hedef genlerin ekspresyonun sağlar [40, 41].

OUAS'da görülen aralıklı hipoksi HIF- α 'yı artırır bununla birlikte HIF-2 α protein seviyelerini ise azaltır. HIF-1'e bağlı aktive olan pro-oksidan enzim genleri (ROS) reaktif oksijen türlerini artırır. Bu duruma HIF-2 tarafından antioksidan genlerin transkripsiyonunun azalması da destek olur [40, 41].

HIF-1 hipoksiye maruz kalan normal dokuların onarımında kritik rol oynar. Vasküler perfüzyonun bozulması ile birlikte meydana gelen hipoksiye karşı dokunun bu duruma uyum sağlamasına, onarım sürecini başlatmasına ve reoksijenize olmasını sağlayan birçok genin ekspresyonunu indükler. Düşük oksijen seviyelerine karşı ana hücrel yanıt HIF-1 α 'dır [40, 41]. Oksidatif stres, OUAS hastalarında endotelial bozukluğun birincil nedenlerindedir ve gelişen hipoksi endoteli daha çok hasara uğrattır [42]. Hipoksi, reaktif oksijen türlerinin üretimini başlatır ve böylece hipoksi seviyesinin iyi bir göstergesi olan enflamasyonu ise indükler [43].

OUAS patogenezi tam olarak keşfedilememiş çok genli ve çok faktörlü bir hastalıktır. OUAS'ta meydana gelen aralıklı hipoksinin doku üzerindeki patolojik ve fizyolojik etkilerinde HIF-1 α yolağındaki aktivasyon desteklenmiştir. HIF-1 α 'nın serum seviyeleri, hastalığın ciddiyeti ile artmıştır; seviyeler kontrol grubunda en düşük ve şiddetli OUAS grubunda ise en yüksekti [43].

Hipoksik koşullarda, HIF-1 α birikmeye başlar, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve eritropoetin (EPO) gibi çok sayıda genin aktivasyonunu sağlar [44]. HIF-1 α 'nın, deneysel veya klinik olarak glom, prematür retinopatisi, proliferatif diyabetik retinopati gibi çeşitli oksijen bağımlı gelişebilen retina hastalıklarına yol açtığı bildirilmiştir [44].

Hipoksik koşullarda HIF-1 EPO genindeki hipoksi yanıt elemanına bağlanarak bu geni aktifler ve eritrosit üretimini artırarak kanın oksijen taşıma kapasitesini yükseltir [45]. HIF-1 VEGF transkripsiyonuyla hipoksik bölgelere endotel hücrelerinin göçünü düzenler ve anjiogenezisi teşvik eder.[46] Özellikle şiddetli gece hipoksemisi olan OUAS hastalarında serum EPO ve VEGF düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir [32, 47].

HIF-1 geninin promotör bölgesinin proksimalinde aktif hale gelen NF- κ B için bir bağlanma bölgesi bulunur ve NF- κ B, HIF-1 gen ekspresyonunun bazal düzeylerini ayarlar [48]. Hipoksi, NF- κ B'ye bağlı bir yolak ile HIF-1 transkripsiyonunu artırarak regüle eder. Bunun tersine HIF-1 de NF- κ B yolunu da etkileyebilir. Hipoksik

koşullarda NF-κB transkripsiyonu için ortamda HIF-1'in olması gerektiğini ve HIF-1'in nötrofil sağ kalımını düzenlemek için de NF-κB yolağını kullandığını göstermiştir [49]. HIF-1'in aşırı ekspresyonu da NF-κB'nin aktivitesini artırarak güçlü bir inflamatuvar yanıt meydana getirir [50]. Özetle NF-κb ve HIF-1 arasındaki çapraz etkileşim OUAS hastalarında aralıklı hipoksiye karşı gelişen inflamatuvar yanıtı destekler [49, 50].

Artan apoptotik endotel hücreleri komşu endotel hücrelerinden NF-κB'yi aktive ederek IL-1'i de serbest bırakır, böylece TNF-α ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretimi artar. OUAS hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılınca hasta grubun dolaşımdaki apoptotik endotel sayısı anlamlı yüksek bulunmuştur. Nazal CPAP tedavisinin ise apoptotik endotel sayısını azalttığı bildirilmiştir [51].

HIF-1, karotis cisimleri ile aralıklı hipoksiyi algılamada ve karotis cisim aracılı kardiyovasküler tepkilerde önemli bir rol oynarken, NF-κB OUAS'ta endotel hücrelerinin inflamatuvar sinyallerinden sorumlu görünmektedir [36].

2.4. Tümör Nekroz Faktörü Alfa (TNF-α)

TNF-α, farklı hücre tipleri üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri olan bir sitokindir. İnflamatuvar yanıtların temel düzenleyicilerinden biri olarak tanımlanmıştır [52]. TNF-α, T-lenfositler, natural killer hücreleri ve aktive makrofajlar tarafından üretilen 157 aminoasitten oluşan bir proteindir. Fonksiyonel olarak inflamatuvar yolakta sitokin ve kemokinleri tetikleyen bir ajandır.

TNF-α oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve reseptör aracılı kaspaz aktivasyonu ile primer olarak retinal gangliyon hücrelerinde apoptozu indüklediği bilinen proinflamatuvar bir sitokindir [53, 54].

OUAS'ın inflamasyonu düzenlemedeki en güçlü ajanı tümör nekroz faktörü TNF-α'dır. TNF-α seviyelerinin OUAS hastalarında hem monositler hem de T-lenfositleri kökenli olarak artabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilse de endotel ve yağ dokusunun da TNF-α salgılayabileceği unutulmamalıdır [55].

Literatürde hayvan modeli ve hücre kültürlerinde aralıklı hipoksi maruziyeti ile OUAS hastalarında NF-κB aktivitesinde ve aktive ettiği diğer moleküllerde özellikle TNF-α'da meydana gelen artışı gösteren çalışmalar mevcut [55].

Vgontzas ve ark. yapmış olduğu çalışmada OUAS grubunda kullanılan TNF-α

antagonisti etanersept'in gündüz uykululuğunu anlamlı bir şekilde azalttığını göstermişlerdir [56].

TNF- α hücre içi sinyal iletiminde rol oynayan en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biridir. İnflamasyon bölgesinde vazodilatasyonu, ödem oluşumunu adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve oksidatif stresi artırır [57]. Murdaca ve ark. yapmış olduğu derleme ise kullanılan TNF- α inhibitörlerinin TNF- α , CRP (C-Reactive Protein), IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerini azaltarak ve endotelial NO sentazın doku ekspresyonunu arttırarak endotel hasarının azaltılabileceğini öne sürmüşlerdir [58].

Literatürde hayvan modeli ve hücre kültürlerinde aralıklı hipoksi maruziyeti ile OUAS hastalarında NF- κ B aktivitesinde ve aktive ettiği diğer moleküllerde özellikle TNF- α 'da meydana gelen artışı gösteren çalışmalar mevcut [55].

2.5. Koroid Tabakası

Koroid retina tabakasının altında bulunan anatomik ve fizyolojik olarak görevleri olan vaskülarize bir dokudur [59]. Retina tabakasına besin ve oksijen temin eder, göz içi basıncını dengelemede, oküler ısı regülasyonu ve ışık absorpsiyonunda görev alır [60, 61]. Aynı zamanda hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda refraksiyonda görevli olduğu ve refraktif kusurların ortaya çıkmasında etkili olabileceği bulunmuştur [62–64].

OCT'nin ortaya çıkışı koroidin non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Yapılan çalışmalar insan gözündeki subfoveal koroid kalınlıklarının ortalama 192 μ m ve 354 μ m arasında olduğunu göstermiştir [65, 66]. Aksiyel uzunluğun, miyopi derecesinin ve yaş ilerlemesinin koroid kalınlığını azalttığı gösterilmiştir. İnferior ve nazal kadranlardaki koroid kalınlığının ise subfoveal bölgeden daha ince olduğu bulunmuştur. Bunu siliyer arter ve sinirlerin bu kadrandan globa girişi ile posterior skleral foramenin anatomik pozisyonu açıklar [67–69].

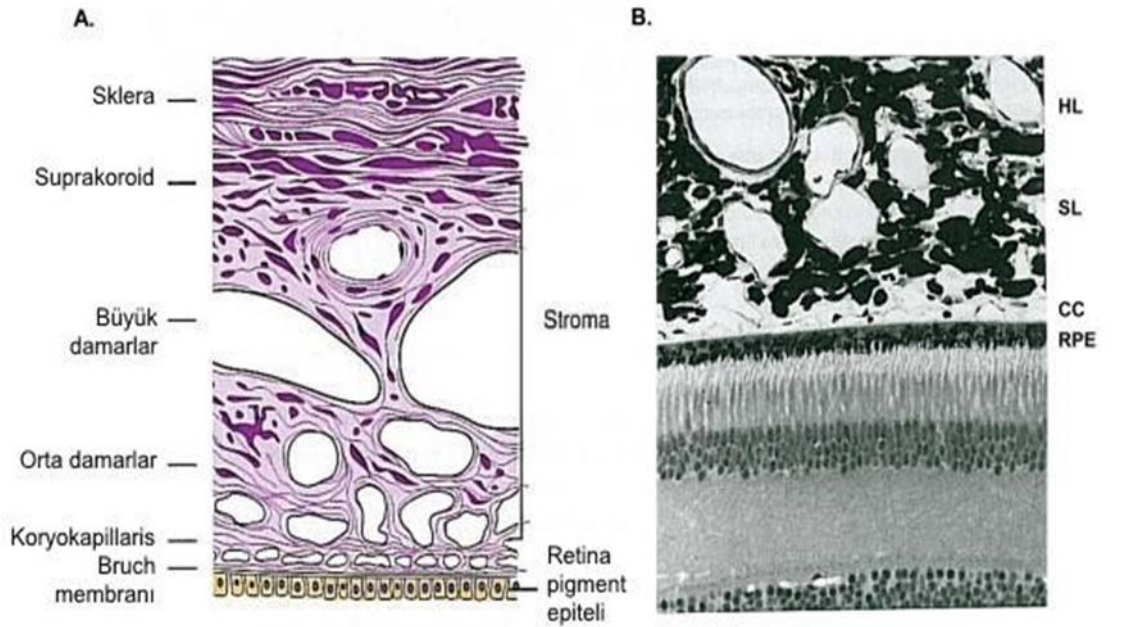
Konum itibariyle retina ve sklera katmanları arasında bulunan koroid tabaka birçok hastalığa neden olabilmekte ya da pek çok hastalıktan kolay etkilenebilmektedir. Polipoidal koroidal vaskülopati, anjioid streaks, miyopi ilişkili koroidal neovaskülarizasyonlar ve multifokal koroidit, koroid kökenli hastalıklardan bazılarıdır. Vaskülarize bir doku olduğu için enfektif hastalıkların ve yüksek kan

akımlı tümörlerin metastatik ya da embolik yayılımına neden olur [70].

2.5.1. Koroidin histoloji ve embriyolojisi

Koroid tabakası embriyolojik dönemin ilk ayında mezenşimal dokudan gelişir. Melanosit öncü hücreleri nöral krestten buraya göç ederek 7-8. aylarda pigmentli melanositlere farklılaşırlar. Koroid, önde ora serratadan başlayarak arkada optik sinire uzanım gösteren pigmentli ve vaskülarize bir dokudur [60]. Koroid tabakası RPE (Retina Pigment Epitel) tabakası ile yakın temas halinde olmasına rağmen köken aldığı dokular birbirinden farklıdır. Retina ve RPE tabakası nöral ektodermden köken alır. Koroid tabakası melanositler, fibroblastlar, vasküler yapılar, immunkompetan bileşenler ve destek bağ dokusundan meydana gelir. Vücudun en çok damarlanan yapısı olup temel görevi retinanın dış katmanlarına oksijen ve besin maddesi temin etmektir. Histolojik olarak retinadan skleraya doğru 4 yapıdan oluşur (Şekil 2): [59]

- 1) Bruch membranı
- 2) Koryokapillaris
- 3) Orta vasküler tabaka (Sattler tabakası)
- 4) Dıştaki geniş vasküler tabaka (Haller tabakası)



ŞEKİL 2. Koroid histolojisi A) Koroid katmanlarının şeması. B) Koroidin histolojik kesiti [59]

Bruch membranı; RPE ile koryokapillarisin bazal membranının birleşmesiyle oluşan PAS-pozitif bir tabakasıdır. Gerçek bir membran yapısı olmayıp optik sinirden ora serrataya kadar uzanır.

Koryokapillaris; bruch membranına bitişik ince bir tabaka olup yoğun anastomozlu kapiller bir ağa sahiptir. Kalınlığı foveada yaklaşık 10 µm olup periferde yaklaşık 7 µm'ye kadar incelmektedir. Kapillerler Sattler tabakasındaki arteriollerden köken alır ve bu da onlara altıgen (lobüler) görünüm kazandırır. Fundus Flöresein anjiografinin çok erken fazlarında koryokapillarisin lobüler yapısı mozaik-yama görünümündedir [71]. Koryokapillarisin damar cidarı ince olup retinaya bakan yüzünde geçirgenlik için multipl fenestrasyonlar içerir

Koryokapillarisin yoğunluğu makuladan periferde gidildikçe azalır. Fundus muayenesinde koroiddeki pigmente melanositlerin sayısına bağlı olarak pigmentasyon derecesi değişir. Açık renkli gözlerde pigmentasyon daha azdır.

2.5.2 Koroidal Dolaşım

İnternal karotis arterin ilk dalı olan oftalmik arter posterior silier arter ve santral retinal arter olarak dallanır. Kısa posterior silier arterler çok sayıda olup makula ve optik sinir etrafına konumlanır. Uzun posterior silier arterler üveyayı beslerler. Koryokapillaris besleyen arterioller ise kısa posterior siliyer arterden gelir [59, 70].

Koryokapillarisin drenajı ise temelde vorteks ven sistemi ile olur, minör drenaj ise anterior siliyer ven yardımı ile silier cisimden olur. Vorteks venlerinin sayısı ise 3 ile 8 arasında değişmektedir. Vorteks venleri superior ve inferior orbita venlerine, burdan kavernoöz sinüse ve pterygoid pleksusa drene olur [59, 70].

2.5.3 Koroid innervasyonu

Koroidin damar cidarındaki düz kaslar iskelet sistemi ve kalpte bulunan damar yapısına benzer. Perivasküler alanda sempatik ve parasempatik pleksuslar aracılığıyla otonom sinir sistemi ile innerve olur. Koroidde yer alan intrinsik koroidal nöronların ise kan akımı regülasyonunda görev aldığı düşünülmektedir. Güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit salgılamaktadır. İntrinsik koroidal nöronların bu yönüyle koroidal kalınlığı değiştirdiği düşünülmektedir [59].

2.5.4. Koroid Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

Koroidin temel görevi retinanın dış katmanlarına besin ve oksijen sağlamaktır. Retinanın ana perfüzyon kaynağı yüksek kan akımına sahip koroiddir. Retinadaki kapillerler koryokapillarisin aksine fenestrasyon içermez dolayısıyla aminoasit ve glukoz gibi düşük molekül ağırlıklı maddeler için bile geçirgen değildir. Madde geçişini sağlayan özel transport sistemleri bulunur. Koryokapillaris'te bulunan fenestrasyonlar myoglobulin, oksijen ve albümin gibi moleküller için yüksek afiniteye sahiptir. [59, 72].

Koroidin diğer görevleri termoregülasyon ve ışık absorpsiyonu olarak düşünülmektedir. Retinal ısının düzeylerini stabil tutmada ve parlak ışığa karşı retinayı korumada işlevsel olduğu öne sürülür [59, 72].

Bruch membranından proteinler, iyonlar, besin ve su çift taraflı olarak geçer. Yaşlanma ile birlikte iç kollajen tabakanın rejenerasyonu ve bruch membranındaki kalınlaşma su geçirgenliğini azaltır. Bu değişiklik RPE atıklarının yeteri kadar atılamamasına ve RPE'ye taşınan oksijen ve hormon miktarında azalmaya sebep olur. Zamanla RPE ve retinada atrofi gelişir. Yaşa bağlı makula dejenerasyonunda (YBMD) da benzer süreç işler. Ayrıca kapiller lümende daralma ve koryokapillaris meydana gelen incelmede koroidal kan akımını azaltarak retina pigment epitel hücrelerinde biriken debrisin yeterince temizlenememesine sebep olur. Bu birikim bruch membranında YBMD ile ilgili patolojik değişikliklerle sonuçlanır. Atrofik tip YBMD de submaküler koryokapillaris dejenerasyonu izlenir. Ama bunun bir sonuç mu ya da bir neden mi olduğu kısmı tartışmalıdır. Eksudatif tip YBMD'de ise koroidal neovaskülarizasyon vardır. Bu tipte başlangıçta koroidal dejenerasyon oluşur. Dejenerasyon sonucu gelişen iskeminin neovaskülarizasyona sebep olduğu düşünülmektedir [59, 72].

2.5.5. Koroid, Emetropizasyon ve Refraktif Durum

Refraktif değişikliklerin koroid kalınlığından etkilendiği gösterilmiştir. Hiperopik defokusta görüntü retinanın arkasına düştüğünde koroid, kalınlığını azaltabilir, myopik defokusta ise görüntü retinanın önüne düştüğünde koroid, kalınlığını arttırabilir [62]. Bu koroidal değişiklikler lokalize olup sadece uyarılan

retina bölümünde görülür [73].

Refraksiyon gücü ile koroidal kalınlığın korele olduğu bildirilmiştir. Koroid vasküler olarak santral sinir sistemince kontrol edilse de koroidal kalınlığın retina tarafından regüle edildiği düşünülmüştür. Koroid genişleme kapasitesi kadar emetropizasyon sağlar [74].

Koroid kalınlığının değişiminde temelde 4 hipotez üzerinde durulmuştur;

- 1) RPE'yi geçerek retinadan gelen sıvı
- 2) Aköz humorun koroide drenajı
- 3) Koryokapillaris fenestrasyonlarının genişliği ve sayısındaki artış
- 4) Aktif proteoglikan sentezi ile koroid içine osmotik basıçla gelen sıvı

Bunların dışında non-vasküler düz kaslardaki tonus değişimleri koroid kalınlığını etkiler [75].

Koroidin, retina ve RPE'den aldığı sinyaller doğrultusunda skleral büyümeyi uyaracak ya da inhibe edecek faktörleri salgılayarak oküler elongasyonda görevli olabileceği ileri sürülmüştür. Bunun dışında skleraya ulaşan sinyallere kalın koroid tabakası bir bariyer görevi görerek de etki eder [59]. Glob büyüklüğünde temelde diğer tabakalara göre daha rijid yapıdaki sklera etkendir. Skleranın re-modeling ve biyosentezinden etkilenir. Göz içi basıncının meydana getirdiği hidrostatik basınç ve diğer tabakaların kalınlığı da glob büyüklüğüne etki eder [59]. İndüklenmiş myopik gözlerde yapılan çalışmalarda skleradaki proteoglikanların miktarında, glikozilasyon ve sülfatasyon oranlarında ve sülfatlanmış glukozaminoglikan miktarlarında anlamlı olarak düşme görülmüştür. Bu süreçlerin aksiyel uzunlukta artış ile birlikte oküler elongasyonda, skleral incelmede ve hatta posterior stafilom gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür [75].

2.5.6. Koroidin Görüntülenmesi

2.5.6.1. İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)

İndosiyanın yeşili 775 Dalton molekül ağırlığında suda çözünen bir boya olup ilk kez 1970 senesinde Kogure ve ark. Tarafından maymunlar üzerinde kullanılmıştır [76]. İndosiyanın yeşili için absorpsiyon piki 790 nm ve 805 nm arasındadır, yüksek dalga boyunda floresans verir. İntravenöz uygulanmasını takiben %98 oranında büyük moleküller olan proteinlere bağlandığından koryokapillaris fenestrasyonlarından

geçışı sınırlıdır. Anjiografinin erken fazında koroid damarlarını ayrıntılı gösterir fakat koroidal katmanları ayırt etmek zordur. Bu özellikleriyle eksuda, hemoraji ya da pigment epitel dekolmanlarının altındaki koroidal dolaşımı detaylı gösterir [68].

2.5.6.2. Optik Koherens Tomografi (OCT)

OCT ilk kez 1991 senesinde Huang ve ark. tarafından geliştirilmiştir [77]. OCT dokulardan yansıyan ışığın koherensini ölçen ve yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüler alan bir görüntüleme yöntemidir. Tekrarlanabilir ve non-invaziv olması avantajlarından. Kesitsel görüntünün yanısıra ön segment görüntülemesi, retina sinir lifi kalınlığı ve optik sinir değerlendirilmesini de sağladığı için kullanım alanı geniştir [78, 79].

OCT dokuları görüntülerken derinlik boyutunu da alarak mikroskopa benzer kesitsel görüntüler sunar. Bu yüzden non-invaziv doku biyopsisi olarak da tanımlanır [80]. Dokulardan yansıyan ışığın gecikme süreleri birbirinden farklıdır. Aksiyel A-mod tarama yansıyan ışığın amplitüdlerinin gecikme zamanına göre dağılımını gösterir. Yapılan taramalar birleştirilerek gri ya da renkli skalalar ile gösterilir [80]. İlk geliştirilen TD-OCT (time-domain) istemlerinde dokuda 8-10 μ aksiyel çözünürlüğe ulaşarak saniyede 400 A-tarama yapabiliyor idi. 2006 yılında geliştirilen SD-OCT (spektral-domain) sistemleri ise dokuda 5-7 μ aksiyel çözünürlüğe ulaşır saniyede 20000-52000 A-tarama yapabilir hale geldi. Tarama hızı artınca artefaktların azaltılmasına ve aksiyel görüntü rezolüsyonunun artmasına olanak sağladı [78], [81].

SD-OCT sistemlerinde standart görüntüleme ile koroid izlenir ancak koroid kalınlık ölçümü, koroid sklera sınırının tespiti ya da koroidin detaylı görüntülemesi yapılamaz. 800 nm dalga boyundaki ışığı kullanan SD-OCT teknolojisinde bu ışık RPE ve fotoreseptör tabakada saçıldığı için koroidi ayrıntılı göstermez [82].

En son kullanıma giren SS-OCT (Swept Source) teknolojisi ise 1050 nm dalga boyunda geniş bir spektrumu tarayan ayarlanabilir tek bir lazer ışığı kullanır. Bu dalga boyu ise SD-OCT de kullanılan ışıktan çok daha iyi bir doku penetrasyonuna imkan sağlar. Derin dokularda görülen sinyal kaybı minimaldir. 100.000 A-tarama/sn tarama hızı ile 12x12 mmlik geniş bir alanda yüksek kalitede çekim yapabilir. Optik diskin sınırları belirlendikten sonra cihaz optik diski sayısal olarak tanımlayıcı stereometrik parametreleri bilgisayar sistemiyle birlikte hesaplar. OCT cihazı ile herhangi bir retina

bölgesindeki toplam kalınlığı ya da sinir lifi tabakasının kalınlığını hassas bir şekilde ölçmek ve koroidle ilgili detaylı bilgi sahibi olmak mümkündür.

Sağlıklı bir popülasyonda SS-OCT kullanılarak, koroid kalınlığının yaşamın ilk dekadında ortalama $286 \pm 43,5$ μm olduğu, yedinci dekadında ise $229,7 \pm 66,1$ μm 'ye düştüğü gösterilmiştir [83].

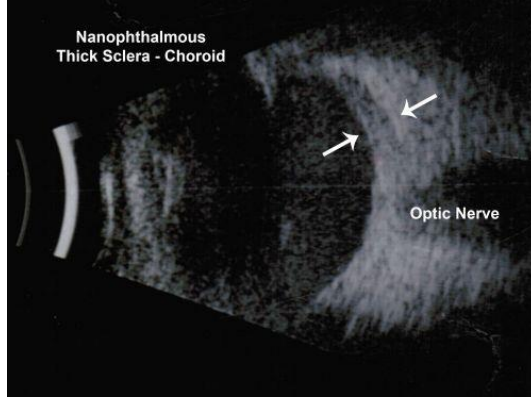
Koroidal kalınlığın subfoveal bölgede en kalın olduğu bildirilmiş olup bu kalınlık perifer retinaya doğru azalmaktadır. Kadranlar arasında ise temporal kadran, nazal kadrandan, superior kadran ise inferior kadrandan daha kalın ölçülmüştür Temporal nazalden daha kalındır, koroidal dolaşım nedeniyle ise peripapiller koroid en ince yer olarak hesaplanmıştır [84].

Bazı çalışmalar ise optik sinir başının temel olarak peripapiller koroid tarafından beslendiğini göstermiştir [85]. Bu nedenle glokomatöz optik nöropati ile peripapiller koroid dolaşımı arasındaki ilişki büyük önem taşır. Glokomun geç dejeneratif bir değişikliği olarak ortaya çıkan peripapiller koroid atrofisinin kronik dolaşım yetersizliği nedeni ile oluştuğu öne sürülmüştür [86]. Glokom tanısı almış gözlerin fundus floreseın anjiografisinin %60'ında peripapiller koroidin eksik ya da gecikmiş dolumu bildirilmiştir. Bu bulgular ise glokomatöz optik nöropatide koroidal dolaşımın özellikle peripapiller kısmının etkilenmiş olabileceğini düşündürür [87].

Aynı zamanda koroid vasküler bir doku olduğu için kardiyovasküler risk faktörlerinin de koroid üzerine etkisi olduğu düşünülmüştür. Bir vaka kontrol çalışması ise, koroid kalınlığının sistolik kan basıncı, dislipidemi, epidermal büyüme faktörü reseptörü ve sol ventrikül diyastol sonu kan basıncı ile ilişkili olduğunu gösterdi [88].

2.5.6.3. Ultrasonografi (USG)

Fundusun aydınlatılmadığı ortam opasitelerinde vitreoretinal patolojilerin tanı ve takibinde, koroidal tümör ya da bazı hastalıklara sekonder kalınlaşmaların takibinde USG önemli yere sahiptir. Fakat çözünürlüğün düşük olması (Şekil.3) ya da ultrasonu yapan kişi bağımlı olması açısından güvenilirliği kısıtlanır [89].



Şekil 3. B scan mod USG ile globun görüntülemesi. Oklar koroid-sklera tabakasını göstermektedir [90].

2.6. Foveal Avasküler Zon (FAZ) ve Damar Yoğunluğu

Foveal mikrovasküler ağ, retinal vasküler tıkanıklıklar, diyabetik retinopati ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu dahil olmak üzere birçok retinal hastalıkta etkilenir. FAZ kapiller damar yoğunluğu ve görme keskinliğiyle ilişkili olup retinal hastalıkların aktivasyonunu ortaya koymada önemli bir parametredir [91].

FAZ'ın morfolojik alanı foveal retinanın kalınlığı, fovea genişliği, fovea derinliği ve yaş gibi faktörlere bağımlı bulunmuştur [91]. Ortalama FAZ alanı 0.33 mm^2 ve ortalama FAZ $622 \text{ }\mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür. Fovea kalınlığının ise FAZ çapı ile negatif korelasyon gösterdiği öne sürülmüştür [91].

Birçok çalışma, OCTA ile tespit edilebilen çeşitli retinal hastalıklarda foveal avasküler bölgede ve damar yoğunluğunda anormallikler olduğunu göstermiştir. Yu ve arkadaşlarının 69 adet OUAS hastasında yapmış olduğu çalışmada ise hastalar apne-hipopne indeksi göz önüne alınarak hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Retinal damar yoğunluğu, OUAS'ın şiddeti arttıkça azaldı [92]. Damar yoğunluğundaki azalma peripapiller ve parafoveal alanlar arasında farklılık gösterdi. Orta derecede grup, peripapiller alanda normal-hafif gruptan önemli ölçüde daha düşük damar yoğunluğuna sahipti, ancak parafoveal alanda normal-hafif gruba benzer damar yoğunluğuna sahipti. Parafoveal ve peripapiller bölgelerdeki damar yoğunlukları, AHİ ile anlamlı ve negatif bir korelasyona sahipti [92].

2.6.1. Optik Koherens Tomografi Anjiografi(OCT-A)

OCT-A ise retinal ve koroid dolaşımını yüksek çözünürlüklü üç boyutlu haritalara taşıyan yeni ve fundus floresan anjiografi (FFA) aksine invaziv olmayan bir tetkiktir. OCT-A yüzeysel ve derin retinal kapiller pleksusların genişliği ve miktarının belirlenerek haritalandırılmasına olanak sağlayarak foveal mikrovasküler ağdaki patolojik değişiklikleri de gösterebilir [93, 94].

2.7. RETİNA

Retina temelde nörosensöriyal tabaka ve RPE'den meydana gelip görüntülerin odaklanarak oksipital kortekse gönderildiği tabakadır. Embriyolojik olarak optik vezikülün distalindeki nöral ektodermden köken alır. Optik vezikülün kendi içine gömülmesi ile ikinci optik vezikül oluşur. Yeni vezikülün dış gömleğinden RPE, iç gömleğinden ise retinanın diğer katmanları meydana gelir.

2.7.1. Retinal Dolaşım

Oftalmik arter internal karotis arterden ayrılarak, optik kanal içerisinde optik sinirin dış ve alt yanından geçerek optik siniri üstten çaprazlar, iç yanına geçer ve burda dallanır. Santral retina arter (SRA) ise globun yaklaşık 8–15 mm gerisinde optik sinirin ortasından geçerek globun içine doğru uzanır [95]. SRA lamina kribrozayı geçtikten sonra retina içinde dallara ayrılır. SRA optik sinir başında santral retinal venin (SRV) nazalindedir ve optik sinire SRV ile aynı düzeyde ya da daha önünde penetre olur [95].

Retina, optik diskin yakınındaki majör vasküler yapılar dışında gerçek arter ve ven içermemektedir. Retina arterleri uç-arter olup arteriovenöz anastomoz göstermezler. Hem koroid hem retina tabakalarının drenajı büyük miktarda SRV ve dalları aracılığı ile olur [95]. Retinanın metabolik dolaşımını sağlamak için iki farklı dolaşım sistemi vardır. RPE, fotoreseptörler, dış nükleer ve dış pleksiform tabakayı içine alan retinanın 1/3 dış kısmı koroid dolaşımından, geri kalan 2/3 retina katmanları ise santral retinal arterden beslenir. Bu iki dolaşım sistemi anatomik ve fizyolojik olarak birbirlerinden tamamıyla farklıdır. Koroidal dolaşımı daha yüksek debili olup metabolitlerin koroid ve etraf dokudan transferine olanak sağlar. Retinal dolaşım ise daha düşük akıma sahip olmasına rağmen daha yüksek oksijen saturasyonuna sahiptir

[96]. Koroid damarların otonomik innervasyonu olmasına rağmen retinal kan damarlarının otonom sinir sistemi innervasyonu yoktur. Bu sebeple pH değişiklikleri, CO₂ gibi metabolik ürünlerin birikimi ve O₂ ihtiyacı retina dolaşımını etkileyebilir [95].

2.7.2 Retinal Histoloji ve Embriyoloji

İntrauterin 4. aya kadar retina avasküldür. Retina gelişimini tamamladıktan sonra hyaloid arterden damar sistemi gelişir. Bu sistem papilladan başlar ve vitreus içinde tek bir damar şeklinde lensin arkasına doğru uzanır. Hyaloid arterin çıkış yerinde ve arterin etrafında bulunan hücreler, küçük damar tomurcukları halinde papilladan periferde doğru her yönde gelişerek retina damarlarını meydana getirirler [96]. İntrauterin 6. ve 7. ayda ise arter, ven ve kapillerler derinlemesine iç nükleer tabakaya ve ekvatora doğru uzanırlar. Sekizinci ayda damarlar ora serrataya kadar uzanır ve bu esnada primitif kapiller ağ gelişir. Retina erişkin damar yapısına postnatal 3. ayda ulaşır. Retina dolaşımındaki temel faktör santral retinal arter olmakla birlikte sağlıklı gözlerin %25 inde optik diskin yanından çıkan siliyoretinal arter ise küçük bir alanı beslemektedir [96]. Retina dışardan içe 10 katmandan oluşur. Bunlar;

1. RPE koroid ile nöral retina arasında uzanır.
2. Fotoreseptör tabaka basil ve kon hücrelerini içerir [97].
3. Dış limitan membran, Müller hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşur. Koni ve basiller bu tabakadaki fenestrasyonlardan geçer [98].
4. Dış nükleer tabaka koni ve basil hücrelerinin çekirdeklerini içerir.
5. Dış pleksiform tabaka bipolar ve horizontal hücrelerle fotoreseptörlerin sinapslarını içerir. Makulada bu tabakanın daha kalın ve fibröz olmasının nedeni fotoreseptörlerin aksonlarının daha uzun ve oblik seyretmesidir [98].
6. İç nükleer tabaka amakrin, horizontal, bipolar ve Müller hücrelerinin nükleuslarını içerir.
7. İç pleksiform tabaka amakrin ve bipolar hücre aksonları ile ganglion hücrelerinin dendritlerini ve sinapslarını içerir.
8. Gangliyon hücre tabakası ganglion hücrelerinin nükleuslarından oluşur.
9. Sinir lifi tabakası ise ganglion hücrelerinin aksonlarından meydana gelir.

10. İç limitan membran Müller hücrelerinin uzantıları ve bazal laminaya olan yapışıklıklarından oluşur [98].

2.7.3. Optik Diskin Değerlendirilmesi

Optik disk yaklaşık 1,5 mm çapında pembe–beyaz renkli ve çevre retinadan daha soluk olup makulanın 3 mm medialinde bulunur. Lamina kribrosa olarak adlandırılan bölgeden optik sinir lifleri sklerayı delerek geçer. Diğer bölgelere göre zayıf bir bölge olup intraoküler basıncın artmasıyla dışarıya protrüde olabilir. Optik diskte basil ve kon hücresi olmaması nedeniyle ışığa duyarsızdır ve görme alanı değerlendirilmesinde “kör nokta” olarak tanımlanır [97].

Erken glokom tanısı koymada en değerli yöntem optik sinir başının değerlendirilmesidir. Görme alanındaki değişiklikler başlamadan önce optik disk değişimleri başlamaktadır. Glokomatöz görme alanı kayıpları ise retinal ganglion hücreleri ve aksonlardaki hasar %50'ye ulaştıktan sonra ortaya çıkmaktadır [99].

Glokom optik diskin intrapapiller ve parapapiller bölgelerinde değişikliğe neden olabilir. Bu değişiklikler aşağıdaki değişkenlerle açıklanabilir: optik diskin boyutu ve şekli; nöroretinal kenarın boyutu, şekli ve solukluğu; disk alanına göre optik çukurluğun boyutu; optik çukurluğun konfigürasyonu ve derinliği; cup-disk çapı ve cup-disk alanı oranları; merkezi retina damar gövdesinin çıkışının lamina cribrosa yüzeyindeki konumu; kıymık şeklindeki kanamaların varlığı ve yeri; parapapiller koryoretinal atrofinin oluşumu, boyutu, konfigürasyonu ve yeri; retina arteriyollerinin çapının yaygın ve/veya fokal azalması; ve nöroretinal rim şekli, optik disk boyutuna göre optik çukurluk boyutu, RNFL'nin diffüz veya segmental olarak azalması [100].

OSB (Optik Sinir Başı) alanı kişiler arası sabit olmamakla birlikte beyaz ırkta 0.8 mm² ile 6.0 mm² arasında değişmektedir [101].

OSB büyüklüğünün de glokoma yatkınlık getirebileceği düşünülmüş ve büyük optik disklerin glokom nedenli gelişen sinir lifi kaybına küçük optik disklere göre daha hassas olacağı öne sürülmüştür. Diğer yandan sinir liflerinin küçük optik disklerinde sayıca az olup dar bir alanda yerleşim göstermesi nedeniyle büyük optik disklere kıyasla daha hassas olabileceği de düşünülmüştür [100].

Optik disk (OD) hafif oval şekilli olup dikey çapı yatay çapından yaklaşık olarak % 7-10 oranında daha büyüktür. OD'nin horizontal çapı 1.65 mm vertikal çapı ise ortalama 1.8 mmdir [102].

Oftalmoskopik OSB muayenesinin en önemli noktalarından biri de optik sinir ve retina liflerinin eş değeri olan nöroretinal rim muayenesidir. Optik çukurluk ve optik disk boyutunda olduğu gibi nöroretinal rim de bireyler arası farklılık gösterir. OD alanı ne kadar genişse nöroretinal rim de o kadar geniştir [102].

Optik çukurun yatay oval şekli ve optik diskin dikey oval şekli nedeniyle normal gözlerde nöroretinal rim tipik şekle sahiptir. İnferior optik disk bölgesi rimin en geniş yeridir ve bunu sırayla superior, nazal ve temporal kadranlar izler Bu durum "İSNT" kuralı olarak tanımlanmıştır. Rimin bu tipik şekli ise OHT (Oküler Hipertansiyon) tanılı olgularda perimetrede görme alanı kaybı gelişmesinden önce erken glokomatöz OSB hasarının tanısında önem taşımaktadır [100].

İnferotemporal bölgede superotemporal bölgeye kıyasla retinal sinir lifi demetleri daha iyi görünür. Foveola ise OD merkezinin 0.53 ± 0.34 mm inferiorunda yer alır. Lamina kribrozanın en büyük porları ve aynı zamanda en az porlar arası destek dokusu ise inferior ve superior kadranda [100].

Glokom ile nöroretinal rim diskin tüm kadranslarında ve hastalığın evresi ile ilintili olarak bölgesel kayba uğrar. İnferotemporal ve superotemporal kadranslar glokomun erken evresinde hasar görürken orta evrede temporal kadran hasar görür. [100]. İleri evre glokomda rim kalıntıları nazal kısımdadır. Bu sıralama görme alanı defektlerinin ilerlemesi ile ilişki gösterir. Erken glokomatöz görme alanı kayıplarının üst nazal kadranda oluşmaya başlayıp, absölu glokomda ise alt temporal bölgede adacık şeklinde kalması bu sebeptendir. Lokalize dominant kayıpların yanısıra tüm kadranslarda diffüz kayıpların olduğu da unutulmamalıdır [100].

Optik diskin özellikle de nöroretinal rimin artmış solukluğu optik sinir hasarında önemli bir göstergedir. Ancak bu solukluk artışı non-glokomatöz optik sinir hasarında glokomatöz hasara göre daha belirgindir. Nöroretinal rim ile optik cup(OC) arasındaki sınır ise solukluk ile değil daha çok kontür ile belirlenir. OC incelemesi, OSB fotoğraflarıyla ya da OSB yarıklı lamba muayenesinde kullanılan oftalmoskopik lensler ile yapılır. OC sınırını ise optik disk damarlarının kıvrım yeri belirler. OC yapısı da bireyler arası farklılık gösterir [100–102].

Normal gözlerde OD alanı ve OC alanı arasında pozitif bir ilişki vardır, büyük optik diske sahip gözlerde büyük OC olağandır [100, 101]. Geniş optik disklerde geniş OC bulunurken, küçük optik disklerde genellikle cupping oluşmaz. Normal gözlerde OC yatay olarak ovaldir bunun nedeni yatay çapın dikey çaptan yaklaşık %8 oranında daha uzun olmasıdır. OC'ın yatay olarak oval olması ise nöroretinal rim inferior ve superior kadranda daha geniş, nasal ve temporal kadranda daha dar olmasını açıklar [103].

OC'ın derinliği de önemli bir parametredir. Bu parametre cup alanına ve indirekt olarak OD büyüklüğüne bağlıdır [104]. Glokomu olan gözlerde OC göz içi basınç düzeyi ve glokomun tipine bağlı olarak derinleşir. En derin OC'ların travmatik açı resesyonuna sekonder glokom ve juvenil PAAG gibi GİB(Göz içi basıncı) düzeyinin yüksek olduğu glokomlu gözlerde olduğu bildirilmiştir [104].

Sağlıklı bireylerde C/D oranı 0.25-0.30 iken toplumun yaklaşık %10'unda 0.5 ve %2'sinde ise 0.7 ya da daha fazladır. Bu oranın artması ise glokomatöz hasarın göstergesi kabul edilmektedir [105–107]. İki göz arasındaki C/D oranının farkı bireylerin %99'unda 0.2'den az ve % 92'sinde ise 0.1'den azdır [108].

2.7.4. Retina Sinir Lifi Tabakası (RNFL)

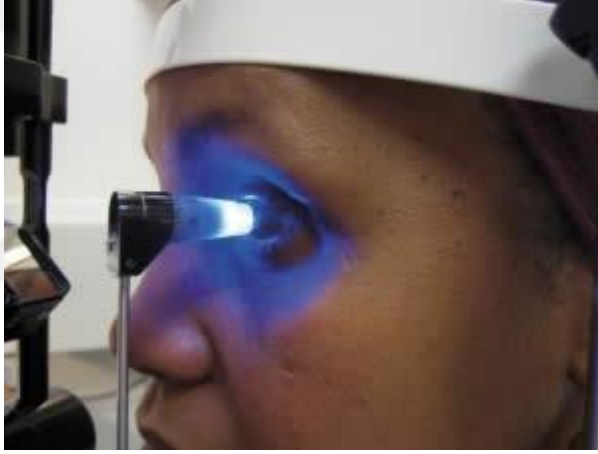
RNFL, astrosit ve müller hücreleri ile birlikte retina ganglion hücre aksonlarını içerir. RNFL ise oftalmoskopi, OCT, kırmızıdan yoksun fotoğraflama ve tarayıcı lazer polarimetre gibi farklı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir [100]. RPE pigmentasyonunun daha az olduğu gözlerde ve optik ortam opasitesi artmış olan gözlerde oftalmoskopik muayenede RNFL'nin görünürlüğü de azalır. Fundus pigmentasyonu normal olan ve ortam opasitesi artmamış gözlerde lensler yardımıyla yapılan indirekt oftalmoskopide lokalize kama şekilli defektler görülebilir. Özellikle kooperasyonu ve oryantasyonu düşük olan hastalarda, daha küçük defektler fundus fotoğraflama ile daha iyi görülebilecektir. Gençlerde ise İLM'nin (İnternal Limitan Membran) yansıtıcılığı nedeniyle RNFL muayenesi yapmak daha zordur. Normal gözlerde bile RNFL'nin görülebilirliği bölgesel olarak düzensiz dağılım gösterir. Sinir lifi demetlerinin görülebilirliği superotemporal ve inferotemporalde en fazladır [100].

2.8. Glokom

Glokom, çoğunlukla göz içi basıncının yükselerek retinal ganglion hücrelerinin ve optik sinirin dejenerasyonu ile karakterize görmenin progresif ve kalıcı olarak kaybolduğu bir optik nöropatidir [109].

2.8.1. Glokomda Tanı Yöntemleri

Artmış göz içi basıncı glokom için etkisi kanıtlanmış risk faktörüdür [110]Bu nedenle GİB ölçümü tanıda ilk adımı oluşturur. GİB ölçümü tonometre adı verilen cihazlarla yapılmaktadır. Tarama amaçlı en çok kullanılan tonometri non-kontakt temassız tonometreler olup, tanı ve izlem için kullanımı önerilmemektedir. Bu tonometreler aplanasyon tekniği ile çalışır ve korneayı uniform alanda düzleştirebilmek için hava kullanır.(ŞEKİL 4)



ŞEKİL4.Aplanasyon tonometrisi. İngiltere. © Richard Scawn

Goldmann aplanasyon tonometresi ise tonometrik yöntemler arasında gold standart olarak kabul görmektedir. Çalışma prensibi İmbert-Fick yasasına dayanır ve küre içindeki basınç yüzeyi düzleştirmek için gereken kuvvetin yüzey alanına bölünmesine eşittir. Lokal anestezi gerektirmesi, korneal astigmatizma, ödem ya da skar durumunda ölçüm hata payının yüksek olması ve tekrarlayan ölçümlerde epitel erozyonlarına neden olması ise çeşitli dezavantajlarındandır. Perkins tonometresi ise biyomikroskop gerektirmeyen taşınabilir bir goldmann aplanasyon tonometri çeşididir. Mobilize olamayan hastalarda ya da pediatrik yaş grubundaki hastalarda anestezi altındaki fizik muayene için elverişlidirler. Hata kaynakları ise Goldmann tonometresi ile benzerdir.

Gonyoskopi yönteminde ise konkav yüzeyi visköz bir ara madde ile doldurularak kornea yüzeyine temas eden özel lensler kullanılır. Bu yöntemde ön kamara derinliği, açı elemanları, neovaskülarizasyonlar, iris yerleşimi değerlendirilerek glokoma sebep olabilecek nedenler araştırılır. Ultrason biyomikroskopi ise ön segmenti yaklaşık 5 mm'lik derinliğe kadar ayrıntılı olarak görüntüleyebilir.

Optik sinir değerlendirmesi direkt ve indirekt oftalmoskop ile +78 veya + 90 dioptrilik nonkontakt lensler kullanılarak muayene edilebileceği gibi daha objektif değerlendirme yöntemleri ile de muayene edilebilir. Optik disk stereofotografisi; optik disk görünümünün objektif olarak kaydını sağlayan OCT cihazlarının yaygınlaşmasından önce kullanılan optik sinir resimleridir. Optik diskin dijitalize görüntüleme yöntemleri; çoğaltılabilir, daha kaliteli ve karşılaştırmaya olanak sağlayan yöntemlerdir.

2.8.2. OUAS Hastalarında Glokom Patofizyolojisi

OUAS tanılı hastalarda gelişen glokom patogenezinde hipoksi, mekanik ve vasküler faktörler gibi farklı fizyolojik aktivitelerin etkili olduğu düşünülmektedir [111, 112].

Hipoksi: Oksijen, canlı olan tüm hücre ve dokular için gereklidir. Özellikle de nöronal hücreler, adenosin trifosfat (ATP) formundaki enerjiyi sürekli üretebilmek için diğer hücrelere nazaran daha fazla glukoz ve oksijene ihtiyaç duyarlar. Hücrelerdeki mitokondri oksidatif fosforilasyonun devamı için oksijene muhtaçtır. Bu nedenle, tekrarlayan apne-hipopne atakları hipoksi ve hiperkapniye neden olacaktır. Uzun süren hipoksi atakları ise OSB, retinal ganglion hücrelerine (RGC'ler) ve aksonlarına doğrudan zarar verir. Hipoksi, inflamatuvar belirteçleri ve reaktif oksijen radikallerini artırarak oksidatif strese ve inflamasyona neden olur [111, 113].

Vasküler Faktörler: OUAS OSB'da vasküler düzensizliğe ve değişikliklere neden olur. Yapılan araştırmalar vasküler endotelial disfonksiyon, hipertansiyon, otonomik disfonksiyon, karotis arter ateroskleroza ve artmış kafa içi basıncı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. OUAS'ın hipertansiyon, karotis arter ateroskleroza, vasküler endotelial disfonksiyon, otonomik disfonksiyon ve artmış kafa içi basıncı ile ilişkili

olduğunu göstermiştir [111, 112].

İnternal karotis arter boynun her iki yanından beyine giden kan akımını sağlar. OUAS, damar duvarı içinde plak oluşturur, kan akımını azaltarak OSB iskemisine neden olur [112]. Hipoksi atakları sempatik sinir sistemi aktivitesinde artışa neden olarak vazokonstriksiyona ve sistemik hipertansiyona neden olur [114]. Artan sempatik aktivite ve otonomik disfonksiyon özellikle geceleri oküler ve serebral dolaşımı değiştirebilir. Bunun sebebi geceleri normalde kan basıncı ve sempatik aktivitenin düşmesidir [112, 113]. Ayrıca hipoksinin dolaylı olarak kafa içi basıncının artmasına neden olarak serebral perfüzyon basıncında düşmeye neden olduğu düşünülmüştür. Özellikle geceleri sistemik hipotansiyon ile OSB'nın dolaşımını bozabileceği öne sürülmüştür [111, 113, 115]. Vasküler yapının bozulmasıyla iskemi ve anormal oküler perfüzyon basıncı optik siniri normal GİB seviyelerine bile duyarlı hale getirerek glokom için risk oluşturur [111].

Mekanik Faktörler: Gece sırtüstü pozisyonda yatmak, obezite ile birlikte artan intraorbital yağ dokusu episkleral venöz basınçta artışa neden olarak yüksek GİB ve glokom için risk oluşturur [111].

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Yöntemi

Bu prospektif çalışma Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları kliniğinde yapıldı. Çalışma için üniversitemizin etik kurulunca (tarih-no:2021/178) etik onay alınmış olup tüm çalışma prosedürleri Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Bu çalışma 3 farklı gruba yönelik yapılmıştır. Çalışmamıza ağır OUAS tanısı konan 1. grup, hafif-orta OUAS tanısı konan 2. grup ve sağlıklı olan kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmamız gönüllük esasına dayanmakta olup çalışmaya katılmadan önce hastalardan asgari bilgilendirilmiş gönüllü olur formu isim-soyisim, tarih ve imza şeklinde alınmıştır.

Araştırma, Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 3 Ekim 2021 ile 7 Kasım 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırma Recep Tayyip Erdoğan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine OUAS ön tanısı ile başvuran bireyler tarafımıza refere edilmek üzere yapılmıştır.

Çalışmamıza görme keskinliğini düşürebilecek oküler patolojisi olanlar (katarakt, glokom, üveit, diyabetik retinopati, retinal arter tıkanıklığı, optik atrofi, koroidal neovasküler membran), nöromusküler bozukluklar, romatizmal hastalıklar, immünolojik hastalıklar, tümörler, daha önce göz ameliyatı ya da travma öyküsü olanlar, uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren kronik hastalığı olanlar, psikiyatrik hastalık geçmişi olan hastalar, sistemik ve/veya oküler ilaç kullananlar, sigara ve/veya alkol kullananlar dahil edilmemiştir. Araştırma esnasında insidental olarak saptanan göz hastalıklarının tedavi ve takipleri eksiksiz olarak yapılmıştır

OUAS ön tanısı ile göğüs hastalıkları kliniğine başvuran bireylerden istenen PSG sonuçları yine aynı klinikte değerlendirilerek apne-hipopne indeksi 5'in altında olanlar kontrol grubuna, 5 ile 30 arasında olanlar hafif-orta gruba 30 ve üzerinde olanlar ise ağır gruba dahil edilmiştir. Hafif-orta gruba 40, ağır gruba 39, kontrol grubuna 39 hasta dahil edildi. OUAS sistemik tutulumu her iki gözü de benzer şekilde etkileyeceğinden; her hastanın sadece sağ gözü çalışmaya dahil edildi.

Tüm katılımcılardan kan örnekleri (5 mL) venöz ponksiyon yoluyla serum ayırıcı tüplere 8 saatlik gece açlığından sonra, diurnal değişimleri önlemek için sabah

9:00 ile 12:00 saatleri arasında toplandı. Koagülasyon sonrası tüpler, serum örnekleri elde etmek için 3000 g'de 10 dakika santrifüjlendi. Serum örnekleri analize kadar - 20 °C'de saklandı.

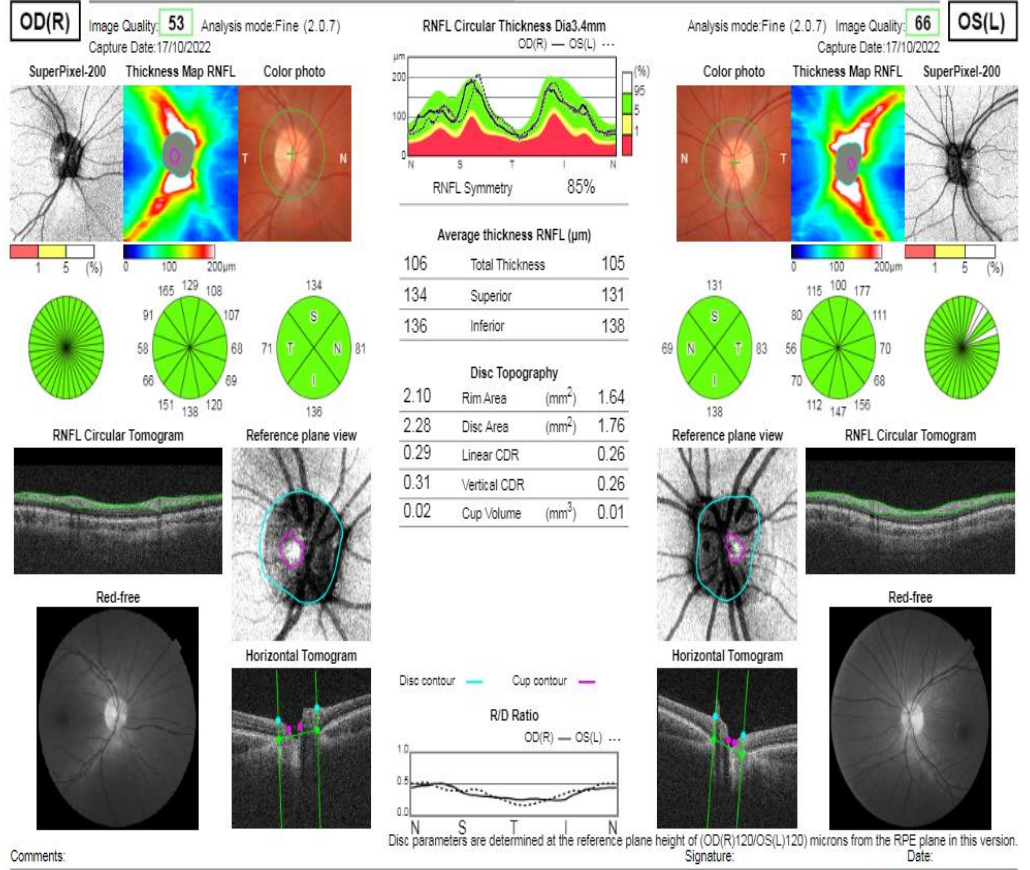
Serum HIF-1 α konsantrasyonları, üreticinin talimatlarına göre enzim bağlantılı immünosorbent deneyi (ELISA) kiti (Elabscience Biotechnology Inc., Houston, Texas, Katalog No: E-EL-H6066) ile belirlendi. Serum TNF- α konsantrasyonları, üretici firmanın önerdiği şekilde farklı ELISA kiti (USCN, Wuhan, China Katalog No: SEA133Hu) ile belirlendi.

3.2. Araştırmada Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Polikliniğimize yönlendirilen tüm hastalara otorefraksiyon ölçümü, göz içi basınç ölçümü, Snellen testi ile en iyi düzeltilmiş görme keskinliği muayenesi, biyomikroskop yardımı ile ön segment muayenesi, OCT, RNFL ve OCT-A ölçümleri hata payını en aza indirmek amaçlı tek kişi tarafından yapılmıştır.

Çalışmamızda kullanmış olduğumuz cihazımız SS-OCT ve OCT-A teknolojisine sahiptir. (DRI OCT Triton; Topcon, Tokyo, Japan)

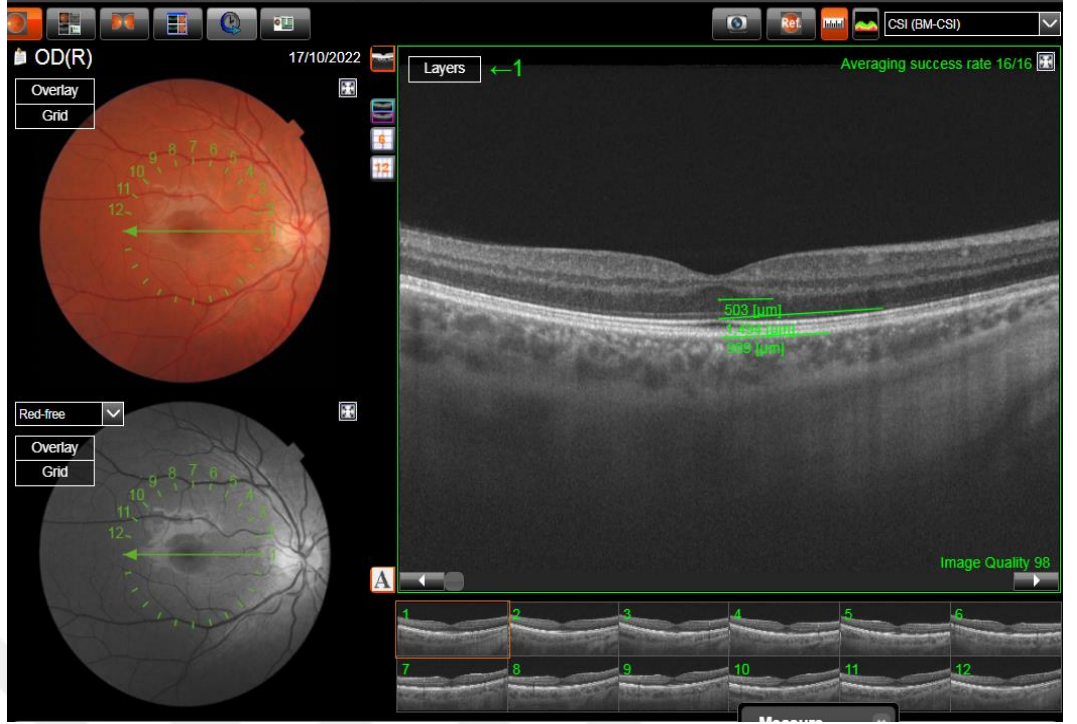
Cihaz, istenilen retina kadranında istenilen sayıda A-taramalar yapmaktadır. Bilgisayarda yüklü yazılım sayesinde sistem otomatik olarak total retina ve retina sinir lifleri tabakasının kalınlıklarını (inferior, nasal, superior, temporal ve ortalama değeri) ve OSB parametrelerini (vertikal ve horizontal c/d) hesaplamaktadır (Şekil 5).



Print Date: 24/10/2022 09:50:07

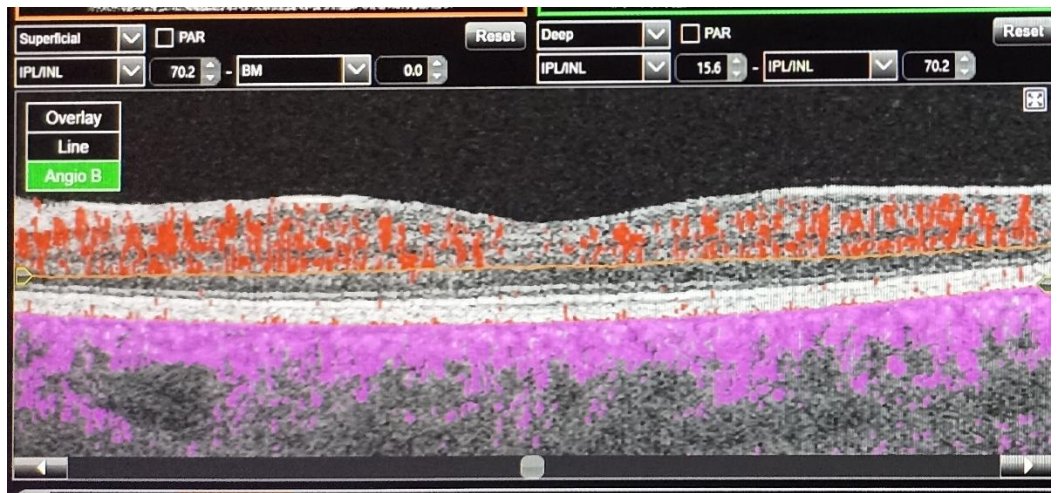
Şekil 5. Retinal sinir lifi tabakasının kadrana göre dağılımı ve bazı OSB değerleri

Aynı zamanda koroid ölçümleri için 3x3 mm'lik alınan kesitlerde sağ üst sekmede bulunan CSI (koroidal pleksus) seçeneği seçilmiş ve manuel mesafe ölçümleri yardımıyla santral foveaya 1500 µm uzaklıktaki nasal bölge N1, santral foveaya 1000 µm uzaklıktaki nasal bölge N2, santral foveaya 500 µm uzaklıktaki nasal bölge N3, santral foveaya 500 µm uzaklıktaki temporal bölge T1, santral foveaya 1000 µm uzaklıktaki temporal bölge T2, santral foveaya 1500 µm temporal bölge T3 olarak adlandırılmıştır. İşaretili noktalara Mouse sol tuşa tanımlanan kısa yol ile çift tıklanarak RPE ve sklera arasındaki koroid kalınlığı otomatik olarak ölçüldü (Şekil 6).



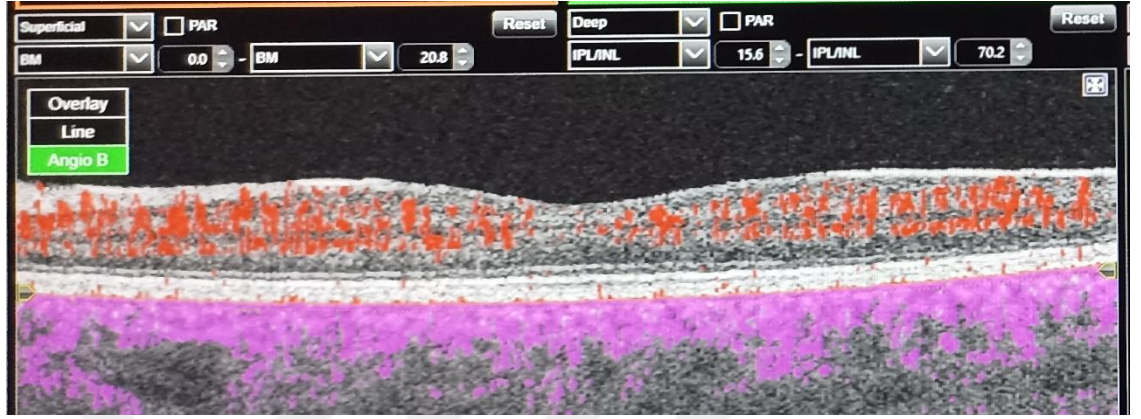
ŞEKİL 6. Santral foveadan belirlenen uzaklıkların manuel ölçümleri

OCT-A ölçümlerinde ise retina damar yoğunluğu analizi yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) katmanlarında yapılmıştır. Tüm hastalarda 3x3 mm alan haritası kullanılmıştır. YKP için iç sınır İLM (İnternal Limitan Membran) dış sınır için İPL (İnternal Pleksiform Layer) 15.6 µm altı referans alındı. DKP için iç sınır İPL 15.2 µm altı dış sınır için 70.2 µm altı referans alındı (Şekil 7,8).

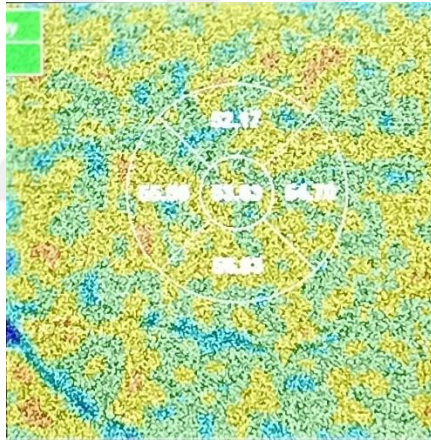


ŞEKİL 7. Vessel density ölçümleri için seçilen sınırlar

Foveal (1 mm çapında merkezi bölge) ve parafoveal (1-3 mm çapında halka) damar yoğunlukları lld. Parafoveal bölgeler her biri 90 derecelik (nazal, inferior, superior ve temporal sektörler) 4 bölüme ayrıldı (ŞEKİL-9).

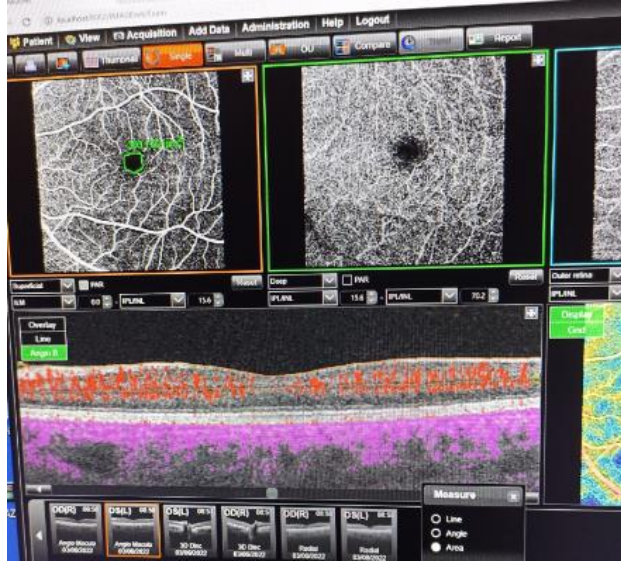


ŞEKİL 8. Vessel density ölümleri için seçilen sınırlar-2



ŞEKİL 9. Foveal ve parafoveal alandaki vessel density lmleri

Her hasta için, damar yapılarının tespit edilemediği santral makula bölgesi FAZ olarak kabul edildi. OCT-A modunda alan ölümleri manuel olarak iŐaretlenerek μm^2 cinsinden hesaplandı (ŞEKİL-10).



ŞEKİL 10. FAZ ölçümleri

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenler medyan(minimum-maksimum) değerleri ile verilmiştir. Normallik varsayımının sağlandığı durumda üç veya daha fazla grup arasındaki farkların analizinde “Tek Yönlü Varyans Analizi(ANOVA)” testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının sağlanmadığı durumda iki grup arasındaki farkların analizinde “Mann Whitney U”, 3 veya daha fazla grup arasındaki farkların analizinde “Kruskal Wallis H” testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler “Spearman Korelasyon Katsayısı” ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde değerleri ile verilmiş olup analizlerinde “Pearson Ki-Kare” kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi 0,05 alınmıştır.

Tablo 4. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının cinsiyet dağılımına göre incelenmesi

			Grup			p değeri
			Control	Mild-to-moderate OUAS	Severe OUAS	
CİNSİYET	Kadın	n	12	10	4	0,079
		%	30,8%	25,0%	10,3%	
	Erkek	n	27	30	35	
		%	69,2%	75,0%	89,7%	

p<0,05, Pearson Ki-Kare Analizi

Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta ouas ve ağır ouas grupları cinsiyet dağılımına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir.

($p>0,05$)

Tablo 5. Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS Gruplarının yaş, BMI , göz içi basıncı, serum HIF-1 α düzeyi, serum TNF α düzeyi, ortalama RNFL, FAZ Genişliği, SFKK (Subfoveal Koroid Kalınlığı), YRDY (Yüzeysel Retinal Damar Yoğunluğu) ve DRDY (Derin Retinal Damar Yoğunluğu) değerlerine göre incelenmesi.

	Grup			p değeri
	Kontrol (N=39)	Hafif-orta OSAS (N=40)	Ağır OSAS (N=39)	
Yaş**	48(21-69)	50(22-69)	53(27-78)	,470
BMI**	33,11(21,36-38,3)	33,40(23,25-58,3)	34,6(24,7-47)	,155
Göz içi basıncı**	15(9-21)	15(9-21)	16(10-21)	,493
Serum HIF-1 α **	521,5(231,6-2741)	893,25(406,7-2068)	1027(453-2527)	,000
Serum TNF- α **	6,41(3,2-61,69)	15,39(3,2-295,7)	14,71(3,2-311,7)	,051
Ortalama RNFL**	111(87-123)	104(81-132)	106(92-131)	,006
FAZ Genişliği*	298,29 \pm 85,24	315,88 \pm 115,96	303,93 \pm 104,8	,740
SFKK**	276(165-497)	243,5(118-353)	245(103-404)	,006
YRDY**	41,91 (35,25-44,89)	41,27 (34,59-45,91)	40,05 (34,02-44,26)	,035
DRDY**	41,74 (31,96-44,97)	41,07 (32,73-44,46)	39,66 (33,49-45,24)	,043
AHI index	1,00 (0,00-4,00)	9,00 (6,00-24,00)	37,00 (30,00-61,00)	<,001

*p<0,05, *Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), **Kruskal Wallis H Testi*

Araştırma kapsamında yer alan gruplar, AHI index, serum HIF-1 α düzeyi, ortalama RNFL, SFKK, YRDY ve DRDY değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05).

Ağır OUAS grubunda yer alan katılımcıların AHI index değerleri kontrol ve hafif-orta OUAS grubunda yer alan katılımcıların AHI index değerlerine kıyasla daha yüksektir. Hafif-Orta OUAS grubunda yer alan katılımcıların AHI index değerleri ise kontrol grubunda yer alan katılımcıların AHI index değerlerine kıyasla daha yüksektir.

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların serum HIF-1 α düzeyleri 521,5 pg/mL (231,6-2741) olup hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubundaki katılımcıların serum HIF-1 α düzeyleri sırasıyla 893,25 pg/mL (406,7-2068) ve 1027 pg/mL (453-2527) idi. Hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubundaki katılımcıların serum HIF-1 α seviyeleri kontrol

grubundaki katılımcıların değerleriyle kıyaslanınca istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,000$).

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların average RNFL değerleri 111 μm (87-123) olup hafif-orta OUAS ve ağır OUAS gruplarının average RNFL değerleri sırasıyla 104 μm (81-132) ve 106 μm (92-131) idi. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların average RNFL değerleri hafif-orta osas ve ağır osas grubunda yer alan katılımcılara göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,006$).

Kontrol grubunda yer alan katılımcıların SFKK değerleri 276 μm (165-497) olup hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubundaki katılımcıların SFKK değerleri sırasıyla 243,5 μm (118-353) ve 245 μm (103-104) idi. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların SFKK değerleri hafif-orta osas ve ağır osas grubunda yer alan katılımcılara göre istatistiksel olarak daha yüksektir ($p=0,006$).

Kontrol ve hafif-orta OUAS grubundaki katılımcıların YRDY değerleri sırasıyla %41,91 (35,25-44,89) ve %41,27 (34,59-45,91) olup ağır OUAS grubundaki katılımcıların YRVD değerleri %40,05 (34,02- 44,26) idi. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların YRDY değerleri ağır OUAS grubunda yer alan katılımcılara göre daha yüksektir ($p<0,05$).

Kontrol, hafif-orta ve ağır OUAS grubundaki katılımcıların DRDY değerleri sırasıyla %41,74 (31,96-44,97), %41,07 (32,73-44,46) ve %39,66 (33,49-45,24) idi. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların DRDY değerleri ağır OUAS grubunda yer alan katılımcılara göre daha yüksektir ($p<0,05$). Araştırma kapsamında yer alan gruplar yaş, göz içi basıncı, serum TNF α düzeyi ve FAZ genişliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 6. Araştırma Kapsamında Yer Alan Subfoveal Koroid Kalınlığı 250 Mikron Altı ve Subfoveal Koroid Kalınlığı 250 Mikron ve Üzeri Olan Grupların Serum HIF-1 α , Serum TNF α ve Subfoveal Koroid Kalınlığı Bakımından İncelenmesi

	Grup	N	Medyan(Min-Maks)	Z	p değeri
Serum HIF-1 α	SFKK <250 μ m	55	979,3(311,4-2527)	- 3,272	0,001
	SFKK \geq 250 μ m	63	681(231,6-2741)		
Serum TNF α	SFKK <250 μ m	55	21,27(3,2-311,7)	-2,04	0,041
	SFKK \geq 250 μ m	63	7,48(3,2-145,4)		
Santral Koroid Kalınlığı	SFKK <250 μ m	55	214(103-249)	- 9,347	<0,001
	SFKK \geq 250 μ m	63	304(250-497)		

p<0,05, Mann Whitney U Testi

Araştırma kapsamında yer alan koroid kalınlığı 250 mikron altındaki gruplar ile koroid kalınlığı 250 mikron ve üzeri olan gruplar kıyaslanınca serum HIF- α , serum TNF α ve SFKK bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. (p<0,05)

SFKK 250 mikron altında olan grup ile koroidal kalınlığı 250 mikron ve üzerindeki grubun sırasıyla serum HIF-1 α değerleri 979,3 pg/ml (311,4-2527) ve 681 pg/ml (231,6-2741) idi. SFKK 250 mikron altında olan grubun serum HIF-1 α değeri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,001).

SFKK 250 mikron ve üzerinde olan grup ile koroid kalınlığı 250 mikron altındaki grubun serum TNF α değerleri sırasıyla 7,48 pg/ml (3,2-145,4) ve 21,27 pg/ml (3,2-311,7) idi. SFKK 250 mikron altındaki grubun serum TNF- α değeri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,04).

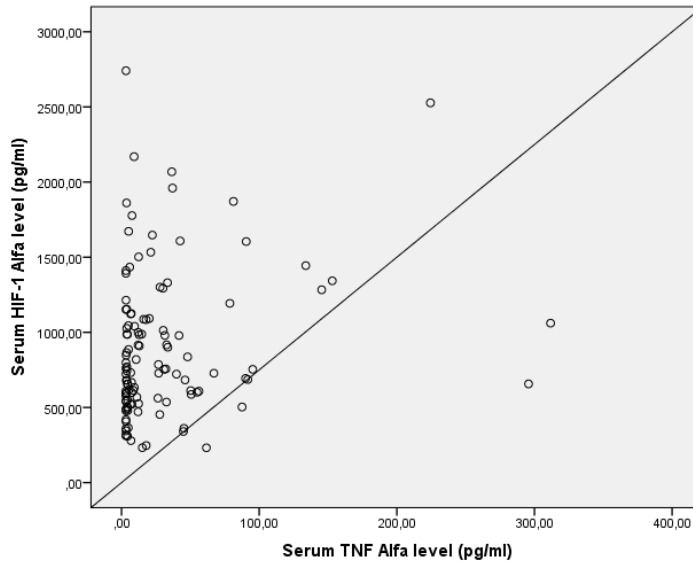
SFKK 250 mikron altında olan grup ile SFKK 250 mikron ve üzerindeki grubun SFKK değerleri sırasıyla 214 μ m (103-249) ve 304 μ m (250-497) idi. SFKK 250 mikron altında olan grubun SFKK değeri istatistiksel olarak yüksektir (p=0,001).

Tablo 7. Katılımcıların Serum HIF-1 α ile Serum TNF α Değerleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		Serum HIF-1 α	Serum TNF α
Serum HIF-1 α	R	1,000	,223*
	P		,015
Serum TNF α	R		1,000
	P		

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Katılımcıların Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,05-r:0,223). Katılımcıların serum HIF-1 α değerleri arttıkça serum TNF- α değerleri de artmaktadır. Katılımcıların Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerlerinin serpilme diyagramı Grafik 1’de verilmiştir.



Grafik 1. Katılımcıların Serum HIF-1 α ile Serum TNF- α Değerlerine İlişkin Serpilme Diyagramı (p<0,05; r:0,223)

Tablo 8. Araştırma kapsamında yer alan grupların BMI değerleri bakımından incelenmesi

	Grup	N	Medyan	Min	Maks	p değeri
BMI	Kontrol Grubu	39	33,11	21,36	38,30	0,155
	Hafif-Orta OUAS	40	33,40	23,25	58,30	
	Ağır OUAS	39	34,60	24,70	47,00	

Araştırma kapsamında yer alan kontrol, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS gruplarında yer alan katılımcıların beden kitle indeksi değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir. ($p>0,05$)

Tablo 9. Average RNFL değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi

		AVERAGE RNFL
SERUM HIF-1 α	R	-,202*
	P	,028
SERUM TNF- α	R	-,135
	P	,144
p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi		

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların average RNFL değerleri ile serum HIF-1 α değerleri arasında negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$, $r:-0,202$). Katılımcıların Average RNFL değerleri arttıkça serum HIF-1 α değerleri azalmaktadır. Katılımcıların Average RNFL değerleri ile serum TNF α değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 10. YRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi

		Serum HIF-1 α	Serum TNF α
YRDY	R	-,220*	-,252**
	P	,017	,006

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların YRDY değerleri ile Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri arasında negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır. ($p<0,05$) Katılımcıların YRDY azaldıkça serum HIF-1 α ve serum TNF- α değerleri artmaktadır.

Tablo 11. DRDY değerlerinin Serum HIF-1 α ve Serum TNF- α değerleri ile ilişkisinin incelenmesi

		Serum HIF-1 α	Serum TNF- α
DRDY	R	-,324**	-,299**
	P	<0,001	,001

p<0,05, Spearman Korelasyon Analizi

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların DRDY değerleri ile serum HIF-1 α ve serum TNF- α değerleri arasında negatif doğrusal ilişki bulunmaktadır. ($p<0,05$) Katılımcıların DRDY değerleri azaldıkça serum HIF-1 α ve serum TNF- α değerleri artmaktadır.

5.TARTIŞMA

Bu güncel çalışmamızda hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grubunda SFKK'yı kontrol grubuna göre anlamlı azalmış bulduk. YRDY hem hafif-orta, hem de ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre azalmasına rağmen hafif-orta grubundaki azalma anlamlı değildi. DRDY hem hafif-orta hem de ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre azalmasına rağmen hafif-orta grubundaki azalma da anlamlı değildi. Serum HIF-1 α ve TNF- α düzeyi ise her iki çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen TNF- α düzeyindeki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Wang ve ark.'nın yaptığı metanalizde OUAS tanılı hastaların RNFL değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olduğu görülmüştür [116]. Bizim çalışmamız ortalama RNFL düzeyinin kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun dışında serum HIF-1 düzeyleri ile ortalama RNFL değerleri arasında negatif doğrusal bir ilişki saptadık. Çalışmamız Wang ve ark. çalışmasını destekleyerek, RNFL değişimlerinin nedenini artan sistemik inflamasyon ve serum HIF-1 düzeyleri olarak açıklar.

Xin ve ark. 53 OUAS hastası üzerinde yaptığı çalışmada foveal and nasal koroid kalınlığının azaldığını göstermiştir. Benzer şekilde subfoveal and nasal koroidal kalınlığın gruplar arasında anlamlı olarak değiştiği ve kalınlığın OUAS şiddeti ile azaldığını bildirmiştir. Bu bulguların ise OUAS hastalarında görülen aralıklı hipoksi ve koroidal kan dolaşımının bozulması sonucu olabileceği düşünülmüştür [117].

196 gözde yapılan diğer bir çalışmada ise bunun aksine, OUAS grubunda koroidal kalınlığın nasalden foveaya 0.5 ve 1.5 mm'de alınan ölçümlerinde kontrol grubuna göre daha kalın olduğu gösterilmiştir. Peripapiller koroidal kalınlığın ise temporal ve superotemporal kadranlar haricinde OUAS grubunda daha kalın bulunmuştur. Patofizyolojik olarak nedeni nörodejenerasyon ile ilişkilendirmiştir [80].

Yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylerde ortalama SFKK 250-350 μ m arasında olduğu bildirilmiştir [117-119]. Buna göre katılımcıları SFKK 250 μ m altında ve 250 μ m ve üzerinde olarak iki gruba ayırdık. Koroid kalınlığı 250 μ m altında patolojik olarak

kabul ettiğimiz grubun serum HIF-1 α ve TNF- α düzeyi normal olan gruba göre anlamlı yüksek idi. Yaptığımız korelasyon analizinde serum HIF-1 α ve TNF- α düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk.

Xin, Karalezli ve ark. OUAS hastalarında subfoveal koroid kalınlığının kontrol grubuna göre azalmış olduğunu bildirmişlerdir [117, 120]. Xin ve ark. bu azalmaya OUAS hastalarında görülen intermittant kronik hipoksiye bağlı sempatik sinir sistemindeki bozulmanın neden olduğunu speküle etmişlerdir. Karalezli ve ark. ise çalışma sonucunu OUAS patofizyolojisinden hipoksi ve reperfüzyon epizotlarını sorumlu tutmuştur. Bu epizodlar oksidatif strese, inflamasyona, vasküler endotel hasarına ve damarların nitrik okside yanıtının azalmasına neden olur. Damarların yetersiz vazodilatasyonu koroidal kan akımında azalmaya neden olabilir. Şiddetli OUAS'ta koroid otoregülasyonundaki bozulma ise koroidal incelmeden sorumlu olabilir şeklinde yorumlamışlardır. Bu çalışma sonuçlarının aksine Karaca, Zengin, Küçük ve ark. OUAS hastaları ve kontrol grubu arasında koroid kalınlığının anlamlı bir değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir [121–123]. Koroid kalınlığında anlamlı bir değişiklik görülmemesinin sebebi çalışmaya dahil edilen hasta grubunun sayısı olarak sınırlı kalması ya da OCT tekniği olarak SD-OCT ve EDI-OCT yöntemlerinin kullanılmış olması olabilir. Yaptığımız çalışma Xin, Karalezli ve ark.'nın çalışma sonucunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızı önceki çalışmalardan ayıran özellik, diğer çalışmalarda sonuçlar speküle edilerek yorumlanmış, bizim çalışmamızda ise katılımcıların koroid kalınlığı ile serum HIF-1 α ve TNF- α düzeyi arasında korelasyon analizi yapılarak, azalmaya neden olan etyolojik faktörlerden birisi ortaya çıkarılmıştır.

Ucak ve ark. OUAS hastalarında yaptıkları çalışmada şiddetli OUAS grubunda YRDY'nin kontrol grubuna göre azaldığını ve FAZ değerlerinde anlamlı artış olduğunu bildirmişlerdir [124]. Colak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya ise 20 ağır OUAS hastası, 20 hafif-orta OUAS hastası ve 21 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. YRDY gruplarında benzer seviyelerdeydi. Her üç OUAS grubunun DRDY değerleri parafoveal bölgede azalmış idi. Perifoveal bölgede DRDY kontrol grubuna kıyasla genel ve ağır grubunda azalırken, hafif –orta grubunda her üç OUAS grubunda da koroid kalınlığı azalmıştı. OSAS hastalarındaki FAZ ise benzerdi [125]. Moyai, Cai, Colak ve ark. ise

bunun aksine anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir [125–127]. Ucak ve ark. çalışma sonucunu; kronik hipoksik koşullarda, besin veya oksijen eksiklikleri ve daha da önemlisi reaktif oksijen türlerinin artan üretiminin oksidatif strese oldukça duyarlı olan oküler dokularda ciddi sorunlara neden olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışma sonucumuz ise Ucak ve ark.'nın çalışma sonucunu retinal damar yoğunluğu açısından desteklemektedir.

OUAS hastalarında OCT-A ile ilgili ilk kantitatif ölçümleri 2017 senesinde Yu ve ark. maküler ve retinal vasküler yoğunluğu ölçerek yapmışlardır. Parafoveal ve peripapiller retinal vasküler yoğunluk UAS şiddeti ile negatif korelasyon göstermişti [92].

Cai ve ark. OUAS hastaları üzerinde yaptığı çalışma ise diurnal ritmin yüzeyel kapiller vasküler yoğunluk, derin kapiller vasküler yoğunluk ve koryokapiller vasküler yoğunluk üzerinde anlamlı fark oluşturmadığını ortaya koydu [128].

OUAS ile kardiyovasküler hastalık gelişimi arasında nedensel bir ilişki vardır. OUAS'ta kardiyovasküler hastalık gelişim patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır fakat multifaktöryel orijinli olduğu ve mortaliteyi arttırdığı düşünülmektedir [129-131]. OUAS'ın kardiyovasküler hastalığa yatkınlık oluşturduğu öne sürülen mekanizmalar arasında sempatik uyarım, vasküler endotel disfonksiyonu ve metabolik düzensizliğin yanı sıra döngüsel aralıklı hipoksi tarafından indüklenen oksidatif stres ve inflamasyon yer alır [35]. Aralıklı hipoksinin kardiyovasküler komplikasyonların patobiyolojisinde rol oynadığına dair artan kanıtlar vardır. OUAS'ta proinflamatuvar yolları aktive ederek inflamatuvar kaskadda yer alan birçok genin transkripsiyonunu sağlayan merkezi molekül NF- κ b'dir [132] Aktive ettiği bazı inflamatuvar moleküller; sitokinler (TNF- α , IL-6 ve IL-8), adezyon molekülleri (hücreler arası adezyon molekülü-1) ve enzimlerdir (siklo-oksijenaz-2) [133–135]. Greenberg ve ark. özellikle kronik aralıklı hipoksinin monositlerde NF- κ b aktivitesini artırarak kardiyovasküler risk oluşturduğunu ortaya koymuştur [133]. Kletsas ve ark. ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü) aktivasyonunda NF- κ b sinyal zincirinin önemli rol oynadığını söylemiştir [134]. Tsatsanis ise NF- κ b'nin COX-2 (Siklooksijenaz-2) enzimini aktifleyerek prostaglandin türevi inflamatuvar mediyatörlerin üretimini sağlamıştır [135]. Ayrıca artan TNF- α seviyelerinin OUAS hastalarında gelişebilecek komplikasyonlardan ACI (Acute Cerebral Infarction) ile

pozitif korelasyonu gösterilmiş olup OUAS'lı hastaların prognozunu tahmin etmede faydalı olabileceği ön görülmüştür [136].

OUAS'ta kardiyovasküler hastalığın patogenezi olarak önerilen diğer mekanizmalar sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi, inflamatuvar moleküler yolakların seçici aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, anormal koagülasyon faktörleri ve özellikle insülini içeren metabolik disregülasyondur [129-131].

Motamedi ve ark. yaptıkları çalışma ise genç, travmatik beyin hasarı veya nörodejeneratif hastalık öyküsü olmayan, öncelikle erkeklerden oluşan sağlıklı grup, hafif OUAS ve orta OUAS tanılı grupta mikrotübül stabilizatörü olan Tau proteini, TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerini karşılaştırdı. IL-6 ve Tau proteini hasta grupta anlamlı olarak yüksek bulunarak nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkili olabileceği öne sürüldü, TNF- α , ve CRP düzeylerinde ise anlamlı fark görülmedi [137]. İmanı ve ark. yetişkinler üzerinde yapılan 29 çalışmayı kapsayan metanalizde OUAS hastalarının plazma ve serum TNF- α düzeylerinin, karşılık gelen kontrol düzeylerinden önemli ölçüde yüksek olduğunu gösterdi [138]. Sarac ve ark. OUAS olan ve olmayan obez hastalarda yaptığı çalışmada TNF- α ve osteopontin seviyelerinin anlamlı olarak değişmediğini öne sürmüştür [139]. Bizim çalışmamızın sonucuna göre de serum TNF- α düzeyi OUAS grubunda, sağlıklı kontrol grubuna göre 2 kattan fazla yüksek olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna rağmen serum TNF- α düzeyi ile SFKK, YRDY ve DRDY arasında korelasyon analizi yapmamızın nedeni American Statistical Association'nun P değerinin kötüye kullanılması ve yanlış yorumlanmasıyla ilgili artan endişe nedeniyle açıkladığı prensiplere dayanmaktadır [140]. ASA özetle şunu ifade etmiştir; herhangi bir bilimsel çalışma veya deneyle ilgili herhangi bir iş modelinin, politika kararının veya sonucun P değerine değil, yalnızca belirli bir eşiği geçip geçmediği gerçeğine dayandırılması gerektiğine dikkat etmek son derece önemlidir [140]. Bu çalışmadaki eşik ise serum TNF- α düzeyinin SFKK, YRDY ve DRDY üzerinde etkisi olması idi ve yaptığımız korelasyon analizleri ile bu etkiyi ortaya çıkardık.

Gabryelska ve ark. serum HIF-1 α düzeyinin OUAS hastalarında kontrol grubuna göre artmış olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar HIF-1 α düzeyininin çalışma ve kontrol grubunda sabah ve akşam değişiklik göstermediğini, bunun da bu proteinin kronik

artışına işaret ettiğini bildirmişlerdir [141]. OUAS hastalarında HIF-1 α düzeyini yüksek bulduğumuz bu çalışma sonucu Gabryelska ve ark.'nın çalışma sonucu ile uyumlu idi. Hipoksik ortam HIF-1 α aşırı ekspresyonuna bu da NF- κ B aktivitesi ve inflamatuvar yanıtta artışa neden olur. NF- κ B aktivite artışına bağlı inflamasyon vasküler endotel hasarına neden olur. OUAS hastalarında meydana gelen aralıklı hipoksi, hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörleri olan HIF-1 ve NF- κ B aracılığıyla inflamasyon mekanizmalarını aktifler. Ayrıca çoğunluğu obez olan OUAS hastasının adipoz dokusundan salınan CRP ve IL-6 proinflamatuvar fazı güçlendirir. Aralıklı hipoksiye dokuların yanıtları da birbirinden farklıdır. NF- κ B'nin özellikle endotel hücreleri ve adipositler üzerinde, HIF-1'in ise karotid cisim üzerinde etkin olduğu düşünülmektedir. Lökositlerin ve nitrik oksidin (NO) aktivasyonunun ise NF- κ B ve HIF-1 yolları arasındaki çapraz etkileşim ile gerçekleştiği düşünülmektedir [36]. OUAS'ı incelerken dikkate değer bir diğer nokta sürekli ve aralıklı hipoksinin doku üzerindeki adaptif mekanizmalarının birbirinden farklı olmasıdır. Çünkü uzun süreli hipoksi oksijenizasyon ve doku perfüzyonun arttırmayı amaçlayan mekanizmaları devreye sokarken, aralıklı hipoksi maruziyeti inflamatuvar süreci tetikler [37]. Oksidatif stres, OUAS hastalarında endotelial bozukluğun birincil nedenlerindedir ve gelişen hipoksi endoteli daha çok hasara uğratar [42]. Hipoksi, reaktif oksijen türlerinin üretimini başlatır ve böylece hipoksi seviyesinin iyi bir göstergesi olan enflamasyonu ise indükler [43].

Garvey ve ark. OUAS'ta tekrarlayan aralıklı hipoksi döngülerinin özellikle NF- κ B ve HIF-1 üzerinden inflamatuvar yolları aktive ederek kardiyovasküler risk gelişiminde rol aldığını bildirmiştir [36]. HIF-1, çeşitli myeloid kökenli inflamatuvar hücrelerin (granülosit, makrofaj ve monosit gibi) hayatta kalma süresini uzatır bu durum onların fonksiyonel etki gücünün yüksek olmasına ve inflamasyonun artmasına neden olur [142]. HIF-1 α aralıklı hipokside vasküler yapıları koruyucu yolakların ve genlerin transkripsiyonunda rol alsa da aktive ettiği güçlü inflamatuvar mediyatörler ve neden olduğu sistemik inflamasyonun koroid katmanlarında ve vasküler yapılarda olumsuz etkilere yol açtığını çalışmamız ile doğruladık. Bu çalışma ile OUAS hastalarında aralıklı hipoksiye yanıt olarak artan serum HIF-1 α düzeylerinin koroid kalınlığında azalma ve

vasküler yapılarda yaptığı değişikliklerin literatüre sentez ve orijinal bir çalışma kazandırdığımızı düşünüyoruz.

HIF-1 α ve TNF- α birbiri ile yakın ilişkili iki mediatördür. Zhou ve ark. yapmış olduğu çalışma ile TNF- α 'nın normokside pVHL'nin HIF-1 α proteinine bağlanmasını bozarak ortamda HIF-1 α biriktirdiğini kanıtlamıştır. Aslında TNF- α , HIF-1 α 'nın her yerde bulunan bir formunun HIF-1 α mRNA' dan bağımsız bir yol ile birikmesini sağlar. TNF- α 'nın HIF-1 α biriktirmek için hipoksiden bağımsız olarak NF- κ B yolunu kullandığına dair deneysel kanıtlar sunuldu [143]. HIF-1 α ve TNF- α arasında pozitif korelasyon bulduğumuz bu çalışma Zhou ve ark.'nın çalışmasını desteklemektedir. Hellwig ve ark. HepG2 hücre kültürlerinde yaptığı deneysel çalışmada ise hücrelerinde TNF- α 'nın normokside HIF-DNA bağlanmasını orta seviyede aktiflerken, hipokside TNF- α 'nın HIF-1 aktivitesini güçlü bir şekilde arttırdığını gösterdi [144]. Haddad ve ark. ise TNF- α 'ya yanıt olarak artan reaktif oksijen radikallerinin HIF-1 α birikimini kolaylaştırdığını ileri sürmüştür [145].

Özet olarak bu çalışma OUAS'ta serum TNF- α ve HIF-1 α düzeyinin arttığını, bu artışın da inflamatuvar mekanizmalar ve vasküler endotel harabiyeti vasıtası ile koroid kalınlığında, YRDY ve DRDY' de azalmaya neden olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Koroid ve retinal dolaşım sistemik dolaşımın ve vasküler yapının bir komponentidir. Sistemik HIF-1 α ve TNF- α düzeyi ile korele olarak bulduğumuz koroid kalınlığı ve vasküler dansitede azalma aslında sistemik vasküler hasarın bir göstergesidir.

Günümüzde CPAP tedavisi OUAS tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Hastalığın semptomlarını etkili bir şekilde iyileştirir ve ilişkili uzun vadeli kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır. [36] CPAP cihazı; oda havasını inspiryum ve ekspiryumda ayarlanabilen sabit basınçla oronasal maske ve düşük dirençli hortum aracılığıyla hastaya ileten böylelikle hastanın üst solunum yolunu sürekli açık tutan cihazdır [146]. Basınç titrasyonu 4 cm H₂O ile başlayıp maksimum 15 cmH₂O ya çıkılabilir [147]. Cihaza marka özelliklerine göre hasta kompliansını artırmak için bazı özellikler eklenmiştir. Bu özellikler ekspiryum yüklenmesini azaltmak, inspiryum-ekspiryum arası geçişleri yumuşak yapmak böylelikle hastanın doğal solunum siklusuna

uyum sağlamasını kolaylaştırmaktır [148]. Minoguchi ve ark. monositler tarafından üretilen TNF- α 'nın ve serum TNF- α düzeylerinin OUAS şiddeti ile korele olduğunu ve bu hastalara uygulanan CPAP tedavisinin TNF- α seviyelerini düşürdüğünü ortaya koymuştur. Orta ila şiddetli OUAS'lı hastalarda TNF- α 'nın yükseldiğini ve bu düzeylerin CPAP tedavisi ile azaldığını göstermiştir. [149]. Ryan ve ark. ise apneik olmayan gün içinde uykuya meyilli olan horlayan grupta TNF- α 'nın artışını, bu artışın kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ama seviye olarak OUAS grubuna yetişemediğini ortaya koymuştur. Aynı çalışma CPAP tedavisinin TNF- α seviyesini düşürdüğünü ortaya koymuş olup çalışmadaki tüm denekler lipid profili, VKİ, yaş ve kan basıncı açısından eşleştirildi, hastalarda ilaç kullanımı ya da kardiyovasküler komorbiditeleri yoktu [55]. Minhan ve ark. yapmış olduğu metanaliz sistematik inflamasyonun OUAS'ta kritik rol oynayabileceğini desteklemiştir. CRP ve TNF- α 'nın OUAS'da arttığını ve bu artış trendinin hastalığın şiddetine bağlı olduğunu doğruladı. Az da olsa, yüksek CRP ve TNF- α seviyelerinin etkili CPAP tedavisi ile azaltılabileceğini ekledi [150].

Luo ve ark. meta-analiz çalışmalarında OUAS hastalarında CPAP tedavisinin sistemik TNF- α düzeyini anlamlı oranda düşürdüğünü bildirmişlerdir [151]. Liu ve ark. CPAP tedavisi almış OUAS hastalarının plasma HIF-1 α düzeyinin tedavi almamış hastalardan anlamlı düşük olduğunu bildirmişler ve şiddetli OUAS tanısını koymada pahalı ve zaman alıcı bir tanı yöntemi olan PSG yerine HIF-1 α mRNA ölçümlerini gündeme getirmiştir [152]. Tüm bu çalışmalar ve bizim çalışmamızdan çıkan ortak sonuç CPAP tedavisinin kardiyovasküler morbiditeyi azaltma mekanizmalarından birisinin sistemik HIF-1 α ve TNF- α düzeyini düşürmesidir. CPAP OUAS'ta etkin bir tedavi olmasına rağmen birçok hasta rahatsızlık nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır ve tedaviye uyum oranı değişkendir. Bu nedenle OUAS'ın neden olduğu inflamasyonun azaltılmasını direk hedef alan yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak bu güncel çalışmamız OUAS hastalarında vasküler morbiditeyi azaltmak için TNF- α ve HIF-1 α 'nın modülasyonuna yönelik araştırmalar ve tedavi stratejileri geliştirilmesi için yol gösterici olacaktır. Bunun yanında, OUAS hastalarında vasküler morbiditeye neden olan diğer mediatörlerin ortaya çıkarılması ve bu

mediatörlerin tedavi için modülasyonunu araştıran ilerideki çalışmalar için de yeni bir ufuk açacaktır.



6.KAYNAKÇA

- [1] A. A. Borb and P. Achermann, "Sleep homeostasis and models of sleep regulation," *J. Biol. Rhythms*, vol. 14, no. 6, pp. 559–570, 1999, doi: 10.1177/074873099129000894.
- [2] C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. L. Chesson, and S. Quan, "The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications," *Westchester, Am. Acad. Sleep Med.*, Jan. 2007.
- [3] S. V. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, "Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. 2003;290:1906-14," *JAMA*, no. 290, pp. 1906–14, 2003.
- [4] B. Halliwell and C. E. Cross, "Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress.," *Environ. Health Perspect.*, vol. 102 Suppl, no. Suppl 10, pp. 5–12, Dec. 1994, doi: 10.1289/ehp.94102s105.
- [5] M. H. Kryger, "Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea.," *Clin. Chest Med.*, vol. 6, no. 4, pp. 555–562, Dec. 1985.
- [6] C. Guilleminault, A. Tilkian, and W. C. Dement, "The sleep apnea syndromes.," *Annu. Rev. Med.*, vol. 27, pp. 465–484, 1976, doi: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341.
- [7] İtil O., "Uyku Bozuklukları Sınıflaması ve Tanımlar," *Toraks Derneği Merk. Uyku Bozuklukları Kursu Notları*, pp. 1–3, 2002.
- [8] N. M. Punjabi, "The epidemiology of adult obstructive sleep apnea.," *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 5, no. 2, pp. 136–143, Feb. 2008, doi: 10.1513/pats.200709-155MG.
- [9] Dündar A. Gerek M., "Uyku Apnesi Sendromu," no. 6, pp. 12–28, 1998.
- [10] Köktürk O., "Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi," *Tüberküloz ve Toraks Derg.*, no. 47, pp. 117–126, 1999.
- [11] Kokturk O KN., "Obstruktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi," *Tüberk Toraks Derg*, vol. 463, pp. 288–300, 1998.
- [12] Schwab RJ, Goldberg AN, ".,," *Sleep Apnea Syndr. Fishman AP (ed). Fishman's Pulm. Dis. Disord.*, no. 46, pp. 1617–1637, 1998.
- [13] Badr MS., "Pathophysiology of upper airway obstruction during sleep," *Clin Chest Med*, no. 19, pp. 21–32, 1998.
- [14] Fırat H., "Uyku Apne Sendromu," *Toraks Derneği 2, Kış Okulu Notları*, pp. 181–191, 2003.
- [15] Çuhadaroğlu Ç., "Uykuyla İlişkili Solunum Bozuklukları," *Türk Torak Der Akc Hast*, pp. 493–508, 2008.
- [16] K. M. Pouliot Z, Peters M, Neufeld H, "Using self-reported questionnaire data to prioritize OSA patients for polysomnography.," *Sleep*, vol. 20, no. 3, p. 232, 1997.
- [17] Ö. Ö. AKKAYA A, "Uyku Apne Sendromu Tanı Yöntemleri," *Turk Klin. J Pulm Med Spe Top.*, vol. 1, pp. 50–7, 2008.

- [18] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr, "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 328, no. 17, pp. 1230–1235, Apr. 1993, doi: 10.1056/NEJM199304293281704.
- [19] Köktürk O., "Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu," *Turk Klin. J Pulm Med Spel Top.*, vol. 1, no. 1, pp. 40–5, 2008.
- [20] S. Redline and K. P. Strohl, "Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome.," *Clin. Chest Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 1–19, Mar. 1998, doi: 10.1016/s0272-5231(05)70428-7.
- [21] E. O. Bixler, A. Kales, C. R. Soldatos, J. D. Kales, and S. Healey, "Prevalence of sleep disorders in the Los Angeles metropolitan area.," *Am. J. Psychiatry*, vol. 136, no. 10, pp. 1257–1262, Oct. 1979, doi: 10.1176/ajp.136.10.1257.
- [22] Ç. N. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, "Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı," *Tüberk Torak Derg.*, vol. 45, no. 1, pp. 7–11, 1997.
- [23] B. Izci, S. Ardic, H. Fırat, A. Sahin, M. Altınors, and I. Karacan, "Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale.," *Sleep Breath.*, vol. 12, no. 2, pp. 161–168, May 2008, doi: 10.1007/s11325-007-0145-7.
- [24] K. Banno and M. H. Kryger, "Sleep apnea: clinical investigations in humans.," *Sleep Med.*, vol. 8, no. 4, pp. 400–426, Jun. 2007, doi: 10.1016/j.sleep.2007.03.003.
- [25] L. D. Victor, "Obstructive sleep apnea.," *Am. Fam. Physician*, vol. 60, no. 8, pp. 2279–2286, Nov. 1999.
- [26] R. J. Schwab and A. N. Goldberg, "Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques.," *Otolaryngol. Clin. North Am.*, vol. 31, no. 6, pp. 931–968, Dec. 1998, doi: 10.1016/s0030-6665(05)70100-6.
- [27] K. E. Bloch, "Polysomnography: a systematic review.," *Technol. Heal. care Off. J. Eur. Soc. Eng. Med.*, vol. 5, no. 4, pp. 285–305, Oct. 1997.
- [28] editors. Butkov N, Lee-Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA, "Polysomnography," *Sleep Med. Canada Hanley-Belfus*, pp. 650–695, 2002.
- [29] P. C. Mcgregor P, Weitzman ED, "Polysomnographic recording techniques used for diagnosis of sleep disorders in a sleep disorders center.," *Am J EEG Technol*, no. 18, pp. 107–118, 1987.
- [30] D. N. Whyte KF, Allen MB, Fitzpatrick MF, "Accuracy and significance of scoring hypopneas.," *Sleep*, vol. 15, no. 3, pp. 257–60, 1992.
- [31] et al. Nieto FJ, Young TB, Lind Bk, "Association of sleepdisordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study.," *Sleep Hear. Heal. Study.*, no. 2983, pp. 1829–36, 2000.
- [32] A. S. M. Shamsuzzaman *et al.*, "Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea.," *Circulation*, vol. 105, no. 21, pp. 2462–2464, May 2002, doi:

10.1161/01.cir.0000018948.95175.03.

- [33] M. F. Topuz, N. Ture, G. Akdag, O. Arik, and P. Y. Gulhan, “The importance of systemic immune-inflammation index in obstructive sleep apnea syndrome.,” *Eur. Arch. oto-rhino-laryngology Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngological Soc. Affil. with Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg.*, vol. 279, no. 10, pp. 5033–5038, Oct. 2022, doi: 10.1007/s00405-021-07227-0.
- [34] X. Li *et al.*, “Circadian clock disruptions link oxidative stress and systemic inflammation to metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients.,” *Front. Physiol.*, vol. 13, p. 932596, 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.932596.
- [35] S. M. Caples, A. S. Gami, and V. K. Somers, “Obstructive sleep apnea.,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 142, no. 3, pp. 187–197, Feb. 2005, doi: 10.7326/0003-4819-142-3-200502010-00010.
- [36] J. F. Garvey, C. T. Taylor, and W. T. McNicholas, “Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: The role of intermittent hypoxia and inflammation,” *Eur. Respir. J.*, vol. 33, no. 5, pp. 1195–1205, 2009, doi: 10.1183/09031936.00111208.
- [37] S. Ryan, C. T. Taylor, and W. T. McNicholas, “Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome,” *Circulation*, vol. 112, no. 17, pp. 2660–2667, Oct. 2005, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746/FORMAT/EPUB.
- [38] M. Pagani *et al.*, “Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog.,” *Circ. Res.*, vol. 59, no. 2, pp. 178–193, Aug. 1986, doi: 10.1161/01.res.59.2.178.
- [39] B. Pomeranz *et al.*, “Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis.,” *Am. J. Physiol.*, vol. 248, no. 1 Pt 2, pp. H151-3, Jan. 1985, doi: 10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151.
- [40] I. A. Darby and T. D. Hewitson, “Hypoxia in tissue repair and fibrosis,” *Cell Tissue Res.*, vol. 365, no. 3, pp. 553–562, 2016, doi: 10.1007/s00441-016-2461-3.
- [41] S. Kaluz, M. Kaluzová, and E. J. Stanbridge, “Proteasomal Inhibition Attenuates Transcriptional Activity of Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) via Specific Effect on the HIF-1 α C-Terminal Activation Domain,” <https://doi.org/10.1128/MCB.00552-06>, vol. 26, no. 15, pp. 5895–5907, Aug. 2023, doi: 10.1128/MCB.00552-06.
- [42] M. Ciccone *et al.*, “Is there a correlation between OSAS duration/severity and carotid intima-media thickness?,” *Respir. Med.*, vol. 106, pp. 740–746, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.rmed.2011.12.016.
- [43] D. Lu, N. Li, X. Yao, and L. Zhou, “Potential inflammatory markers in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome,” *Biomol. Biomed.*, vol. 17, no. 1 SE-Translational and Clinical Research, pp. 47–53, Feb. 2017, doi: 10.17305/bjbms.2016.1579.
- [44] O. Arjamaa and M. Nikinmaa, “Oxygen-dependent diseases in the retina: Role of hypoxia-inducible factors,” *Exp. Eye Res.*, vol. 83, no. 3, pp. 473–483, Sep. 2006, doi: 10.1016/J.EXER.2006.01.016.
- [45] J. Fandrey, “Oxygen-dependent and tissue-specific regulation of erythropoietin gene expression.,” *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 286, no. 6, pp. R977-88, Jun. 2004, doi:

- 10.1152/ajpregu.00577.2003.
- [46] E. P. Cummins and C. T. Taylor, "Hypoxia-responsive transcription factors.," *Pflugers Arch.*, vol. 450, no. 6, pp. 363–371, Sep. 2005, doi: 10.1007/s00424-005-1413-7.
- [47] C. Cahan *et al.*, "Diurnal variations in serum erythropoietin levels in healthy subjects and sleep apnea patients.," *J. Appl. Physiol.*, vol. 72, no. 6, pp. 2112–2117, Jun. 1992, doi: 10.1152/jappl.1992.72.6.2112.
- [48] J. Rius *et al.*, "NF-kappaB links innate immunity to the hypoxic response through transcriptional regulation of HIF-1alpha.," *Nature*, vol. 453, no. 7196, pp. 807–811, Jun. 2008, doi: 10.1038/nature06905.
- [49] S. R. Walmsley *et al.*, "Hypoxia-induced neutrophil survival is mediated by HIF-1alpha-dependent NF-kappaB activity.," *J. Exp. Med.*, vol. 201, no. 1, pp. 105–115, Jan. 2005, doi: 10.1084/jem.20040624.
- [50] M. Scortegagna *et al.*, "HIF-1alpha regulates epithelial inflammation by cell autonomous NFkappaB activation and paracrine stromal remodeling.," *Blood*, vol. 111, no. 7, pp. 3343–3354, Apr. 2008, doi: 10.1182/blood-2007-10-115758.
- [51] A. A. El Solh, M. E. Akinnusi, F. H. Baddoura, and C. R. Mankowski, "Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 175, no. 11, pp. 1186–1191, Jun. 2007, doi: 10.1164/rccm.200611-1598OC.
- [52] T. Horiuchi, H. Mitoma, S.-I. Harashima, H. Tsukamoto, and T. Shimoda, "Review Transmembrane TNF-a: structure, function and interaction with anti-TNF agents," doi: 10.1093/rheumatology/keq031.
- [53] C. Fuchs, V. Forster, E. Balse, J. A. Sahel, S. Picaud, and L. H. Tessier, "Retinal-cell-conditioned medium prevents TNF-alpha-induced apoptosis of purified ganglion cells," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 46, no. 8, pp. 2983–2991, 2005, doi: 10.1167/IOVS.04-1177.
- [54] G. Tezel, X. Yang, J. Yang, and M. B. Wax, "Role of tumor necrosis factor receptor-1 in the death of retinal ganglion cells following optic nerve crush injury in mice," *Brain Res.*, vol. 996, no. 2, pp. 202–212, Jan. 2004, doi: 10.1016/j.brainres.2003.10.029.
- [55] S. Ryan, C. T. Taylor, and W. T. McNicholas, "Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome.," *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 174, no. 7, pp. 824–830, Oct. 2006, doi: 10.1164/rccm.200601-066OC.
- [56] A. N. Vgontzas, E. Zoumakis, H.-M. Lin, E. O. Bixler, G. Trakada, and G. P. Chrousos, "Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 9, pp. 4409–4413, Sep. 2004, doi: 10.1210/jc.2003-031929.
- [57] H. Zelová and J. Hošek, "TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances," *Inflamm. Res.*, vol. 62, no. 7, pp. 641–651, 2013, doi: 10.1007/s00011-013-0633-

0.

- [58] G. Murdaca, F. Spanò, P. Cagnati, and F. Puppo, “Free radicals and endothelial dysfunction: Potential positive effects of TNF- α inhibitors,” *Redox Rep.*, vol. 18, no. 3, pp. 95–99, May 2013, doi: 10.1179/1351000213Y.0000000046.
- [59] D. L. Nickla and J. Wallman, “The multifunctional choroid,” *Progress in Retinal and Eye Research*, vol. 29, no. 2. Prog Retin Eye Res, pp. 144–168, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.12.002.
- [60] Kaufman PL, “Elsevier Sağlık Bilimleri Oküler dolaşımın anatomisi.,” *Alm A. Adler'in Gözün Fizyol.*, vol. 10, 2002.
- [61] D. Van Norren and L. F. Tiemeijer, “Spectral reflectance of the human eye.,” *Vision Res.*, vol. 26, no. 2, pp. 313–320, 1986, doi: 10.1016/0042-6989(86)90028-3.
- [62] L. F. Hung, J. Wallman, and E. L. 3rd Smith, “Vision-dependent changes in the choroidal thickness of macaque monkeys.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 41, no. 6, pp. 1259–1269, May 2000.
- [63] D. Troilo, D. L. Nickla, and C. F. Wildsoet, “Choroidal thickness changes during altered eye growth and refractive state in a primate.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 41, no. 6, pp. 1249–1258, May 2000.
- [64] J. Wallman *et al.*, “Moving the retina: choroidal modulation of refractive state.,” *Vision Res.*, vol. 35, no. 1, pp. 37–50, Jan. 1995, doi: 10.1016/0042-6989(94)e0049-q.
- [65] Y. Ikuno, K. Kawaguchi, T. Nouchi, and Y. Yasuno, “Choroidal thickness in healthy Japanese subjects.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 51, no. 4, pp. 2173–2176, Apr. 2010, doi: 10.1167/iovs.09-4383.
- [66] R. F. Spaide, H. Koizumi, and M. C. Pozzoni, “Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography.,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 146, no. 4, pp. 496–500, Oct. 2008, doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032.
- [67] M. Hirata *et al.*, “Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 52, no. 8, pp. 4971–4978, Jul. 2011, doi: 10.1167/iovs.11-7729.
- [68] R. Margolis and R. F. Spaide, “A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes.,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 147, no. 5, pp. 811–815, May 2009, doi: 10.1016/j.ajo.2008.12.008.
- [69] S. A. Read, M. J. Collins, S. J. Vincent, and D. Alonso-Caneiro, “Choroidal thickness in childhood.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 54, no. 5, pp. 3586–3593, May 2013, doi: 10.1167/iovs.13-11732.
- [70] S. Mrejen and R. F. Spaide, “Optical coherence tomography: imaging of the choroid and beyond.,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 58, no. 5, pp. 387–429, 2013, doi: 10.1016/j.survophthal.2012.12.001.
- [71] W. J. Hogan MJ, Alvarado JA, “İnsan Gözünün Histolojisi. Saunders Şirketi; Philadelphia,” 1971.
- [72] R. S. Ramrattan, T. L. van der Schaft, C. M. Mooy, W. C. de Bruijn, P. G. Mulder, and P. T. de

- Jong, “Morphometric analysis of Bruch’s membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging.,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 35, no. 6, pp. 2857–2864, May 1994.
- [73] X. R. Hou, H. Miao, Y. Tao, X. X. Li, and I. Y. Wong, “Expression of cytokines on the iris of patients with neovascular glaucoma,” *Acta Ophthalmol.*, vol. 93, no. 2, pp. e100–e104, Mar. 2015, doi: 10.1111/AOS.12510.
- [74] C. Wildsoet and J. Wallman, “Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks.,” *Vision Res.*, vol. 35, no. 9, pp. 1175–1194, May 1995, doi: 10.1016/0042-6989(94)00233-c.
- [75] T. T. Norton and J. A. Rada, “Reduced extracellular matrix in mammalian sclera with induced myopia.,” *Vision Res.*, vol. 35, no. 9, pp. 1271–1281, May 1995, doi: 10.1016/0042-6989(94)00243-f.
- [76] S. L. Owens, “Indocyanine green angiography.,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 80, no. 3, pp. 263–266, Mar. 1996, doi: 10.1136/bjo.80.3.263.
- [77] D. Huang *et al.*, “Optical coherence tomography.,” *Science*, vol. 254, no. 5035, pp. 1178–1181, Nov. 1991, doi: 10.1126/science.1957169.
- [78] M. Adhi and J. S. Duker, “Optical coherence tomography--current and future applications.,” *Curr. Opin. Ophthalmol.*, vol. 24, no. 3, pp. 213–221, May 2013, doi: 10.1097/ICU.0b013e32835f8bf8.
- [79] I. Grulkowski *et al.*, “Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers.,” *Biomed. Opt. Express*, vol. 3, no. 11, pp. 2733–2751, Nov. 2012, doi: 10.1364/BOE.3.002733.
- [80] G. Ozge *et al.*, “Retina nerve fiber layer and choroidal thickness changes in obstructive sleep apnea syndrome,” *Postgrad. Med.*, vol. 128, no. 3, pp. 317–322, Jan. 2016, doi: 10.1080/00325481.2016.1159118.
- [81] P. A. Keane, H. Ruiz-Garcia, and S. R. Sadda, “Clinical applications of long-wavelength (1,000-nm) optical coherence tomography.,” *Ophthalmic surgery, lasers imaging Off. J. Int. Soc. Imaging Eye*, vol. 42 Suppl, pp. S67-74, Jul. 2011, doi: 10.3928/15428877-20110627-06.
- [82] H.-B. E. Wu L MM, “Choroidal imaging with spectral-domain optical coherence tomography.,” *Retin. Today*, vol. 1, no. 2, pp. 39–42, 2011.
- [83] et al. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Peña-García P, “Macular choroidal thickness profile in a healthy population measured by swept-source optical coherence tomography.,” *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 55, pp. 3532–42, 2014.
- [84] et al. . Touhami S, Philippakis E, Mrejen S, Couturier A, Casteran C, Levent P, “Topographic variations of choroidal thickness in healthy eyes on swept-source optical coherence tomography. 10.1167/iovs.61.3.38,” *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, vol. 61, p. 38, 2020.
- [85] Hayreh SS., “The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - myth and reality,” *Prog Retin Eye Res.*, no. 20, pp. 563–93, 2001.

- [86] Spaide RF., “Age-related choroidal atrophy,,” *Am J Ophthalmol.*, no. 147, pp. 801–10, 2009.
- [87] Laatikainen L., “Fluorescein angiographic studies of the peripapillary and perilimbal regions in simple, capsular and low-tension glaucoma,,” *Acta Ophthalmol Suppl.*, vol. 111, pp. 3–83, 1971.
- [88] et al. . Schuster A, Leuschner A, Feretos C, Blumenstein P, Troebbs S, Schwuchow S, “Choroidal thickness is associated with cardiovascular risk factors and cardiac health 10.1007/s00392-019-01498-8,” *Gutenb. Heal. Study. Clin Res Cardiol.*, vol. 1092, pp. 172–82., 2020.
- [89] C. V Regatieri, L. Branchini, J. G. Fujimoto, and J. S. Duker, “Choroidal imaging using spectral-domain optical coherence tomography,,” *Retina*, vol. 32, no. 5, pp. 865–876, May 2012, doi: 10.1097/IAE.0b013e318251a3a8.
- [90] “Gallery R. Nanophthalmous (Microphthalmous) chorioretinal folds and choroidal thickening both eyes B-Scan ultrasound <http://retinagallery.com/displayimage.php?album=261&pid=3034>: Retina Gallery.”
- [91] T. Y. P. Chui, Z. Zhong, H. Song, and S. A. Burns, “Foveal avascular zone and its relationship to foveal pit shape,,” *Optom. Vis. Sci. Off. Publ. Am. Acad. Optom.*, vol. 89, no. 5, pp. 602–610, May 2012, doi: 10.1097/OPX.0b013e3182504227.
- [92] J. Yu, K. Xiao, J. Huang, X. Sun, and C. Jiang, “Reduced Retinal Vessel Density in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients: An Optical Coherence Tomography Angiography Study,,” *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 58, no. 9, pp. 3506–3512, Jul. 2017, doi: 10.1167/IOVS.17-21414.
- [93] K. V. Chalam and K. Sambhav, “Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Diseases,,” *J. Ophthalmic Vis. Res.*, vol. 11, no. 1, p. 84, Jan. 2016, doi: 10.4103/2008-322X.180709.
- [94] K. G. Falavarjani and D. Sarraf, “Optical coherence tomography angiography of the retina and choroid; current applications and future directions,,” *J. Curr. Ophthalmol.*, vol. 29, no. 1, p. 1, Mar. 2017, doi: 10.1016/J.JOCO.2017.02.005.
- [95] R. Snell, “Clinical anatomy of the eye. The orbital blood vessels. 2nd Edition. Oxford, UK,,” *Blackwell Sci. Ltd*, no. 277, p. 89, 1998.
- [96] Sigelman J., “Retinal diseases pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston, Toronto: Little Brown and Company, .,,” *Surg. Anat. Retin.*, pp. 3–65, 1984.
- [97] L. M. Snell RS, “Clinical anatomy of the eye. Malden, Mass : Blackwell Science Inc,,” *eye ball. 2nd Ed.*, pp. 132–213, 1998.
- [98] R. Triphati, “The eye. In: Basic and clinical science course. San Francisco, CA: The foundation of the American academy of ophthalmology,,” *Am. Acad. Ophthalmol. Sect. 2.*, pp. 47–92, 1999.
- [99] H. A. Quigley, J. Katz, R. J. Derick, D. Gilbert, and A. Sommer, “An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage,,” *Ophthalmology*, vol. 99, no. 1, pp. 19–28, 1992, doi: 10.1016/S0161-6420(92)32018-4.
- [100] J. B. Jonas, W. M. Budde, and S. Panda-Jonas, “Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head,,” *Surv. Ophthalmol.*, vol. 43, no. 4, pp. 293–320, 1999, doi: 10.1016/S0039-6257(98)00049-

6.

- [101] R. J. Britton, S. M. Drance, M. Schulzer, G. R. Douglas, and D. K. Mawson, "The area of the neuroretinal rim of the optic nerve in normal eyes," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 103, no. 4, pp. 497–504, 1987, doi: 10.1016/S0002-9394(14)74271-0.
- [102] Q. H. Varma R, Tielsch JM, "Race, age, gender, and refractive error-related differences in the normal optic disk. *Arch Ophthalmol.*" vol. 112:, pp. 1068–1076, 1994.
- [103] N. G. Jonas JB, Gusek GC, "Optic disc, cup and neuroretinal rim size, configuration, and correlations in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*" vol. 29, pp. 1151–1158, 1988.
- [104] P. K. Jonas JB, "No Title," *Opt. disc Morphol. high-pressure glaucoma. Ophthalmol.*, no. 92, pp. 511–514, 1995.
- [105] E. G. Society., "Terminology and Guidelines for Glaucoma," vol. 2nd Editio, 2003.
- [106] J. Flammer, "Glaucoma. Verlag Hans Huber, Bern, . 38.," 2001.
- [107] J.J. Kanski, "Clinical Ophthalmology. Oxford. Butterworth. Heinemann.," pp. 185–262, 1999.
- [108] M. F. Armaly, "Genetic Determination of Cup/Disc: Ratio of the Optic Nerve," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 78, no. 1, pp. 35–43, 1967, doi: 10.1001/archopht.1967.00980030037007.
- [109] C. B. Toris, "Pharmacotherapies for glaucoma.," *Curr. Mol. Med.*, vol. 10, no. 9, pp. 824–840, Dec. 2010, doi: 10.2174/156652410793937778.
- [110] B. Nemesure, R. Honkanen, A. Hennis, S. Y. Wu, and M. C. Leske, "Incident open-angle glaucoma and intraocular pressure.," *Ophthalmology*, vol. 114, no. 10, pp. 1810–1815, Oct. 2007, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.04.003.
- [111] B. R. Pérez-Rico C, Gutiérrez-Díaz E, Mencía-Gutiérrez E, Díaz-de-Atauri MJ, "Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy. 2014;252:1345-57.," *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, no. 252, pp. 1345–57, 2014.
- [112] Fraser CL., "Obstructive sleep apnea and optic neuropathy: Is there a link?," *Curr Neurol Neurosci*, no. 14, p. 465, 2014.
- [113] R. R. Faridi O, Park SC, Liebmann JM, "Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome.," *Clin Exp Ophthalmol*, no. 40, pp. 408–19, 2012.
- [114] H. P. Foster GE, Poulin MJ, "Intermittent hypoxia and vascular function: Implications for obstructive sleep apnoea.," *Exp Physiol*, no. 92, pp. 51–65, 2007.
- [115] et al. Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, "Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome.," *Eye*, no. 19, pp. 575–9, 2005.
- [116] W. Wang, M. He, and W. Huang, "Changes of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis.," *Curr. Eye Res.*, vol. 42, no. 5, pp. 796–802, May 2017, doi: 10.1080/02713683.2016.1238942.
- [117] C. Xin, J. Wang, W. Zhang, L. Wang, and X. Peng, "Retinal and choroidal thickness evaluation by

- SD-OCT in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAS),” *Eye (Lond)*, vol. 28, no. 4, pp. 415–421, 2014, doi: 10.1038/EYE.2013.307.
- [118] S. Copete, I. Flores-Moreno, J. A. Montero, J. S. Duker, and J. M. Ruiz-Moreno, “Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes,” *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 98, no. 3, pp. 334–338, Mar. 2014, doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303904.
- [119] V. Manjunath, M. Taha, J. G. Fujimoto, and J. S. Duker, “Choroidal thickness in normal eyes measured using Cirrus HD optical coherence tomography,” *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 150, no. 3, pp. 325–329.e1, Sep. 2010, doi: 10.1016/j.ajo.2010.04.018.
- [120] A. Karalezli, F. C. Eroglu, T. Kivanc, and R. Dogan, “Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study,” *Int. J. Ophthalmol.*, vol. 7, no. 6, pp. 1030–1034, 2014, doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.06.22.
- [121] E. E. Karaca, F. Ekici, N. G. Yalçın, T. U. Çiftçi, and Ş. Özdek, “Macular choroidal thickness measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Sleep Breath.*, vol. 19, no. 1, pp. 335–341, Mar. 2015, doi: 10.1007/s11325-014-1025-6.
- [122] M. Ö. Zengin, T. Öz, A. Baysak, E. Çınar, and C. Küçükerdönmez, “Changes in choroidal thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*, vol. 45, no. 4, pp. 298–304, 2014, doi: 10.3928/23258160-20140624-02.
- [123] B. Küçük, E. Sırakaya, and Ş. Delibaş, “Posterior segment assessment in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Sleep Breath.*, vol. 23, no. 3, pp. 997–1005, Sep. 2019, doi: 10.1007/s11325-019-01837-z.
- [124] T. Ucak and E. Unver, “Alterations in Parafoveal and Optic Disc Vessel Densities in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome,” *J. Ophthalmol.*, vol. 2020, p. 4034382, 2020, doi: 10.1155/2020/4034382.
- [125] M. Çolak *et al.*, “Evaluation of retinal vessel density and foveal avascular zone measurements in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Int. Ophthalmol.*, vol. 41, no. 4, pp. 1317–1325, 2021, doi: 10.1007/s10792-020-01690-0.
- [126] L. Moyal, E. Blumen-Ohana, M. Blumen, C. Blatrix, F. Chabolle, and J.-P. Nordmann, “Parafoveal and optic disc vessel density in patients with obstructive sleep apnea syndrome: an optical coherence tomography angiography study,” *Graefe’s Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. = Albr. von Graefes Arch. fur Klin. und Exp. Ophthalmol.*, vol. 256, no. 7, pp. 1235–1243, Jul. 2018, doi: 10.1007/s00417-018-3943-7.
- [127] Y. Cai, G.-S. Sun, L. Zhao, F. Han, M.-W. Zhao, and X. Shi, “Quantitative evaluation of retinal microvascular circulation in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea using optical coherence tomography angiography,” *Int. Ophthalmol.*, vol. 40, no. 12, pp. 3309–3321, Dec. 2020,

doi: 10.1007/s10792-020-01518-x.

- [128] Y. Cai *et al.*, “Diurnal changes of retinal microvascular circulation and RNFL thickness measured by optical coherence tomography angiography in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 13, p. 947586, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.947586.
- [129] N. S. Marshall, K. K. H. Wong, P. Y. Liu, S. R. J. Cullen, M. W. Knuiman, and R. R. Grunstein, “Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study,” *Sleep*, vol. 31, no. 8, pp. 1079–1085, Aug. 2008.
- [130] T. Young *et al.*, “Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort,” *Sleep*, vol. 31, no. 8, pp. 1071–1078, Aug. 2008.
- [131] W. T. McNicholas and M. R. Bonsignore, “Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities,” *Eur. Respir. J.*, vol. 29, no. 1, pp. 156–178, Jan. 2007, doi: 10.1183/09031936.00027406.
- [132] A. Williams and S. M. Scharf, “Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation—is NF-kappaB the key?,” *Sleep Breath.*, vol. 11, no. 2, pp. 69–76, Jun. 2007, doi: 10.1007/s11325-007-0106-1.
- [133] H. Greenberg, X. Ye, D. Wilson, A. K. Htoo, T. Hendersen, and S. F. Liu, “Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 343, no. 2, pp. 591–596, May 2006, doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.015.
- [134] D. Kletsas, H. Pratsinis, G. Mariatos, P. Zacharatos, and V. G. Gorgoulis, “The proinflammatory phenotype of senescent cells: the p53-mediated ICAM-1 expression,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1019, pp. 330–332, Jun. 2004, doi: 10.1196/annals.1297.056.
- [135] C. Tsatsanis, A. Androulidaki, M. Venihaki, and A. N. Margioris, “Signalling networks regulating cyclooxygenase-2,” *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 38, no. 10, pp. 1654–1661, 2006, doi: 10.1016/j.biocel.2006.03.021.
- [136] Y. Xin, S. Li, H. Liu, and B. Liu, “Periostin and TNF- α expression levels in peripheral blood of patients with acute cerebral infarction combined with obstructive sleep apnea syndrome and their predictive value for clinical prognosis,” *BMC Neurol.*, vol. 22, no. 1, p. 358, 2022, doi: 10.1186/s12883-022-02885-x.
- [137] V. Motamedi *et al.*, “Elevated tau and interleukin-6 concentrations in adults with obstructive sleep apnea,” *Sleep Med.*, vol. 43, pp. 71–76, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.sleep.2017.11.1121.
- [138] M. M. Imani, M. Sadeghi, H. Khazaie, M. Emami, D. Sadeghi Bahmani, and S. Brand, “Serum and Plasma Tumor Necrosis Factor Alpha Levels in Individuals with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Meta-Analysis and Meta-Regression,” *Life (Basel, Switzerland)*, vol. 10, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.3390/life10060087.
- [139] F. Sarac, O. K. Basoglu, C. Gunduz, H. Bayrak, C. Biray Avci, and F. Akcicek, “Association of osteopontin and tumor necrosis factor- α levels with insulin resistance in obese patients with

- obstructive sleep apnea syndrome.,” *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 34, no. 7, pp. 528–533, 2011, doi: 10.3275/7287.
- [140] H. Sharma, “Statistical significance or clinical significance? A researcher’s dilemma for appropriate interpretation of research results.,” *Saudi J. Anaesth.*, vol. 15, no. 4, pp. 431–434, 2021, doi: 10.4103/sja.sja_158_21.
- [141] A. Gabryelska, B. Szmyd, J. Szemraj, R. Stawski, M. Sochal, and P. Białasiewicz, “Patients with obstructive sleep apnea present with chronic upregulation of serum HIF-1 α protein.,” *J. Clin. sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 16, no. 10, pp. 1761–1768, Oct. 2020, doi: 10.5664/jcsm.8682.
- [142] T. Cramer *et al.*, “HIF-1 α is essential for myeloid cell-mediated inflammation.,” *Cell*, vol. 112, no. 5, pp. 645–657, Mar. 2003, doi: 10.1016/s0092-8674(03)00154-5.
- [143] J. Zhou, T. Schmid, and B. Brüne, “Tumor necrosis factor- α causes accumulation of a ubiquitinated form of hypoxia inducible factor-1 α through a nuclear factor- κ B-dependent pathway.,” *Mol. Biol. Cell*, vol. 14, no. 6, pp. 2216–2225, Jun. 2003, doi: 10.1091/mbc.e02-09-0598.
- [144] T. Hellwig-Bürgel, K. Rutkowski, E. Metzen, J. Fandrey, and W. Jelkmann, “Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α stimulate DNA binding of hypoxia-inducible factor-1,” *Blood*, vol. 94, no. 5, pp. 1561–1567, 1999, doi: 10.1182/blood.v94.5.1561.417a06_1561_1567.
- [145] J. J. Haddad and S. C. Land, “A non-hypoxic, ROS-sensitive pathway mediates TNF- α -dependent regulation of HIF-1 α ,” *FEBS Lett.*, vol. 505, no. 2, pp. 269–274, 2001, doi: 10.1016/S0014-5793(01)02833-2.
- [146] C. E. Sullivan, F. G. Issa, M. Berthon-Jones, and L. Eves, “Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares.,” *Lancet (London, England)*, vol. 1, no. 8225, pp. 862–865, Apr. 1981, doi: 10.1016/s0140-6736(81)92140-1.
- [147] C. A. Kushida *et al.*, “Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea.,” *J. Clin. sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.*, vol. 4, no. 2, pp. 157–171, Apr. 2008.
- [148] M. H. Sanders, J. M. Montserrat, R. Farré, and R. J. Givelber, “Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application.,” *Proc. Am. Thorac. Soc.*, vol. 5, no. 2, pp. 161–172, Feb. 2008, doi: 10.1513/pats.200709-150MG.
- [149] K. Minoguchi *et al.*, “Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome.,” *Chest*, vol. 126, no. 5, pp. 1473–1479, Nov. 2004, doi: 10.1378/chest.126.5.1473.
- [150] M. Yi *et al.*, “The causal relationships between obstructive sleep apnea and elevated CRP and TNF- α protein levels,” *Ann. Med.*, vol. 54, no. 1, pp. 1578–1589, Dec. 2022, doi: 10.1080/07853890.2022.2081873.

- [151] Y. Luo, F.-R. Zhang, J.-L. Wu, and X.-J. Jiang, "Efficacy of continuous positive airway pressure on TNF- α in obstructive sleep apnea patients: A meta-analysis.," *PLoS One*, vol. 18, no. 3, p. e0282172, 2023, doi: 10.1371/journal.pone.0282172.
- [152] C. Liu, H. Wang, C. Zhu, and S. Wang, "Plasma expression of HIF-1 α as novel biomarker for the diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.," *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 34, no. 12, p. e23545, Dec. 2020, doi: 10.1002/jcla.23545.



EK-1: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



Sayı : E-40465587-050.01.04-232
Konu : Etik Kurul

19.10.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat OKUTUCU

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu Hastalarında Retina ve Koroid Yapılarında Meyda Gelen Hastalıkların Serum Hipoksi İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (HIF-1a) ve Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-a) ile Değerlendirilmesi” isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre 14.10.2021 tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, 2021/178 karar numarası ile bilimsel ve etik yönden uygun bulunmuştur
Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU
Başkan