



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İç Hastalıkları Kliniği

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMUNUN
ŞİDDETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Emine USLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KAYSERİ-2014



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

KAYSERİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İç Hastalıkları Kliniği

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE
SENDROMUNUN(OUAS) ŞİDDETİ İLE
ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE
NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI(NLO)
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Emine USLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Uzm. Dr. Hatice KARAGÖZ

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, becerilerimizin gelişmesine katkıda bulunan, yanında çalışmaktan onur duyduğum Dâhiliye Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Ali İhsan GÜNAL, Doç. Dr. Orhan Kürşat POYRAZOĞLU ve Uzm. Dr. Adile ORTAKÖYLÜOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, emeğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Hatice KARAGÖZ'e,

Asistanlığım boyunca bizlere büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan, tezime büyük katkı sağlayan Doç. Dr. Mehmet KANBAY'a, tezimin hazırlanması sırasında emeğini esirgemeyen, her konuda bana ışık tutan, destek olan Uzm. Dr. A. Samet ERDEN'e, tez verilerimi toplamamda emeği geçen Nöroloji uzmanımız Uzm. Dr. Sevgi ARIK YÜKSEL'e, eğitimim boyunca yakınlık ve desteklerini gördüğüm Doç. Dr. Ahmet KARAMAN'a, Doç. Dr. Aydın ÜNAL'a ve Uzm. Dr. Meral MERT'e bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. İlhami ÇELİK'e, Kardiyoloji Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Hüseyin ARINÇ'a, Radyoloji Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Ahmet SAVRANLAR'a, Hastanemiz Başhekimi Doç. Dr. İbrahim ÖZCAN'a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren ve mesleki gelişimimde katkıları olan, bizden abi sıcaklığını esirgemeyen Uzm. Dr. Ali ÇETİNKAYA ve Uzm. Dr. Vedat GENCER başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza, beraber çalışmaktan ve tanımaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Sunmuş oldukları sonsuz sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan Annem, Babam ve Kardeşlerime ve sorunumu kendisiyle paylaşmadan bana çözüm önerileriyle gelen, her an yanımda olan, canım arkadaşım, tanımakta geç kaldığım kardeşim Dr. Sibel GÜRBÜZ'e sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Emine USLU

2014, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| SİMGELER ve KISALTMALAR..... | v |
| TABLolar LİSTESİ..... | vii |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | viii |
| ÖZET..... | viii |
| ABSTRACT | xi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.UYKU..... | 3 |
| 2.1.1.Tanım | 3 |
| 2.1.2.Tarihçe..... | 3 |
| 2.1.3.Uyku Fizyolojisi..... | 3 |
| 2.1.4.Uyku Bozuklukları Sınıflaması | 3 |
| 2.1.4.1. Uykuda Solunum Bozuklukları | 4 |
| 2.1.4.1.1. Tanım:..... | 4 |
| 2.1.4.1.2.Genel Tanımlar | 5 |
| 2.1.4.1.3. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması: | 7 |
| 2.2. OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)..... | 7 |
| 2.2.1. Tanım: | 7 |
| 2.2.2. Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri: | 7 |
| 2.2.3. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.2.4. Fizyopatoloji | 9 |
| 2.2.5. Risk Faktörleri: | 10 |
| 2.2.6. Tanı | 10 |
| 2.2.6.1. Semptomlar: | 11 |

| | |
|--|-----------|
| 2.2.6.2.Polisomnografi (PSG)..... | 12 |
| 2.2.7. OUAS Sınıflaması..... | 12 |
| 2.2.8.OUAS Tedavisi..... | 13 |
| 2.2.8.1.Genel Önlemler | 13 |
| 2.2.8.2. Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi | 14 |
| 2.2.9. Uyku Apne Sonuçları | 14 |
| 2.2.9.1.Obstrüktif Apne Sırasında Oluşan Akut Hemodinamik Değişiklikler | 15 |
| 2.3. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE TROMBOSİT AKTİVASTONU | 17 |
| 2.3.1. Trombositlerin Yapısı | 17 |
| 2.3.2. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)..... | 18 |
| 2.3.3.Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı..... | 20 |
| 2.4. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLO) | 20 |
| 3. MATERYAL ve METOT | 22 |
| 3.1.MATERYAL..... | 22 |
| 3.2.METOD | 23 |
| 4. BULGULAR | 25 |
| 4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER..... | 25 |
| 4.2.YAŞ VE OUAS AÇISINDAN DEĞERLENDİRME | 26 |
| 4.3.YAŞ VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME | 26 |
| 4.4. BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKİ) VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ | 27 |
| 4.5. BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKİ) VE AHİ GRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ..... | 27 |
| 4.6.CİNSİYET VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ | 28 |
| 4.7. CİNSİYET VE AHİ GRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ | 29 |
| 4.8. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ..... | 29 |
| 4.9. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE AHİ GRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ..... | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 4.10. MUTLAK NÖTROFİL SAYISI/MUTLAK LENFOSİT SAYISI ORANI (NLO) İLE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ | 30 |
| 4.11. MUTLAK NÖTROFİL SAYISI/MUTLAK LENFOSİT SAYISI ORANI(NLO) İLE AHİGRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ..... | 30 |
| 5. TARTIŞMA..... | 31 |
| 5.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 32 |
| 5.2. YAŞ İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .. | 33 |
| 5.3. BKİ İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ... | 34 |
| 5.4. OTH İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ .. | 35 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER..... | 37 |
| KAYNAKLAR..... | 38 |

SİMGELER ve KISALTMALAR

| | |
|-----------------|---|
| AHI | : Apne Hipopne İndeksi |
| APAP | : Auto. adjusted continuous positive airway pressure |
| ASDA | : American Sleep Disorders Association |
| BK / WBC | : Beyaz Kan Hücresi |
| BKİ | : Beden Kitle İndeksi |
| BPAP | : Bilevel Positive Airway Pressure |
| CPAP | : Continuous Positive Airway Pressure |
| CSA | : Central Sleep Apnea |
| EEG | : Elektroensefalografi |
| EMG | : Elektromiyografi |
| EOG | : Elektrookülografi |
| EPAP | : Expiratory Positive Airway Pressure |
| ICSD | : The International Classification of Sleep Disorders |
| IL | : İnterlökin |
| IPAP | : Inspiratory Positive Airway Pressure |
| KOAH | : Kronik obstruktif akciğer hastalığı |
| mg/dl | : Miligram / Desilitre |
| ml/dk | : Mililitre / Dakika |
| mmHg | : Milimetre Civa |
| MWT | : Maintenance of wakefulness |
| NLO | : Nötrofil / Lenfosit Oranı |
| NREM | : Non Rapid Eye Movement |

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| OHS | : Obezite Hipoventilasyon Sendromu |
| OTH | : Ortalama Trombosit Hacmi |
| OUAS | : Obstruktif Uyku Apne Sendromu |
| PDW | : Trombosit Dağılım Genişliği |
| PET | : Pozitron Emisyon Tomografisi |
| PHT | : Pulmoner Hipertansiyon |
| PSG | : Polisomnografi |
| RDI | : Respiratory Disturbance İndeks |
| REM | : Rapid Eye Movement |
| RERA | : Respiratory Effort Related Arousal |
| TLO | : Trombosit/ Lenfosit Oranı |
| USB | : Uykuda Solunum Bozuklukları |
| ÜSY | : Üst Solunum Yolu |

TABLULAR LİSTESİ

| | | |
|---------------|--|----|
| Tablo 2.1: | ICSD Sınıflaması..... | 4 |
| Tablo 2.2: | OUAS’da Risk Faktörleri | 10 |
| Tablo 2.3: | OUAS Semptomları Açısından Değerlendirilmesi Gereken Yüksek Riskli Hastalar | 11 |
| Tablo 2.4: | Rutin Genel Sağlık Değerlendirmesinde OUAS Taraması için Sorulması Gerekenler..... | 11 |
| Tablo 2.5: | OUAS semptomları | 12 |
| Tablo 2.6: | OUAS Sonuçları..... | 15 |
| Tablo 4.1.1: | Basit Horlama ve OUAS’ın Cinsiyete Göre Dağılımı | 25 |
| Tablo 4.1.2: | Basit Horlama ve OUAS’ın Yaşa Göre Dağılımı | 26 |
| Tablo 4.1.3: | OUAS’ın Şiddetine Göre Yaş Ortalaması | 26 |
| Tablo 4.2.1: | OUAS ve Kontrol Grubu Arasında Yaşın Değerlendirilmesi | 26 |
| Tablo 4.3.1: | AHI Skoruyla Yaş Arasındaki İlişki | 27 |
| Tablo 4.4.1: | Tanı ile BKİ Arasındaki İlişki..... | 27 |
| Tablo 4.5.1: | AHI Skoruyla BKİ Arasındaki İlişki..... | 28 |
| Tablo 4.6.1: | Cinsiyet ile OUAS Varlığı Arasındaki İlişki | 28 |
| Tablo 4.7.1: | Cinsiyet ile OUAS Şiddeti Arasındaki İlişki | 29 |
| Tablo 4.8.1: | OTH ve OUAS Varlığı Arasındaki İlişki | 29 |
| Tablo 4.9.1: | OTH ve OUAS Şiddeti Arasındaki İlişki | 30 |
| Tablo 4.10.1 | NLO ve OUAS Varlığı Arasındaki İlişki | 30 |
| Tablo 4.11.1: | NLO ve OUAS Şiddeti Arasındaki İlişki | 31 |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Şekil 2.1: Obstruktif Apne | 5 |
| Şekil 2.2: Santral Apne | 5 |
| Şekil 2.3: Mikst Apne | 6 |
| Şekil 2.4: Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması | 9 |
| Şekil 2.5: OUAS'ta tedavi şekilleri | 13 |
| Şekil 2.6: Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi | 16 |
| Şekil 2.7: Normal ve aktive trombositin elektron mikroskopisi ile elde edilen görüntüleri | 19 |

ÖZET

Amaç: OUAS (obstrüktif uyku apne sendromu), toplumda sık görülen, birçok sistemik etkisi bulunan önemli bir uyku bozukluğudur. Hipertansiyondan uykuda ani ölümlere kadar en önemli komplikasyonları kardiyovasküler sistemde üzerinde görülmektedir. Bu nedenle OUAS'lı hastalara erken tanı koymak ve tedavi etmek, mortalite ve morbiditeyi de azaltacaktır. OUAS'lı hastalarda etiyoloji kesin olarak bilinmemesine karşın, yoğun yerel ve sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiştir. OUAS'da üst solunum yolu inflamasyonu hava yolu tıkanmasında önemli rol oynar. Buna karşın sistemik inflamasyon kardiyovasküler morbiditeyi etkiler. Sistemik inflamasyonda bilinen C reaktif protein (CRP), leptin, TNF- α , interlökin-6 gibi güçlü proinflamatuvar belirteçlerin varlığı artmış olarak gösterilmiştir. Ancak bu belirteçlerin her yerde çalışılması mümkün değildir, mümkün olsa dahi maliyet uygun değildir.

Bu çalışmada amaç;Ortalama Trombosit Hacmi ve Nötrofil Lenfosit Oranı düzeylerinin ölçümünün OUAS varlığı ve şiddetiyle ilgili tanı değerinin belirlenmesidir.

Yöntem: Polikliniğe başvuran her hastada tam kan sayımı çalışılması hemen her yerde yapılabilir ve maliyet olarak uygun bir materyaldir. Bu çalışmaya toplam 351 olgu alındı.Tüm olgulara Polisomnografi(PSG) yapıldı. PSG sonucuna göre hastaların 211'i orta-ağır, 62'si hafif OUAS ve 78'i kontrol grubuna alındı. Ayrıca hastalardan OTH, Nötrofil ve Lenfosit sayısı düzeylerini içeren laboratuvar tetkikleri için PSG öncesi kan alındı. Bu gruplarda bakılan değerlere göre OTH veNLO'nun hastalığın şiddeti ve OUAS ile ilişkisine bakılmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda OUAS varlığı ile OTH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak OTH ve OUAS varlığı arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumsuz bulunmuştur. Bu durumda çalışmamıza alınan olguların sigara içiciliği, DM, HT, KAH gibi komorbit durumlarının göz ardı edilmesinin payı olabileceği düşünülmektedir ve bu durum çalışmamızı önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda Apne Hipopne İndeksi ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda NLO ve OUAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda düşük dereceli inflamasyona neden olabilecek diğer kriterler dışlanmamış olup daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Obstruktif uyku apne sendromu, apne hipopne indeksi, ortalama trombosit hacmi, nötrofil lenfosit oranı

ABSTRACT

Purpose: OSAS (obstructive sleep apnea syndrome) is an important sleep disorder with many systemic effects, which is frequently seen in society. The most significant complications occur in the cardiovascular system, varying from hypertension to sudden death in sleep. Thus, getting an early diagnosis in patients with OSAS and treatment will abate the mortality and morbidity. It will also be possible to protect these patients from the cardiovascular mortality and morbidity of OSAS at early stages if any parameters that show the risk of cardiovascular disease can be found. Although the etiology of OSAS is uncertain, intense local and systemic inflammation are present in these patients. In obstructive sleep apnea syndrome, upper airway inflammation has a potential role in upper airway collapse, whereas systemic inflammation relates to cardiovascular morbidity. The presence of systemic inflammation, characterized by elevated levels of certain potent pro-inflammatory mediators, such as C reactive protein, leptin, TNF- α , IL-6, may predispose to the development of cardiovascular complications observed in patients with OSAS. However, these biomarkers are not able to work wherever possible, even if not cost-effective.

In the present study, we aimed to determine the diagnostic value of mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio levels to show the presence and severity of OSAS.

Methods: In all patients who admitted to the clinic that complete blood count can be done almost anywhere and cost effective. A total of 351 patients were included in this study. All patients polysomnography (PSG) was performed. Based on the PSG results, 211 cases were diagnosed as moderate to severe OSAS, 62 cases were diagnosed as mild OSAS and 78 cases, which are not diagnosed as OSAS, were included in the control group. It also contains the values of neutrophils and lymphocytes from patients for laboratory tests, blood samples were taken before PSG. Viewed in this group based on the values, mean platelet volume and value of the ratio of neutrophils and lymphocytes; OSAS severity and association with OSAS were analyzed.

Result: In our study, significant relationship was found between MPV and OSAS. However, a negative correlation was observed between the presence of MPV and sleep

apnea. This study was incompatible with the literature. In our study, a statistically significant difference was found between apnea-hypopnea index and MPV.

In our study, a statistically significant difference was observed between NLR and sleep apnea. However, the study of other criteria that may cause low-grade inflammation and further studies are needed to be excluded.

Keywords: Obstructive sleep apnea syndrome, apnea-hypopnea index, mean platelet volume, neutrophil lymphocyte ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu(OUAS) toplumda %1-5 oranında görülen bir hastalıktır. Daha çok orta yaş grubu erkeklerde görülür(1).OUAS tanısı uykuda yapılan polisomnografi (PSG) kaydı ile obstrüktif tipte apne veya hipopnelerin hesaplanması (apne-hipopne indeksi-AHI) ile konulur (2). Tedavisi ise günümüzde pozitif hava yolu basıncı (PAP) uygulayan cihazlarla yapılmaktadır (3). OUAS uyku sırasında tekrarlayan, en az 10 saniye süre ile tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu dönemlerinin ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalmanın eşlik ettiği, artmış solunum çabası ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir sendromdur. Obstrüksiyonlar sonucunda oluşan hipoksemi ve bu sırada gelişen sempatik sinir sistem aktivasyonu ile olgularda kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (4).

OUAS'lılarda tekrarlayan apnelerin yol açtığı hipoksemi, apneyi sonlandıran arousalyantının sebep olduğu sempatik aktivasyon, hipoksemimin artırdığı oksijen radikalleri, inflamasyon zincirini aktive ederek vasküler hasara ve böylece endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (5).

Beyaz küre (BK) sayımı hastalarda inflamatuvar durumu değerlendirmek için basit ve ucuz bir yöntem olarak düşünülebilir. Artmış BK sayısı kardiyovasküler risk ile ilişkili bulunmuştur, ancak hangi BK alt tipinin riski daha çok artırdığı bilinmemektedir (6-11). Nötrofiller, BK'nin bir alt popülasyonu olarak inflamatuvar süreçle doğrudan ilişkilidir ve şimdiye kadar fazla ilgi görmemiştir. Nötrofillerin akut koroner sendrom (AKS) patofizyolojisinde yer aldığına dair azımsanmayacak sayıda kanıt olması nedeniyle, mevcut rollerinin daha ayrıntılı bir biçimde araştırılması ilgi çekici duruma gelmiştir. Aynı zamandan nötrofil / lenfosit oranı (NLO) kardiyak olmayan hastalıklarda prognostik bir belirteç olarak gösterilmiştir. Ayrıca perkütan kardiyak girişim yapılan hastalarda da prognostik bir belirteç olarak çalışılmıştır (13).

Ortalama trombosit hacmi (OTH), trombositlerin büyüklüğünün bir ölçüsü olup trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Hacimce büyük olan trombositler metabolik ve enzimsel olarak daha aktif özellikte olup, daha yüksek protrombotik potansiyele sahiptirler (14). Artmış OTH düzeylerinin artmış trombosit aktivasyonu,

agregasyonu, tromboksan sentezi, beta-tromboglobulin salınımı ve adhezyonmolekülü ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (15,16).

Tam kan sayımı başvuru sırasında rutin olarak değerlendirilmektedir ve nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve ortalama trombosit hacmi(OTH),OUAS tanısı ile kabul edilen hastalarda uygun bir risk sınıflama belirteci olabilir.Başvuru sırasındaki BK sayımında değerlendirilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve OTHgünlük klinik karar vermede yardımcı bir parametre olabilir. Bu çalışmada OUAS öntanısıyla değerlendirilen hastalarda NLO'nin ve OTH'nin,OUAS varlığını öngördürücü özelliği ve OUAS tanılı hastalarda OUAS şiddetiyle ilişkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.UYKU

2.1.1.Tanım

Uyku, kişinin uygun duyuşsal ya da başka uyarınlarla geri döndürülebilien bir bilinçsizlikhali olmasının yanı sıra, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir (17).

2.1.2.Tarihçe

Uyku hakkında bilinen ve tahmin edilen tüm özellikler uyku tanrısıHipnoz'a atfedilmiştir (18).

Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır (18,20).

1975'te ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütölmeye başlanmıştır (18).

1981'de ise Collin Sullivan tarafından OUAS tedavisinde CPAP(Continuous Positive Airway Pressure) ilk olarak uygulanmıştır (17).

2.1.3.Uyku Fizyolojisi

Uyku, homojen bir süreç değildir. Beynin farklı bölgeleri tarafından kontrol edilen ve birbirinden farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren bazı evrelerden oluşur.Hızlı göz hareketlerinin izlendiği hızlı göz hareketleri (REM)ile uyku ve bellek ile koordinasyonun kurulmadığı hızlı göz hareketlerinin olmadığı (NREM) uyku adı altında iki uyku evresi tanımlanmıştır (23).

Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (25).

2.1.4.Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku bozuklukları, uykunun miktarı ve kalitesiyle ilgili sorunlar (aşırı uyku, uykusuzluk gibi) ya da uyku sırasında yaşanan anormal olayları (horlama, uykuda dış gıcırdatma, uykuda nefes durması, uyurgezerlik gibi) içermektedir (18). Uykuda yaşanan olayları değerlendirmek için altın standart yöntem, gece boyunca uykuda birçok fizyolojik parametrenin eşzamanlı kaydı, analiz ve yorumlanmasına verilen adıyla polisomnografidir (PSG) (24).

Modern anlamda ilk sınıflama 1979 yılında Association of Sleep Disorders Centers tarafından yapılmış ve "*Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders*" adıyla yayınlanmıştır (26).

Aradan geçen yıllarda eleştiriler doğrultusunda sınıflamanın yeniden güncellenmesi gündeme gelmiş, en son 2005 yılında yeniden hazırlanarak "Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2" (International Classification of Sleep Disorders Version 2-ICSD-2) adıyla yayınlanmıştır (28).

Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-2 sınıflaması 85 uyku bozukluğunu kapsamakta ve 8 ana gruptan oluşmaktadır (Tablo2.1).

Tablo 2.1: ICSD sınıflaması (28)

- ✓ İnsomnialar
- ✓ Uykuda solunum bozuklukları
- ✓ Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
- ✓ Sirkadyen ritim uyku bozuklukları
- ✓ Parasomniler
- ✓ Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- ✓ İzole semptomlar, normal varyantları
- ✓ Diğer uyku bozuklukları

2.1.4.1. Uykuda Solunum Bozuklukları

2.1.4.1.1. Tanım:

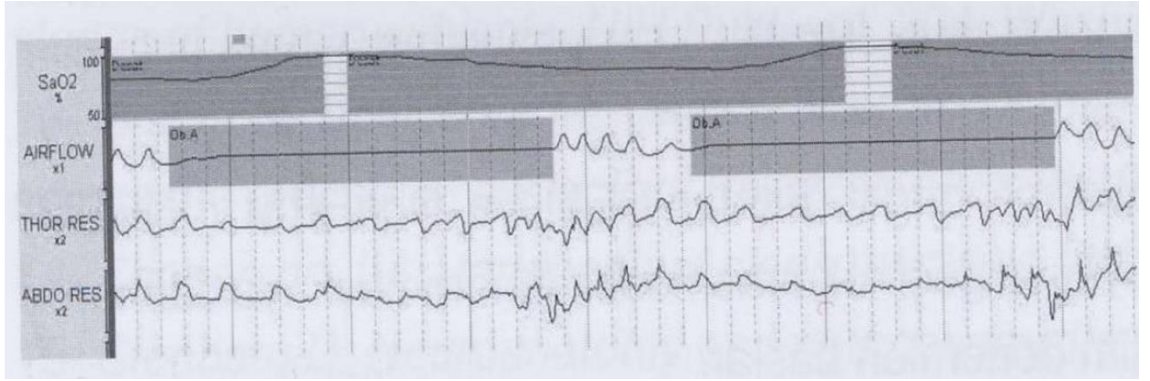
Uyku sırasında solunum paterninde, patolojik düzeydeki değişikliklere bağlı olarak gelişen ve bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttıran klinik tablolar, uykuda solunum bozuklukları olarak tanımlanır (17).

2.1.4.1.2.Genel Tanımlar

Apne: Grekçe soluk alamama anlamına gelen apne solunum sisteminde hava akımının en az 10 saniye süre kesilmesi ile karakterize bir durumdur. Obstruktif, mikst ve santral apne olarak değerlendirilir (29).

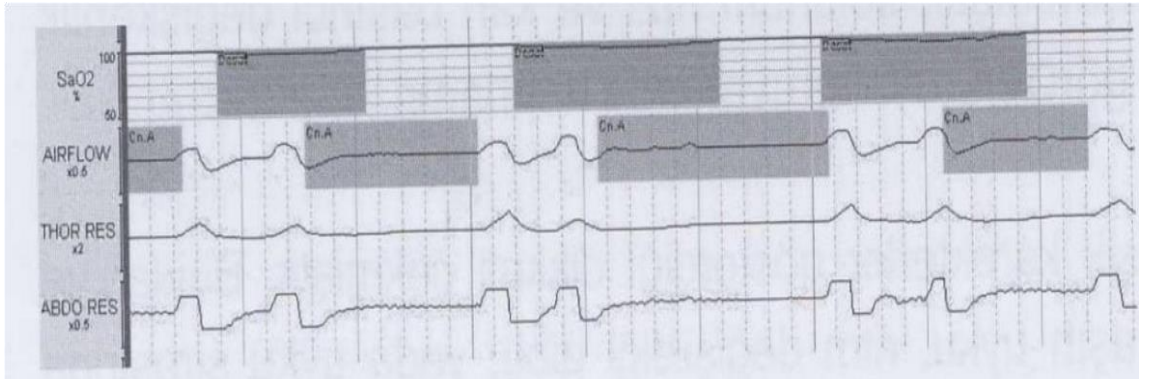
Hipopne: En az 10 saniye süreyle uyku sırasında solunum amplitüdünün bazal seviyeye göre net bir şekilde, en az %50 oranında azalması ve solunum amplitüdünde belirgin düşmeyle beraber oksijen saturasyonunda en az %3'lük azalma veya arousal olmasıdır (30,31).

Obstruktif apne ve hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının devam etmesi yada artması ile karakterizedir(Şekil 2.1) (31).



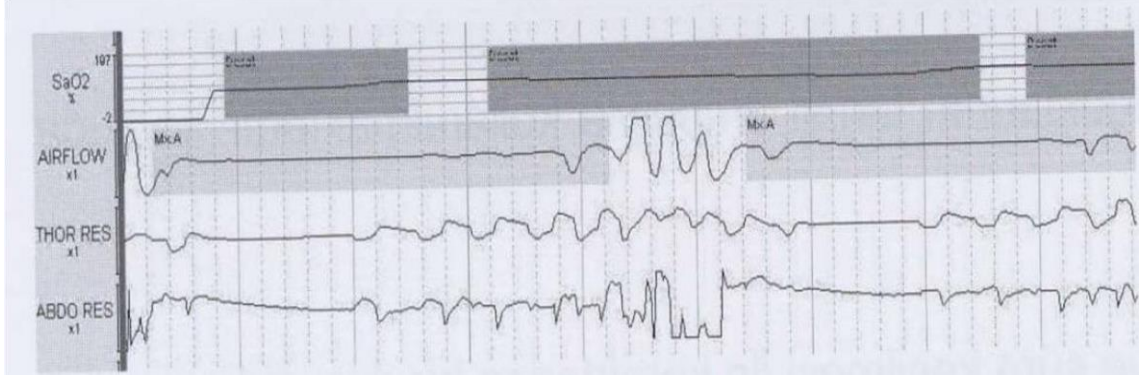
Şekil 2.1: Obstruktif Apne

Santral Apne ve Hipopneler: Apne ya da hipopneler sırasında solunum çabasının olmamasıdır (Şekil 2.2) (31).



Şekil 2.2:Santral Apne

Mikst Apne ve Hipopneler: Santral apne ya da hipopne gibi başlayıp, obstruktif apne ya da hipopne gibi sonlanan durumlardır. Olayın başlangıcında solunum çabası yok iken solunum çabası başlaması ile karakterizedir (Şekil 2.3) (29).



Şekil 2.3: Mikst Apne

Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin saat başına düşen sayısıdır (31).

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin saat başına düşen sayısıdır (31).

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desaturasyonlarının saat başına düşen sayısıdır (31).

RERA (Respiratory Effort Related Arousal): Apne ya da hipopne tanımına uymayan, solunum çabasında artışla karakterize arousalla sonlanan bir durumdur (31).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index = RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların saat başına düşen sayısıdır (31).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler oluşmasıdır(31).

Arousal İndeksi (ARI): Uyku sırasında arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır. Bu indeks 10'a kadar normal kabul edilir (32).

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

Toplam Uyku Süresi (Total sleep time = TST): Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

2.1.4.1.3. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması:

ICSD-2'ye göre uykuya bağlı solunum bozuklukları 5 ana başlıkta incelenir:

1- Santral uyku apne sendromu:

- Primer santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Yüksek irtifada görülen santral uyku apnesi
- Cheyne-Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- İlaçlara bağlı santral uyku apnesi
- Çocukluk çağı primer santral uyku apnesi

2-Obstrüktif uyku apne sendromu:

- Erişkin
- Pediyatrik

3-Uykuya bağlı hipoksemi/hipoventilasyon sendromları:

- Uyku ilişkili non-obstrüktif alveoler hipoventilasyon, idiyopatik
- Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

4-Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi sendromları

- Pulmoner parankimal veya vasküler patolojilere bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi sendromu
- Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi sendromu
 - Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi sendromu

5-Diğer

2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OUAS)

2.2.1. Tanım:

Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur (33).

2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri:

ICSD-2 tanı ölçütlerine göre OUAS tanısı için A, B ve D veya C ve D olmalıdır (28).

A: Aşağıdakilerden en az biri:

- 1) Gündüz aşırı uyku hali, hipersomnolans, yorgunluk, sabahları dinlenmeden uyanma, insomnia
- 2) Uykuda tıkanıklık, boğulma hissi, nefes alamama ile birlikte arousallar
- 3) Yatak eşinin tanık olduğu horlama, apne veya her ikisi

B: Polisomnografik bulgular:

- 1)Uykuda saat başına en az 5 adet solunumsal olayın gerçekleşmesi (Apne, hipopne, RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı veya bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

C: Polisomnografik bulgular:

- 1) Uykuda saat başına en az 15 solunumsal olayın gerçekleşmesi (apne, hipopne veya RERA)
- 2) Solunumsal olayların tamamı veya bir kısmı esnasında solunumsal çabanın devam etmesi

D: Yakınmaların başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik hastalık ya da madde ve ilaç kullanımı ile açıklanamaması

2.2.3. Epidemiyoloji

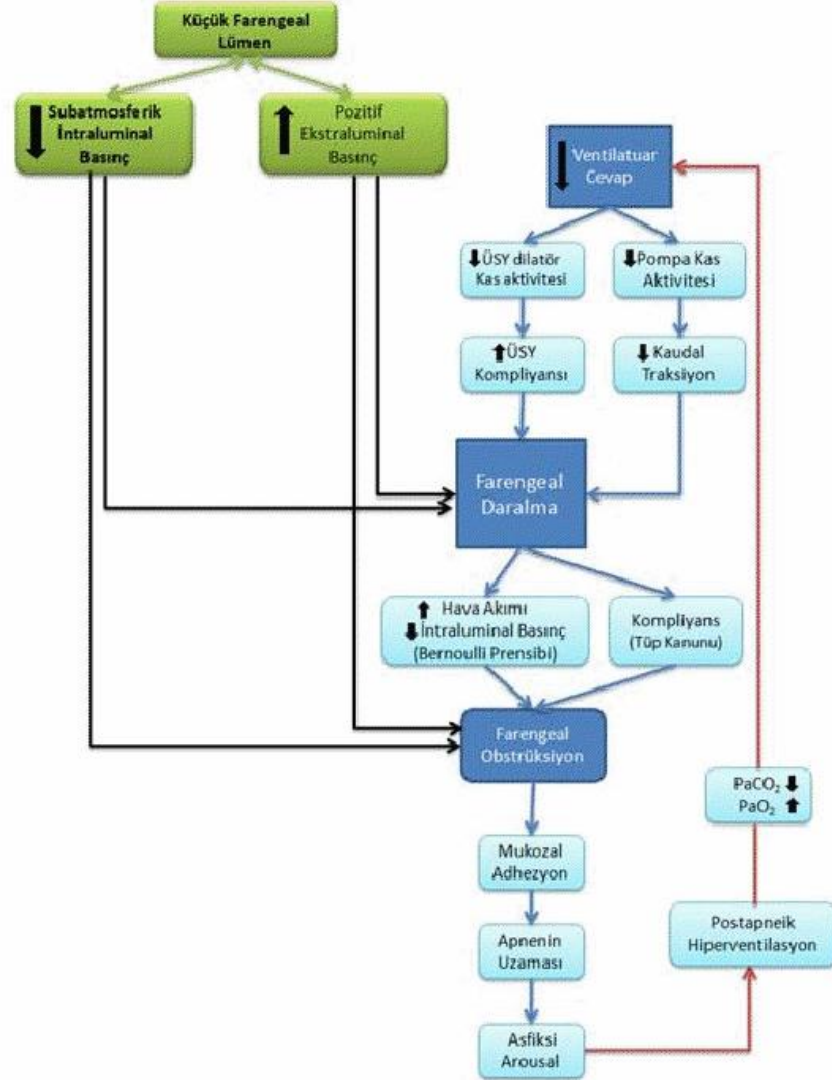
Uykuda görülen solunum rahatsızlıklarının sık görülen bir şekli olan obstrüktif uyku apnesi (OUAS), genel erişkin popülasyonda %1-5 arasında görülür (1).

Türkiye'de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %0,9-1,9 olarak bulunmuştur (34). Erkeklerde (%4), kadınlara oranla (%2) 2 kat daha fazla görülür (35). Irklar arasında da farklılık gösterebilir, siyah ırkta beyaz ırka göre daha sık görülür (36).

2.2.4. Fizyopatoloji

Üst solunum yolu, burun deliklerinden trakeaya uzanan bir yapıdır. Birçok fonksiyonu olan bu yapının OUAS gelişimi açısından en önemli bölümü farenkstir. OUAS'lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu aynı anda farklı bölgelerde meydana gelebilmektedir. En sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde obstrüksiyon izlenmektedir (37).

Olayın üst solunum yolunda gerçekleşiyor olması bir neden değil sonuç olup, tetiği çeken faktörün santral mekanizmalar kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (Şekil 2.4) (37) .



Şekil 2.4: Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumunun fizyopatolojik mekanizması (37)

2.2.5. Risk Faktörleri:

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan veya kollabe olmasını kolaylaştıran faktörler OUAS eğilimini artırmakta olup, OUAS'ın en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir (Tablo 2.2) (17).

Tablo 2.2: OUAS'da risk faktörleri

| | |
|---|---------------------------------------|
| ✓ | Yaş |
| ✓ | Cinsiyet |
| ✓ | Obezite |
| ✓ | İrk |
| ✓ | Boyun çevresi |
| ✓ | Sigara, alkol, sedatif ilaç kullanımı |
| ✓ | Genetik faktörler |
| ✓ | Eşlik eden hastalıklar |

Yaş: OUAS sıklığı 40-65 yaşlarında artmaktadır (41). Ancak 65 yaşından sonra OUAS görülme sıklığı bazı yayınlara göre azalmaktadır (1, 42)

Cinsiyet: 80'li yıllarda yapılan çalışmalarda kadın/erkek oranları 1/7-1/10 gibi değerlerde bulunmuştur. Oysaki 90'lı yıllarda yapılan çalışmalarda kadınlarda da oldukça yüksek sıklık saptanmış ve her yaş grubu için kadın/erkek oranı 1/3 olarak belirtilmiştir (43).

Obezite: Özellikle santral obezite üst solunum yolu çevresinde yağ birikimi ile üst solunum yolu açıklığı ve kompliyansını etkileyerek, abdominal yağ birikimi ile de solunum paternini etkileyerek OUAS'a eğilimi arttırmaktadır (44).

2.2.6. Tanı

OUAS'ın belirlenmesine, uyku anamnezi değerlendirilerek başlanır. Öncelikle genel sağlık değerlendirmesi yapılır, ikinci olarak OUAS semptomları değerlendirilir ve üçüncü olarak OUAS için yüksek risk taşıyan ve ileri kapsamlı tetkik yapılacak hastalar belirlenir (Tablo 2.3 ve 2.4) (47).

Tablo 2.3:OUAS semptomları açısından değerlendirilmesi gereken yüksek riskli hastalar

| | |
|---|---|
| ❖ | Obez. (BKİ>30) hastalar |
| ❖ | Konjestif kalp yetmezliği olan hastalar |
| ❖ | Atriyal fibrilasyon tanısı olanlar |
| ❖ | Tedaviye dirençli hipertansiyonu olan hastalar |
| ❖ | Tip 2 diyabetes mellitus tanısı olanlar |
| ❖ | Noktürnal aritmileri olan hastalar |
| ❖ | Geçirilmiş serebrovasküler olay hikâyesi olanlar |
| ❖ | Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar |
| ❖ | Trafikte riskli araba kullanımı olanlar |
| ❖ | Bariatrik cerrahi öncesi preoperatif değerlendirmedeki hastalar |

Tablo 2.4: Rutin genel sağlık değerlendirmesinde OUAS taraması için sorulması gerekenler

| |
|---|
| Hasta obez mi? |
| Hasta retrognatik mi? |
| Hasta gündüz aşırı uyku halinden ve horlamadan şikâyet ediyor mu? |
| Hastanın hipertansiyon tanısı var mı? |

OUAS tanı yöntemleri beş ana başlıkta incelenebilir;

1. Klinik tanı
2. Radyolojik tanı
3. Endoskopik tanı
4. Polisomnografi
5. Yardımcı tanı yöntemleri

2.2.6.1. Semptomlar:

OUAS'ın klasik bulgu ve semptomları, uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyon bulguları ile ilişkilidir. Üç majör semptom tanımlanmaktadır. Bunlar: Horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir.

Tablo 2.5: OUAS semptomları (49)

| | |
|---|---|
| <p>Majör Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Horlama ❖ Tanıklı apne ❖ Gündüz aşırı uyku hali | <p>Kardiyopulmoner Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Uykuda boğulma hissi ❖ Atipik göğüs ağrısı ❖ Noktürnal aritmiler |
| <p>Nöropsikiyatrik Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Uyanınca baş ağrısı ❖ Yetersiz ve bölünmüş uyku ❖ İnsomni ❖ Karar verme yeteneğinde azalma ❖ Hafıza zayıflaması, unutkanlık ❖ Karakter ve kişilik değişiklikleri ❖ Çevreye uyum güçlüğü ❖ Depresyon, anksiyete, psikoz ❖ Uykuda anormal motor aktivite | <p>Diğer Semptomlar</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Ağız kuruluğu ❖ Gece terlemesi ❖ Noktürnal öksürük ❖ Noktüri. enürezis ❖ Libido azalması, impotans ❖ İşitme kaybı ❖ Gastro-özofageal reflü |

2.2.6.2. Polisomnografi (PSG)

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. PSG, uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi vermektedir.

Veriler elde edildikten sonra polisomnografinin skorlanması ve yorumu Rechtschaffen ve Kales kriterlerine uygun olarak yapılır (60).

2.2.7. OUAS Sınıflaması

AHI'ye göre OUAS derecelendirmesi yapılabilir (61, 62).

Hafif: AHI: 5-15/saat ve hafif dikkat gereken aktivitelerde uykululuk

Orta: AHI: 15-30/saat ve bir miktar dikkat gereken aktivitelerde uykululuk

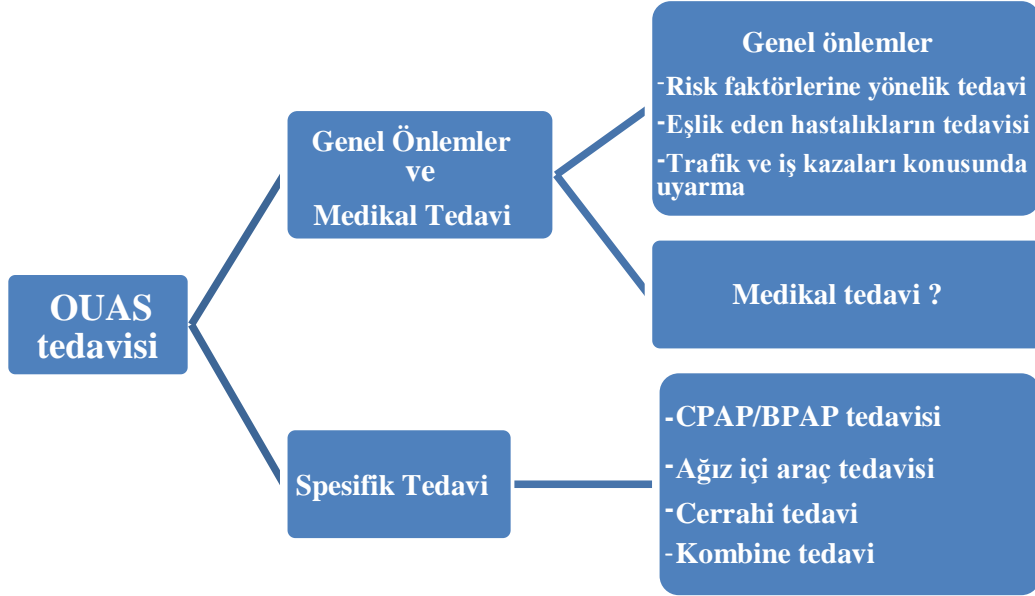
Ağır: AHI> 30/saat ve aktif dikkat gerektiren aktivitelerde uykululuk

2.2.8.OUAS Tedavisi

OUAS'ın tedavisinde amaç;

- 1) Semptomları azaltmak
- 2) Medikal komplikasyonları (Hipertansiyon, MI, stroke, erken ölüm, vs.) önlemek,
- 3) Kaza yapma riskini azaltmak,
- 4) Yaşam kalitesini arttırmaktır (63).

OUAS'ta uygulanabilecek tedavi şekilleri Şekil 2.5'te gösterilmiştir (64).



Şekil 2.5: OUAS'ta tedavi şekilleri

2.2.8.1.Genel Önlemler

1. Kilo verme
2. Sigaranın bırakılması
3. Alkol ve sedatif-hipnotiklerden sakınma
4. Yatış pozisyonu

5. Eşlik eden hastalıkların tedavisi

2.2.8.2.Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi

Sürekli pozitif basınçlı hava verilerek ÜSY obstrüksiyonun engellenmesi esasına dayanan tedavi şeklidir. Pozitif havayolu basıncı (PHB-Positive airway pressure=PAP) tedavisi orta ve ağır dereceli OUAS'da seçilebilecek tedavi seçeneğidir (60). Günümüzde orta ve ağır dereceli OUAS'da en temel tedavi yöntemi pozitif havayolu basıncı tedavisidir.

Pozitif havayolu basıncının etki mekanizması: PHB cihazı basınçlı hava üreten bir cihazdır. Amaç üst solunum yolunda lümen içindeki basıncı atmosfer basıncına göre daha yüksek basınçlı hale getirmektir. Böylece hava akımının normal olmasını sağlar (68).

2.2.9. Uyku Apne Sonuçları

OUAS varlığında uykuda yaşanan solunumsal bozuklukların yanında diğer sistemlere özellikle kardiyovasküler sisteme ait ciddi komplikasyonlar yaşanmaktadır (Tablo 2.6). OUAS hastalarında görülen komplikasyonların temelinde iki önemli olay vardır (74):

1-Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılmasıdır ki bu durum intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

2-Sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle otonom sinir sistemi aktivasyonudur (74).

Tablo 2.6. OUAS Sonuçları (74)

| Kardiyovasküler Sonuçları | Nörolojik Sonuçlar |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Sistemik hipertansiyon | Serebrovasküler hastalık |
| İskemik kalp hastalığı | Gündüz aşırı uyku hali |
| Sol kalp yetmezliği | Sabah baş ağrısı |
| Pulmoner hipertansiyon | Noktürnal epilepsi |
| Sağ kalp yetmezliği | Huzursuz ve yetersiz uyku |
| Kardiyak aritmiler | |
| Ani ölüm | |
| Pulmoner Sonuçları | Endokrin Sonuçları |
| Overlap sendromu | Libido azalması, |
| Bronşial hiperreaktivite | İmpotans |
| Nefrolojik Sonuçları | Psikiyatrik Sonuçları |
| Noktüri | Bilişsel bozukluk |
| Proteinüri | Anksiyete |
| Noktürnal enürezis | Depresyon |
| Gastrointestinal Sonuçları | Hematolojik Sonuçları |
| Gastro-özofageal reflü | Sekonder polistemi |
| Sosyoekonomik Sonuçları | Diğer |
| Trafik ve iş kazaları | İşitme kaybı |
| Ekonomik kayıplar | Glokom |
| İş kaybı | |
| Evlilik sorunları | |
| Yaşam kalitesinin azalması | |
| Mortalite | |

2.2.9.1.Obstrüktif Apne Sırasında Oluşan Akut Hemodinamik Değişiklikler

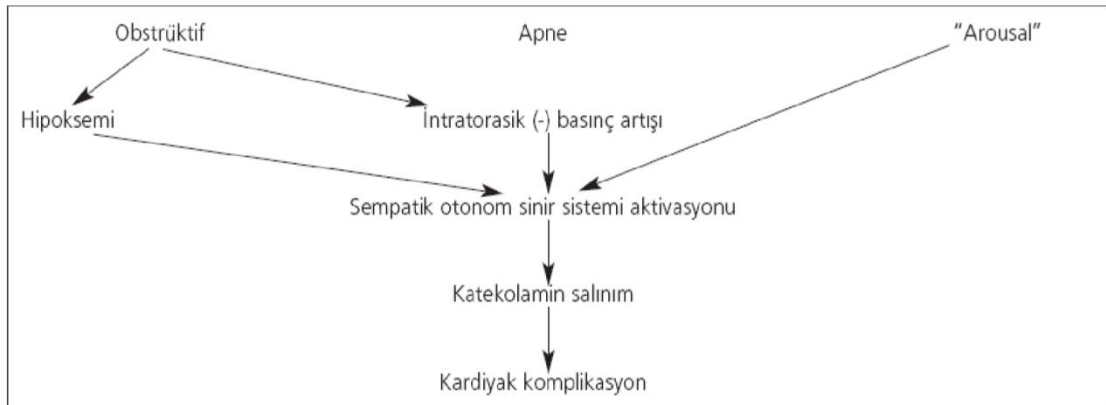
Tedavi edilmemiş orta-ağır OUAS'lıların kısa süreli takip edildikleri çalışmalarda, hastalarda artmış oranda kardiyovasküler olay olduğu saptanmıştır. Ancak, eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörleri nedeni ile OUAS'ın kardiyovasküler morbidite üzerindeki bağımsız rolünü değerlendirme ile ilgili veriler sınırlı olmuştur (74).

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden sorumlu tutulan üç temel mekanizma vardır:

1) İntratorasik negatif basınç artışı: Obstrüktif apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Apneler sırasında intratorasik negatif basıncın -80 cm H₂O'nun altına düşebileceği bildirilmiştir (76). Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması intraplevral basınç dalgalanmalarına ve intratorasik negatif basınç artışına, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur.

2) Hipoksemi: Hipoksemi karotid kemoreseptörlerini uyararak, yaygın vazokonstriksiyon ve katekolamin salınımında artışa neden olurlar. Apneler sırasında oksijen saturasyonu %65'in altına düştüğünde, hipoksiye bağlı sistemik vazokonstriksiyonun daha belirgin olduğu bildirilmiştir (77). Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; alveolar hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ile pulmoner hipertansiyon da oluşabilmektedir. Uyku boyunca tekrarlayan hipoksi atakları pulmoner arter basıncında akut yükselmelere neden olabilmektedir (78).

3) Katekolamin salınımı: Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi ve apneyi sonlandıran "arousal" yanıtının oluşturduğu sempatik aktivasyon, katekolaminlerin salınımına neden olmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastalarda; kan ve idrarda katekolamin düzeylerinin yüksek olduğu ve başarılı bir Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (SPHB) tedavisi sonrası kontrollerde katekolamin düzeylerinin düştüğü gösterilmiştir (79). Şekil 2.7'de OSAS'da kardiyovaskülerkomplikasyonların fizyopatolojisi özetlenmiştir (80).



Şekil 2.7: Kardiyovasküler komplikasyonların fizyopatolojisi (80)

2.3. ORTALAMA TROMBOSİT HACMi (OTH) VE TROMBOSİT AKTİVASTONU

2.3.1. Trombositlerin Yapısı

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel bir rol oynar. Normalde $7,06 \pm 4,85 \mu\text{m}^3$ hacminde, $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$ çapında ve $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ kalınlıktadır. Trombosit boyutları kişiden kişiye değişebildiği gibi çeşitli hastalıklarda küçük veya büyük trombositlere rastlanabilir.

Trombositler 4 farklı granül içerir: α -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlar. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler. α -granüller, trombositlerde en çok bulunan granüllerdir. Elektron mikroskopik olarak 3 farklı zona ayrılmıştır. B-tromboglobülin ve PF-4, yoğun nükleotid bölgesinde bulunur. vWF, periferel zonun tübüler yapılarında yer alır. Trombospondin ve fibrinojen, granüler matrikste yer alır. α -granüllerinde yer alan diğer proteinler albumin, immünglobülin G, fibronektin, PDGF, glikoprotein IIb/IIIa, β -amiloid protein prekürsörü, faktör V(FV), multimerin, FV/Va bağlayıcı protein, TGF- β 1 ve plazminojen aktivatördür. α -granüllerinin membranında yer alan proteinler ise P-selektin, glikoprotein IIb/IIIa, granül membran protein-33, PECAM- 1, glikoprotein Ib, V ve IX ve osteonektindir.

Yoğun granüllerin başlıca içeriği adenin nükleotidleri [adenozin trifosfat (ATP) ve adenozin difosfat (ADP)], guanin nükleotidleri [guanozin trifosfat (GTP) ve guanozin difosfat (GDP)], P_i, kalsiyum ve magnezyumdur. Yoğun granüllerin membranları ise P-selektin ve granülofizinin içerir.

Lizozomlar asit hidrolazları içeren tek granüldür. Lizozomlarda β -heksozaminidaz ve β -gliserofosfataz da dahil çok sayıda enzim vardır. Lizozomal membran glikoprotein (LIMPCD63) ve Lizozom ilişkili membran proteini (lysosomal associated membrane

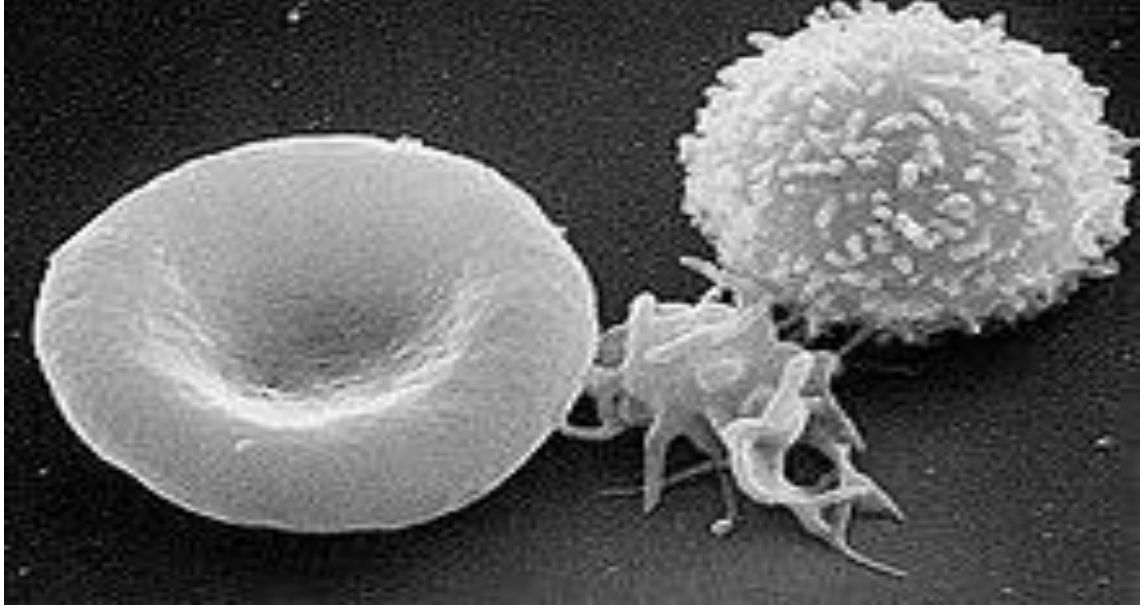
proteins-1; LAMP-1) ve 2 (LAMP-1 ve 2) trombosit aktivasyonu sonucu trombosit membranında eksprese edilir. Lizozomların içeriğinin diğer granüllere göre daha yavaş ve daha az salınması ve trombin ve kollajen gibi daha güçlü agonistlere gereksinim göstermesi lizozomların hemostazdan çok trombus lizisinde rol oynadığını düşündürür.

Mikroperoksizomlarda hidrojen peroksitin yıkımında rol alan katalaz bulunur (81).

2.3.2. Ortalama Trombosit Hacmi (OTH)

Son yıllarda OTH trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (16, 82). Trombosit hacim parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ek maliyet oluşturmadan otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilirler (64). Trombosit sayısı, OTH, plateletkrit, trombosit dağılım genişliği (TDG) gibi parametrelerin kullanılmaya başlamasıyla trombosit fonksiyonları daha iyi değerlendirilmeye başlamıştır. OTH trombositlerin boyutlarını belirler ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunun bir belirteçidir. Yüksek OTH trombositlerin normalden daha büyük olduğunu gösterirken, trombopoez ve trombosit aktivasyonunun arttığını işaret eder. Daha büyük trombositler daha reaktif olacaklarından çeşitli mikro ve makrovasküler hastalıklarda rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri trombosit büyüklüğüne bağlıdır (17). Büyük trombositler metabolik olarak daha aktif, küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona daha yatkın, hemostazın sağlanmasında daha etkilidir (16, 83, 84).

Normal OTH değerleri antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldığında 4,5-8,5 fL iken, Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) kullanıldığında bu değer 7-13fL olarak ölçülmektedir (86). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha yüksek olup kadın ve erkeklerde değişiklik göstermez (87). Artmış OTH, trombopoetik strese cevap olarak megakaryositik büyümede artmayla ilişkilidir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler. OTH trombosit üretiminin arttığı hallerde artar, trombosit üretiminin bozulduğu hallerde azalır (88). Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeni ile toplumda OTH, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (89).



Şekil 2.8.Normal (solda) ve aktive trombositin (sağda) elektron mikroskopisi ile elde edilen görüntüleri

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpura’da (ITP) olduğu gibi trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük ortalama trombosit hacmi’nin kanama epizodlarına yatkınlıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (90). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (91). Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (91). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa ortalama trombosit hacmi sadece artmakla kalmaz aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında OTH ve TDG önem taşır (91, 92). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkidiğini düşündürmektedir (91).

Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler artan trombosit sayısının izleyen stimölasyonuna bağlı olabilir. Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda OTH yüksekliği düşük ya da sınırdaki trombosit sayısı ile birlikte dir. Yetersiz trombopoiesis olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise OTH normalden küçük olmaktadır (91).

2.3.3.Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı

Trombosit stimölasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile ortalama trombosit hacminin ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda trombositopeniler, trombositozlar, konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek, hipotiroidide düşük), kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs, kronik venöz yetmezlik, gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi, organik solvent toksisitesi gibi pek çok konuda ortalama trombosit hacminin klinik kullanımı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak ortalama trombosit hacmin ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (91).

2.4. NÖTROFİL LENFOSİT ORANI (NLO)

Sistemik inflamatuvar yanıtta dolaşımdaki beyaz kan hücrelerinin oranlarının göreceli değişikliği izlenmektedir (153-155). Nötrofilinin varlığı genellikle göreceli lenfopeniye eşlik eder. Nötrofillenfosit oranı (NLO) kritik hastalardasistemikinflamatuvar yanıtımbasit birindeksi olaraköne sürülmüştür(156). İnflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır(157). Akut koroner sendromda nötrofil düzeylerindeki artışın, miyokart hasarının yaygınlığı ve kısa dönem prognozu ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmişti (158). Akut koroner sendromdaki nötrofil artışının yanısıra akut strese bağlı görölen lenfopeni de immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Lenfopeninin stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir (159). Son

yıllarda, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir indeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu indeks çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (145).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışma Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda Ocak 2009 - Temmuz 2012 tarihleri arasında başvuran hastaların geriye dönük olarak incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir.

3.1.MATERYAL

Bu çalışmaya dahiliye ve nöroloji polikliniklerine başvuran ve OUAS düşünülen 153 erkek, 198 kadın olmak üzere toplam 351 olgu alındı. Bir gecelik polisomnografik izlem yapılan tüm hastalar çalışmaya alındı. Olgulara öncelikle OUAS tanısına yönelik standart bir anket formu uygulandıktan sonra tüm sistem fizik muayeneleri, beden kitle indeksi ($BKI = \text{ağırlık/boy}^2$) (kg/m^2) hesaplamak için boy ve kilo ölçümleri PSG öncesi tamamlandı. $BKI < 20 \text{ kg/m}^2$ düşük, $BKI = 20-24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, $BKI = 25-29,9 \text{ kg/m}^2$ aşırı kilolu ve $BKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obez olarak değerlendirildi. Ayrıca hastalardan OTH, nötrofil ve lenfosit sayısı düzeylerini içeren laboratuvar tetkikleri için PSG öncesi kan alındı. PSG uygulanacağı gün hastalara alkol almamaları, öğleden sonra uyumamaları ve herhangi bir sedatif ilaç kullanmamaları söylendi.

OUAS dışında başka bir uyku ilişkili solunum hastalığı olanlar, uyku etkinliği %60'ın altında olanlar ve/veya total uyku süresi 4 saatin altında olanlar, gebeler, üst solunum yolu malignitesi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

OUAS tanısı için tek başına apne-hipopne indeksinin (AHI) 15 üzerinde olması ya da 5-15 arasında olup eşlik eden OUAS semptomları veya kardiyovasküler/serebrovasküler risk faktörlerinin olması şartı arandı (9). Aynı dönemde başvuran ve $AHI < 5$ olan olgular ise kontrol grubu olarak alındı. AHI değerine göre olgular hafif ($AHI = 5-15$), orta ($AHI = 16-30$) ve ağır ($AHI > 30$) OUAS olarak gruplandırıldı.

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda bulunca hazırlanan uyku yeterliliğinin (uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranı) en az %60 ve daha fazla olmasına dikkat edildi. Standart ölçüm parametreleri olarak 4 kanal EEG (C4A1, C3A2, O2A1, O1A2) uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirildi, ayrıca EOG, EKG, EMG (çene ve tibialis anterior), torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, oronazal hava akımı ve pulse oksimetri ile parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri yapıldı.

Ortalama trombosit hacmi, nötrofil ve lenfosit sayısı tripotasyum EDTA'lı kan örneklerinde çalışıldı. Kan örnekleri alındıklarından sonraki 30 dakika içinde otomatik ölçüm cihazı kullanılarak ölçüldü.

Polisomnografik çalışmada *apne*; 10 saniye ve daha fazla süreyle hava akımının durması olarak kabul edildi. Torako-abdominal hareketlerin varlığına rağmen *apne* varsa “*obstrüktif*”, *apne* ile birlikte solunum çabası da yoksa “*santral*”, başlangıçta *santral* tipte olan *apne* solunum çabasına rağmen devam ediyorsa “*mikstapne*” olarak yorumlandı. *Hipopne* ise; hava akımında 10 saniye ve daha fazla süreyle en az %50 azalmayla birlikte oksijen saturasyonunda %3'lük düşme veya arousal gelişmesi şeklinde tanımlandı. Kayıt sonrası manuel skorlama ile uyku, solunum ve kardiyak değerlendirme yapıldı. Böylece uyku evrelemesi, solunum paternindeki değişiklikler (*apne*, *hipopne*, arousal vb), kalp hızındaki değişiklikler ve aritmilerin varlığı ve uyku esnasında bacakların periyodik hareketleri (Periodic movements of the legs duringsleep;PMLS) skorlaması kaydedildi. Polisomnografik çalışma sonucu *apne-hipopne* indeksi (AHİ) 5' den küçük olan 78 olgukontrol grubuna alındı. Semptomlardan bağımsız olarak AHİ>15 olan veya (1) tanıklı *apne* ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup AHİ≥5 olan 163 olguya OUAS tanısı konuldu. Olguların uyku skorlamaları, 30 saniyelik epizodlar halinde ve Amerika Uyku Sağlığı Akademisi 2007 (American Academy of Sleep Medicine-AASM-2007) kuralları dikkate alınarak yapıldı. Kortikal arousaller uluslararası kriterlere göre işaretlendi (10). AHİ değerine göre olgular hafif (AHİ=5-15), orta (AHİ=16- 30) ve ağır (AHİ>30) OUAS olarak gruplandırıldı.AHİ skoru< 5 olan olgular kontrol, AHİ skoru 5-15 olanlar AHİgrup1,AHİ skoru 16-30 olanlar AHİgrup2 ve AHİ skoru>30 olanlar AHİgrup3 olarak adlandırıldı.

3.2.METOD

Sayısal verilerin dağılımının normal olup olmadığını değerlendirmek için Shapiro wilk testi kullanıldı. Ölçülebilen (nicel) verilerin dağılımı ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler medyan (ortanca) ve minimum-maximum değerleri ile ifade edildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalar; normal dağılımın olduğu sayısal verilerde Student t testi kullanılarak gerçekleştirildi. Normal

dağılıma uymayan sayısal verilerde Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal olmayan verilerin karşılaştırılması ise ki-kare testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Sayısal olmayan (kategorize edilebilen) veriler yüzde (%) olarak verildi. OUAS'lı hastalar AHİ'ye göre 4 gruba ayrıldı. Bu dört grup arasında normal dağılım gösteren sayısal verilerin istatistiksel analizi ANOVA testi kullanılarak yapıldı. Gruplar arasındaki ilişki anlamlı olduğunda Post Hoc prosedürü kullanıldı. Post Hoc'agöre gruplar arasında homojen dağılım var ise Tukey, heterojen dağılım var ise Tam hane's analizi yapıldı. Bu dört grup arasında normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde ise Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirildi. Dört grup arasında Kruskal-Wallis testi ile anlamlılık varsa, Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile gruplar arası karşılaştırma yapıldı.

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Trombosit lenfosit oranı (TLO), trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı.

Tüm istatistiksel değerlendirmelerinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15 for Windows programı kullanıldı. Tüm testlerde 0.05'in altındaki p değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastanemiz Nöroloji, Göğüs Hastalıkları, İç Hastalıkları ve Kulak Burun Boğaz bölümlerine başvuran ve Uyku laboratuvarına yönlendirilen 352 hasta değerlendirildi. Hastalar arasında Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı alan 271 olgu çalışmaya dahil edildi. Polisomnografisi normal bulunan 78 olgu ise kontrol grubu olarak değerlendirildi. 3 hasta yetersiz uyku etkinliği veya uygun olmayan PSG kayıtları (artefaklı vb.) olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahiledilen 271 hastanın 62'inde (%22.8) hafif, 52'sinde (%19.1) orta ve 157'inde (%57.9) ise ağır OUAS saptandı.

4.1.DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmaya alınan 271 OUAS'lı hastanın yaş ortalaması 50.45 ± 11.12 idi. OUAS'lı olguların 160'ı (%59.04) kadın ve 111'i (%40.95) erkekti (Tablo 4.1.1). Kadın hastaların yaş ortalamaları 47.28 ± 12.53 iken, erkek hastaların yaş ortalamaları 49.32 ± 10.64 idi. Olgular basit horlama ve OUAS olarak tanılarına göre değerlendirildiğinde hastalarımızın %22.35'i basit horlama, %77.65'inde OUAS saptandı. OUAS grubunun yaş ortalaması 50.45 ± 11.12 iken, basit horlama grubunun yaş ortalaması 40.45 ± 10.63 bulundu (Tablo 4.1.2). Hastalarımız AHİ şiddeti göre irdelendiğinde %22.22'i AHİ grup1, %17.66 AHİ grup2, %14.81'i AHİ grup3, %45.29'u AHİ grup4 olarak gruplandı. Demografik özelliklerin OUAS şiddeti ile ilişkisi Tablo 4.1.3'de verilmiştir.

Tablo 4.1.1: Basit horlama ve OUAS'ın cinsiyete göre dağılımı

| TANI | CİNSİYET | |
|---------------|-------------|-------------|
| | KADIN(N/%) | ERKEK(N/%) |
| BASİT HORLAMA | 36(46.15%) | 42(53.84%) |
| OUAS | 160(59.04%) | 111(40.95%) |

Tablo 4.1.2: Basit horlama ve OUAS'ın yaşa göre dağılımı

| TANI | YAŞ | |
|---------------|--------------|--------------|
| | N (%) | Mean±SD |
| BASİT HORLAMA | 78 (22.35%) | 40.45±10.63 |
| OUAS | 271 (77.65%) | 50.45±11.121 |

Tablo 4.1.3: OUAS'ın şiddetine göre yaş ortalaması

| AHİgrup | YAŞ | |
|---------|-------------|-------------|
| | N(%) | Mean±SD |
| 1 | 78(22.22%) | 40.45±10.63 |
| 2 | 62(17.66%) | 45.35±10.99 |
| 3 | 52(14.81%) | 50.52±10.95 |
| 4 | 159(45.29%) | 52.28±10.72 |

AHİgrup1; AHİ<5 OUAS olmayan grup, AHİgrup2;AHİ: 5-14.9 ılımlı OUAS, AHİgrup 3 AHİ; 15-29.9 orta OUAS,AHİgrup 4; AHİ>30 ağır OUAS

4.2.YAŞ VE OUAS AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

Olgular arasında yaş ve OUAS varlığı arasındaki ilişki irdelenmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması 40.45±10.63 iken, OUAS grubunda yaş ortalaması ise 50.45±11.12olarak bulunmuştur (Tablo4.2.1).

Tablo 4.2.1: OUAS ve Kontrol Grubu Arasında Yaşın Değerlendirilmesi

| TANI | YAŞ (mean±SD) | <i>p</i> |
|---------------|---------------|----------|
| BASİT HORLAMA | 40.45±10.63 | <0.001 |
| OUAS | 50.45±11.121 | |

4.3.YAŞ VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

AHI skoruyla yaş arasındaki ilişki tablo 4.3.1 'da verilmiştir. AHI grup 1'de (AHI<5, OUAS olmayan grup) yaş ortalaması 40.45±10.63, AHI grup 2'de (AHI:5-14.9, ılımlı OUAS) yaş ortalaması 45.35±10.99, AHI grup 3'de (AHI:15-29.9 orta şiddette OUAS) yaş ortalaması 50.52±10.95, AHI grup 4'de (AHI>30 ağır şiddette OUAS) yaş ortalaması 52.28±10.72 olarak bulunmuştur (Tablo 4.3.1).

Tablo 4.3.1: AHI skoruyla yaş arasındaki ilişki

| | AHI GRUP (Mean±SD) | | | | p |
|-----|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| YAŞ | 40.45±10.63 ^a | 45.35±10.99 ^b | 50.52±10.95 ^c | 52.28±10.72 ^c | <0.001 |

*P<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Aynı harfler gruplar arasında benzerliği gösterirken farklı harfler farklılığı göstermektedir.

AHI skorlarının yaşa göre birbirleriyle ilişkisi incelenmiştir. AHI grup 1 ile diğer gruplar arasında ve AHI grup 2 ile AHI grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, ancak AHI grup 2 ile AHI grup 3 arasında ve AHI grup 3 ile AHI grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

4.4. BEDEN KİTLE İNDEKSİ (BKİ) VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Tanı ile olguların beden kitle indeksleri arasındaki ilişki incelenmiştir. OUAS grubunda BKİ 33.78±6.50(kg/m²), basit horlama grubunda BKİ 29.40±6.30(kg/m²) olarak saptanmıştır. BKİ ile OUAS arasındaki ilişki tablo 4.4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.4.1: Tanı ile BKİ arasındaki ilişki

| TANI | BKİ (mean±SD) | p |
|------------------|---------------|--------|
| BASİT HORLAMA | 29.40±6.30 | <0.001 |
| OUAS | 33.78±6.50 | |

4.5. BEDEN KİTLE İNDEKSİ(BKİ) VE AHI GRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ

AHI skoruyla beden kitle indeksi arasındaki ilişki tablo 4.5.1’de verilmiştir. AHI grup1 de BKİ 29.40±6.30, AHI grup2 BKİ: 31.78±6.66, AHI grup3 BKİ: 32.65±5.30, AHI grup4 BKİ:34.94±6.59 olarak bulunmuştur (Tablo 4.5.1).

Tablo 4.5.1: AHI Skoruyla BKİ Arasındaki İlişki

| | AHI GRUP (mean±SD) | | | | <i>P</i> |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | <0.001 |
| BKİ(kg/m²) | 29.40±6.30 ^a | 31.78±6.66 ^a | 32.65±5.30 ^{a,c} | 34.94±6.59 ^{b,c} | |

*p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Aynı harfler gruplar arası benzerliği gösterirken, farklı harfler gruplar arası farklılığı ifade etmektedir.

AHI skorlarının BKİ’ye göre birbirleriyle ilişkisi incelenmiştir. AHI grup 1 ile AHI grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, AHI grup 1 ile AHI grup 4 dışındaki gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. AHI grup 3 ile AHI grup 4 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. AHI grup 2 ve AHI grup 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu izlenmiştir.

4.6.CİNSİYET VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Cinsiyet ile OUAS varlığı arasındaki ilişki irdelenmiştir. Basit horlama grubunun %46.15’i kadın, %53.84’ü erkek olarak saptanmıştır. OUAS grubunda ise hastaların%59.04’ü kadın, %40.95’i erkek olarak saptandı. OUAS varlığıyla cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.043) (Tablo 4.6.1).

Tablo 4.6.1: Cinsiyet ile OUAS varlığı arasındaki ilişki

| CİNSİYET | TANI | | <i>P</i> |
|-----------------|----------------------|-------------|----------|
| | Basit Horlama | OUAS | |
| KADIN | 36(46.15%) | 160(59.04%) | 0.043 |
| ERKEK | 42(53.84%) | 111(40.95%) | |

4.7.CİNSİYET VE AHİGRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ

Cinsiyet ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki incelenmiştir. AHİgrup1’de %46.15’i kadın, %53.84’ü erkek, AHİgrup2’nin %46.77’si kadın, %53.26’si erkek, AHİgrup3’ün %50’si kadın, %50’si erkek, AHİgrup4’ün %66.87’si kadın, %33.12’si erkek olarak saptandı. Gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.004$)(Tablo 4.7.1).

Tablo 4.7.1: Cinsiyet ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki

| CİNSİYET | AHİGRUP | | | | P |
|--------------|------------|------------|----------|-------------|-------|
| | AHİgrup1 | AHİgrup2 | AHİgrup3 | AHİgrup4 | |
| KADIN | 36(46.15%) | 29(46.77%) | 26(50%) | 105(66.87%) | 0.004 |
| ERKEK | 42(53.84%) | 33(53.26%) | 26(50%) | 52(33.12%) | |

4.8. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ortalama Trombosit Hacmi(OTH) ve OUAS varlığı arasındaki ilişki Tablo 4.8.1’de verilmiştir. Basit Horlama grubunda medyan değer 8.75(5.92-12.7) bulunurken, hasta grubunda medyan değer8.4(5.38-14.4) olarak bulunmuştur ve gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır($p=0.035$).

Tablo 4.8.1: OTH ve OUAS varlığı arasındaki ilişki

| TANI | OTH-Medyan (min-max) | p |
|----------------------|----------------------|-------|
| BASİT HORLAMA | 8.75 (5.92-12.7) | 0.035 |
| OUAS | 8.4 (5.38-14.4) | |

4.9. ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ (OTH) VE AHİGRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ

Ortalama Trombosit Hacmi (OTH) ve OUAS şiddeti arasındaki ilişki Tablo 4.9.1’de verilmiştir. AHİgrup1’de medyan değer 8.75 (5.92-12.7), AHİgrup2’de medyan değer 8.30(5.74-11.1), AHİgrup3’de medyan değer 8.59 (5.38-12.8), AHİgrup4’de medyan değer 8.39(5.5-14.4) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında OTH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.092).

Tablo 4.9.1: OTH ve OUAS şiddeti arasındaki ilişki

| | AHİ GRUP- Medyan(min-max) | | | | <i>p</i> |
|------------|----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|----------|
| OTH | 8.75 (5.92-12.7) | 8.30 (5.74-11.1) | 8.59 (5.38-12.8) | 8.39 (5.5-14.4) | 0.092 |

4.10. MUTLAK NÖTROFİL SAYISI/MUTLAK LENFOSİT SAYISI ORANI (NLO) İLE OUAS ARASINDAKİ İLİŞKİ

NLO ile OUAS varlığı arasındaki ilişki irdelenmiştir. Kontrol grubunda NLO 1.69(0.74-6.38) ve OUAS grubunda NLO 1.74(0.27-7.53) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında anlamlı fark olmadığı izlenmiştir (p=0.86)(Tablo 4.10.1).

Tablo 4.10.1: NLO ve OUAS varlığı arasındaki ilişki

| TANI | NLO-Medyan (min-max) | <i>p</i> |
|----------------------|-----------------------------|----------|
| BASİT HORLAMA | 1.69 (0.74-6.38) | 0.86 |
| OUAS | 1.74 (0.27-7.53) | |

4.11. MUTLAK NÖTROFİL SAYISI/MUTLAK LENFOSİT SAYISI ORANI(NLO) İLE AHİGRUP ARASINDAKİ İLİŞKİ

NLO ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki tablo 4.11.1’de verilmiştir. AHİgrup1’de medyan değer 1.69 (0.74-6.38), AHİgrup2’de medyan değer 1.74 (0.77-4.62), AHİgrup3’de medyan değer 1.68 (0.84-3.94), AHİgrup4’de medyan değer 1.77(0.27-7.53) olarak saptanmıştır. Gruplar arasında OTH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.092).

Tablo 4.11.1: NLO ve OUAS şiddeti arasındaki ilişki

| | AHI GRUP-Medyan (min-max) | | | | <i>p</i> |
|------------|----------------------------------|------------------|------------------|-----------------|----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| NLO | 1.69(0.74-6.38) | 1.74 (0.77-4.62) | 1.68 (0.84-3.94) | 1.77(0.27-7.53) | 0.092 |

5.TARTIŞMA

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. OUAS, kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin belirgin olarak artış gösterdiği, sistemik hastalıkların birbirine eklendiği, genel popülasyonda yaygın olarak görülen bir hastalıktır (74). OUAS orta yaş grubunda erkeklerin %4'ünü, kadınların %2'sini etkiler (31). Yüksek prevalansı ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimindeki potansiyeli nedeni ile OUAS, en önemli uyku bozukluğudur. Bu nedenle hastalığın tanısı ve uygun tedavisi sadece uyku ile ilişkili solunum bozukluklarını azaltmakla kalmayıp, uzun dönemde morbidite ve mortalite üzerinde de olumlu etkilere neden olacaktır (74).

Polisomnografik çalışma sonucu OUAS'ın gerek tanısı ve gerekse ağırlığının belirlenmesinde en çok kullanılan ölçüt apne hipopne indeksidir. Semptomlardan bağımsız olarak $AHI > 15$ olanlar, (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup $AHI > 5$ olan olgular OUAS kabul edilmektedir.

5.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Erkek cinsiyet OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Bu durum androjenik yağ dağılımının, boyun bölgesinin içinde olduğu santral tipte olması ile ilişkili olabilir (37). Ülkemizde Köktürk ve arkadaşları (37) tarafından yapılan bir çalışmada, habitüel horlaması olan olgular alınmış ve toplumumuzdaki OUAS prevalansının %0,9-1,9 olduğu tespit edilmiştir. OUAS prevalansının Türk kadınlarında göreceli olarak yüksek olduğu ve bununla önemli ölçüde kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (93).

Bixler ve arkadaşları (96) çalışmalarında PSG'de $AHI > 10$ saptanan ve gündüz aşırı uyku hali olan, OUAS'li hastalarda erkek/kadın prevalansını 3,3/1 olarak saptamışlardır.

Young ve arkadaşlarının (92) çalışmasında ise, prevalans kadınlarda %2, erkeklerde %4 olarak tespit edilmiştir.

Strohl ve arkadaşları (97) ise çalışmalarında 3/2 oranında erkek hâkimiyeti olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda OUAS'lı olgularda erkek cinsiyet oranı %40,95, kadın cinsiyet oranı %59,04 olarak bulunmuştur. Bu duruma çalışmaya alınan kadın cinsiyetinin daha fazla olması neden olabilir. Bu durum çalışmamızı önemli ölçüde sınırlamaktadır. Yine postmenopozal dönemde, HT ve DM gibi komorbid durumların varlığında da OUAS prevalansı artmakta olup, çalışmamıza alınan hastaların menopozal durumları, eşlik eden hastalıkları hakkında bilginin olmaması çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdendir.

Olgular basit horlama ve OUAS olarak tanınlarına göre değerlendirildiğinde hastalarımızın %22,35'i basit horlama, %77,65'inde OUAS saptandı.

Haponik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS tanısı için klinik değerlendirmenin sensitivitesi %64 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da OUAS düşünülerek PSG yapılan hastaların %77'sinde OUAS saptanmıştır. Bu durum ise bize OUAS tanısında anamnez, fizik muayene ve anketlerin yeterli olmadığını, mutlaka PSG ile tanımızın desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

5.2. YAŞ İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İlerleyen yaş ile birlikte, uyku ile ilişkili sıkıntılar da artmaktadır. Genellikle uykuya dalma zorluğu, gece yarısı uyanma sayısı ve süresinde artış gözlenmektedir. Sonuç olarak gece uykusu miktarında azalmaya bağlı somut şikâyetler ortaya çıkmaktadır(94,95). Epidemiyolojik çalışmalar, 65 yaş üstü erişkinlerin %50'sinden fazlasında bir şekilde kronik uyku bozukluklarının olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, OUAS hâkimiyetinin yaş ile birlikte kademeli bir artış gösterdiği tespit edilmiştir (96). Ancak, ileri yaşlı erişkinlerde OUAS'nin orta yaşlı erişkinlerde görülen benzer sendromdan daha belirgin sonuçları olup olmadığı tartışmalı bir konudur (97).

Aydoğan Eroğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada OUAS grubundaki hastaların yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmış ve OUAS kendi arasında şiddetine göre gruplara ayrıldığında, yaş ile hastalığın ağırlığı arasında bir ilişki saptanmamıştır (98).

Çeşitli çalışmalar yaş arttıkça OUAS prevalansının arttığını göstermiştir. Cleveland Family Study'de prevalansın 60 yaş üstü popülasyonda, 25-60 yaş arası popülasyona göre önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Kadınlarda 25-60 yaş arası OUAS prevalansı

%4 iken, 60 yaş üstü %32, erkeklerde 25-60 yaş arası prevalans %22 iken, 60 yaş üstü %42 saptanmıştır (22).

Benzer şekilde Sleep Heart Health Study çalışmasında $AHI > 15$ saptanan kişilerde, 60-99 yaş grubunda, 40-60 yaş grubuna göre 1,7 kat daha fazla OUAS geliştiği görülmüştür (21).

Ancoli-İsrael 65-95 yaş arası 427 hasta ile yaptıkları çalışmalarında oldukça yüksek oranda (Erkeklerin %70'inde, kadınların ise %56'sında) $AHI > 10$ olan OUAS'lı hasta saptamışlardır (37).

Redline ve arkadaşlarının (19) çalışmasında 60 yaş üzeri grupta $AHI \geq 5$ olması, 60 yaş altına göre 3 kat fazla bulunmuş. $AHI \geq 15$ üzeri ise 4 kat fazla bulunmuş.

Çalışmamızda yer alan olgular arasında yaş ve OUAS varlığı arasındaki ilişki irdelenmiştir. Kontrol grubunda yaş ortalaması $40,45 \pm 10,63$ iken, OUAS grubunda yaş ortalaması ise $50,45 \pm 11,12$ olarak bulunmuştur. OUAS açısından en önemli risk faktörlerinden biri olduğu belirtilen yaşla OUAS arasındaki pozitif korelasyon bizim çalışmamızda da gösterilmiştir. Çalışmamızda AHI şiddeti ile yaş arasındaki ilişki irdelenmiş AHI grup1 (kontrol grubu) ile tüm gruplar arasında, AHI grup2 ile AHI grup4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu, ancak AHI grup2 ile AHI grup3 arasında ve AHI grup3 ile AHI grup4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. İstatistiksel anlamlılık saptanmamış olsada AHI şiddetinin yaşla arttığı izlenmiştir.

5.3. BKİ İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) toplum bazlı prevalans çalışmasında obezitenin OUAS riskini arttırdığı vurgulanmaktadır(100). Klinikte görülen obez hastaların %50-77'sinde OUAS saptandığı bildirilmiştir (101). Obstruktif uyku apne sendromlu olguların ise %70'inde obezite görülmektedir(102). Obezite, boyun ve özellikle farenks çevresinde adipoz dokunun artımıyla üst hava yolunu daraltmaktadır(103). Obezlerde üst hava yolu kapanma eğiliminin arttığı gösterilmiştir(104). Özellikle santral obezite ile vital kapasitenin azalması, farenks üzerinde aşağı doğru genişletici kuvveti de azaltarak farenksin kapanabilirliğini arttırmaktadır(105).

Güven ve arkadaşları 67 olguluk serisinde obezite sınırını BKİ 29 kg/m² üzeri olarak almışlar, hafif şiddetteki OSAS'da %69, orta ve ağır şiddetteki OSAS'da %77 oranında obezite saptamışlardır (106).

Ursavaş ve arkadaşlarının çalışmasında BKİ>26kg/m² olarak alınmış ve obezite oranı %77 bulunmuştur. Ursavaş ve arkadaşlarının çalışmasında normal kilolu olgu oranı %22,6'dır(107).

Kirişoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında (108) obezite şiddeti ile doğru orantılı olarak AHİ artmakta, satürasyon değerleri düşmektedir.

Çalışmamızda tanı ile olguların beden kitle indeksleri arasındaki ilişki incelenmiştir. OUAS grubunda BKİ 33,78±6,50(kg/m²), basit horlama grubunda BKİ 29,40±6,30(kg/m²) olarak saptanmıştır. BKİ ile OUAS varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Apne hipopne indeksine göre olguların BKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiş, BKİ artışı ile AHİ arasında pozitif yönde korelasyon izlenmiş ve çalışma sonucumuz literatür ile örtüşmüştür.

5.4. OTH İLE OUAS VE AHİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ortalama trombosit hacmi (OTH) giderek artan ilgi uyandıran bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür(112,113). HT, hiperlipidemi, DM, obezite, metabolik sendrom, akut koroner sendrom, akut iskemik inme gibi pek çok durumda da OTH artışı izlenmektedir(112).

Trombosit hacmi esas olarak kemik iliğinde belirlenir, büyük trombosit hacmi megakaryositlerin azalmış parçalanmasından kaynaklanır. OTH trombosit sayısı ile ters orantılıdır, bu durum küçük trombositlerin tüketimi ve kompensatuvar olarak ağısı büyük trombositlerin üretimi ile açıklanabilir (111,112).

Varol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OTH'nin ağır OUAS'lı olgularda, kontrol grubu ve hafif-orta OUAS'lı hastalara göre önemli ölçüde arttığı izlenmiştir. Ancak bu çalışmada HT, HL ve sigara içiciliği dışlanmamıştır(111).

Nena ve arkadaşları OTH'nin ağır OUAS'da hafif ve orta OUAS'a göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir(114).

Muhtemel artmış sempatik sinir sistemi aracılı gelişen hiperkoagulabilite, OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Kardiyovasküler olayların sirkadiyen dağılımı, uyku, arousal ve akut tromboz arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Myokard infarktüs ve ani kardiyak ölüm genellikle sabah 6^{oo} ve 11^{oo} saatleri arasında meydana gelme eğilimindedir. Trombositler myokard infarktüsünde kilit rol üstlenmektedirler ve OUAS'lı hastalarda trombosit kümeleşme eğilimi ve aktivitesi arttığı gösterilmiştir (116).

OUAS'lı hastalarda trombosit aktivasyonuna neden olan mekanizma net olarak anlaşılamamıştır. Üç ana mekanizma suçlanabilir:

Birincisi, hipoksi ve uykudan ani uyanmanın tetiklediği uyarılmış sempatik aktivasyonun sebep olduğu artmış nörepinefrin ve epinefrin düzeyleridir. Katekolaminlerin trombositleri uyarması doz bağımlıdır(118,119).

İkinci mekanizma, akut ve kronik aralıklı hipoksinin sebep olduğu direk trombosit aktivasyonudur (120,121).

Üçüncüsü ise, OUAS sırasında izlenen kronik inflamasyoun neden olduğu IL-6 ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin artmasıdır. IL-3 ve IL-6 megakaryositlerde kromozom yapısını etkilemekte ve daha büyük ve daha reaktif megakaryosilerin üretimine neden olmaktadır. Bu nedenle OUAS'lı hastalarda yüksek IL-6 düzeyleri megakaryoitlerde ploidiyi uyararak artmış OTH düzeylerine sebep olabilmektedir(122-124).

Minoguchi ve arkadaşları (110) trombosit aktivasyonun ağır OUAS'lı vakalarda hafif OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir.

Oga ve arkadaşları (117) ADP aracılığı trombosit agregasyonunun ağır ve orta şiddetli OUAS'lı olgularda, hafif OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada sadece ağır OUAS'lı olgularda artmış OTH düzeyleri izlenmiştir.

Oga ve arkadaşları (117) OUAS'lı hastalarda SPHB (Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı) tedavisinin trombosit aktivasyonunu azaltarak kardiyoprotektif etkisinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çalışmalarında ADP aracılı trombosit agregasyonunun orta ve ağır OUAS'lı olgularda, hafif OUAS ve sağlıklı kişilere göre belirgin arttığı ve budurumun SPHB tedavisi ile 90 günde düzeldiğini göstermişlerdir.

Varol ve arkadaşları(113) ise çalışmalarında ağır OUAS'lı olgularda 6 aylık SPHB tedavisi ile OTH değerinde anlamlı düşüş olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda OUAS varlığı ile OTH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak OTH ve OUAS varlığı arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Çalışmamız literatür ile uyumsuz bulunmuştur. Bu durumda çalışmamıza alınan olguların sigara içiciliği, DM, HT,KAH gibi komorbit durumlarının göz ardı edilmesinin payı olabileceği düşünülmektedir ve bu durum çalışmamızı önemli ölçüde sınırlandırmaktadır. Çalışmamızda AHİ ile OTH arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

NLO sistemik inflamasyonu göstermede, ucuz, hızlı ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olarak kullanılabilir. Bununla birlikte kronik hastalıkların seyrinde NLO düzeyi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

OUAS seyrinde sistemik inflamasyonun izlenmesi ve sistemik inflamasyonun izlendiği pek çok durumda NLO düzeyinin önemli bir öngördürücü belirteç olması bizleri OUAS ile NLO arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneltmiştir. Literatürü incelediğimizde OUAS ve NLO arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya ulaşamadık.Çalışmamızda NLO ve OUAS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda düşük dereceli inflamasyona neden olabilecek diğer kriterler dışlanmamış olup daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne belirli zaman aralığında başvuran OUAS düşünülen hastalarında yapılan polisomnografi ile eş zamanlı olarak bakılan OTH, trombosit sayıları ve NLO başta olmak üzere bir takım inflamatuvar belirteçlerin hastalığın seyri ile ilişkisini değerlendirdik. OUAS hastalarında kontrol grubuna göre OTH değerlerinde anlamlı bir düşüş tesbit ettik. Çalışmadan elde

ettiğimiz veriler literatür verileriyle uyumlu değildi. Bu durum çalışmamızda inflamasyona neden olabilecek komorbid durumların dikkate alınmamasına bağlandı. Çalışmamızda daha önce çalışılmayan NLO ve OUAS arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

OUAS, Türkiye’de oldukça yaygın ve ciddi bir morbidite ve mortalite nedenidir. Mevcut veriler hastalığın tanı ve tedavisinde çok ciddi sorunlar bulunduğunu göstermektedir. Hastalığın ve risk faktörlerinin mevcut durumu ve gelecek öngörülerini konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Hastalık yükünü sürekli izleyen ve sağlıklı veri toplayan bir sistem bulunmamaktadır. Türkiye’de OUAS’lı hastaların tanı ve tedavi pratiği ile ilgili yeterli veri ve bu hizmetlerin iyileştirilmesine yönelik kapsamlı bir etkinlik bulunmamaktadır. Türkiye’de yaşlı ve obez nüfusun önümüzdeki yıllarda giderek artacak oluşu, risk faktörlerine yönelik kapsamlı etkinliklerin bulunmayışı, ikincil ve üçüncül koruma çalışmalarının yetersizliği hastalık yükünün gelecekte ağırlaşmasına neden olacaktır.

Veri kayıt sistemimizdeki problemlerin giderilmesi ile optimum sonuçların elde edilmesi mümkün olacaktır. Hastane ve ülkemiz verilerini net oluşturabilmek için iyi bir veri kayıt ve dosya takip sistemi kurulmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Stradling JR. Obstructive Sleep Apnea; definition, epidemiology and natural history. Thorax 1995;50:683-689.
2. Köktürk O. Uygunun izlenmesi (2). Polisomnografi. Tüberküloz ve Toraks 1999; 47: 499-511.

3. Ursavaş A. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu'nda Tedavi: Cpap/bipap Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007, 3(23):76-80.
4. Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164: 2147– 2165.
5. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, et al. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27: 1113–1120.
6. Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, Jia G, Topol EJ. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89: 1200–1204.
7. Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146: 692–698.
8. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005;15: 266–271.
9. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, Rodabough RJ, Bray PF, Safford M, Grimm RH Jr, Howard BV, Assaf AR, Prentice R, for the Women's Health Initiative Research G. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165: 500–508.
10. Tsai JC, Sheu SH, Chiu HC, Chung FM, Chang DM, Chen MP, Shin SJ, Lee YJ. Association of peripheral total and differential leukocyte counts with metabolic syndrome and risk of ischemic cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:111–118.
11. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1638 –1643.

12. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:181–184.
13. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2006;97:993–996.
14. Kamath S, Blann AD, Lip GY. Platelet activation: assessment and quantification. *Eur Heart J* 2001;22: 1561–1571.
15. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7: 157–61.
16. Park Y, Schoene N, Haris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002; 13:301-306.
17. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 1998, 46(2):187-201.
18. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de Uykunun Tarihi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):1-4
19. Redline S. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 113-22.
20. Dement WC. History of sleep medicine. *Neurol Clin*. 2005 Nov;23(4):945-65
21. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline Susan, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
22. Cohes-ZionM, Gehrman PR, Ancoli-Israil S. Sleep in the elderly. In:Lee Chiong TL, Sateia MJ, Carskadon MA (eds). *Sleep Medicine*. Hanley and Belfus, Philadelphia, USA, 2002: 115-23.
23. Öztürk L. Uyku ve Uyanıklığın Güncel Fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics* 2008,1(1):5-10

24. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (3): 372-380.
25. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13-23.
26. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. *Sleep* 1979; 2:1-137.
27. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122: 335-41.
28. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III, American Academy of Sleep Medicine, 2005
29. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AI. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (Ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw Hill Book Company 1998: 1617-1637.
30. Meoli AL, Casey KR, Clark RW, et al. Clinical Practice Review Committee. Hypopnea in sleep-disordered breathing in adults. *Sleep*. 2001 Jun 15;24(4):469-470.
31. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008,1(1):40-45.
32. Akpınar Ş, Aydın H, Kütükçü Y. Huzursuz Bacaklar Sendromu, vijilanstaki değişmelerde EEG alfa aktivitesinden deltaya veya yüksek alfaya geçişe zorlayan sapmaların yol açtığı diensefalospinal dopamin sisteminin talamik fokal akatizisi sonucudur. *Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi* 2007; 10(1-2): 7-19.

33. ASDA-Diagnostic Classification Steering Committee. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.2, Lawrence, KS: Allen Pres Inc, 1997.
34. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda OSAS prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997;45: 7-11.
35. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17): 1230-5.
36. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med.* 2004;95(3):213-31.
37. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromufizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
38. Zahorec R: Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102: 5–14.
39. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJ. Effect of elevated leukocyte count on in hospital mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78: 945-8.
40. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93: 532-6.
41. Barış Yİ, Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. In: Barış Yİ (ed). *Obstrüktif Sleep Apne Sendromu*, Ankara, Kent matbaacılık 1993; 1-4
42. McNamara S. G, Grunstein R. R, Sullivan C. E. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763
43. Wiegand L, Zwillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease amonth.* 1994;40: 199-252

44. Köktürk O. Uyku apne sendromu ve trafik kazaları. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Antalya 2000; 54(TP -216)
45. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al: Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatology* 1994;41: 471–476.
46. O’Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al: Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24: 869–875.
47. Epstein LJ. Clinical guideline for the evaluation, management and long term obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5(3): 263-276.
48. 153. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al: Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 857–863.
49. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. *Obstrüktif uyku apne sendromu klinik özellikler. Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 47(1): 117-126.
50. Facchini F, Hollenbeck CB, Chen YN, Chen YD, Reaven GM. Demonstration of a relationship between white blood cell count, insulin resistance, and several risk factors for coronary heart disease in women. *J Intern Med.* 1992;232: 267–272.
51. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G. et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007;154: 995–1002.
52. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137: 425–428.
53. Smith RA, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R, Neoptolemos JP, Campbell F, Ghaneh P: Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *Am J Surg* 2009, 197(4): 466–472.

54. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ: Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers* 2012, 17(3): 216–222.
55. Alexandrakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Pappa CA, Coulocheri SA, Kyriakou DS: Levels of serum cytokines and acute phase proteins in patients with essential and cancer-related thrombocytosis. *Am J Clin Oncol* 2003, 26(2): 135–140.
56. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* 2010;200: 197-203.
57. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg* 2008;12: 1422- 8.
58. Wang DS, Ren C, Qiu MZ, Luo HY, Wang ZQ, Zhang DS, et al. Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation based factors in patients with stage III gastric cancer. *Tumour Biol* 2012;33:749-56.
59. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2011;13: 499-503
60. Rechtschaffen A, Kales A (eds): *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
61. Bassiri AG, Guilleminault C. Clinical features and evolution of obstructive Sleep apnea-hipopnea syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:869-878.

62. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002, 50: 527-535.
63. Shneerson John M. Obstructive sleep apnea and snoring. In *Handbook of Sleep Medicine*. Blackwell Science, UK. 2000; 194 – 218.
64. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(1): 119-124.
65. 141. Saito K, Kihara K. Role of C-reactive protein as a biomarker for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010; 10: 1979–1989.
66. Bovill EG, Bild DE, Heiss G, Kuller LH, Lee MH, Rock R. et al. White blood cell counts in persons aged 65 years or more from the Cardiovascular Health Study. Correlations with baseline clinical and demographic characteristics. *Am J Epidemiol*. 1996; 143: 1107–1115.
67. Freedman DS, Joesoef MR, Barboriak JJ, Stallone DD, Byers T. Correlates of leukocyte counts in men. *Ann Epidemiol*. 1996;6: 74–82.
68. Karasulu AL. Obstrüktif uyku apne sendromunda Pozitif Havayolu basıncı tedavisi. *türkiye klinikleri j pulm med-special topics* 2008,1(1):90-101.
69. Bell DS, O'Keefe JH. White cell count, mortality, and metabolic syndrome in the Baltimore longitudinal study of aging. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1810–1811
70. Marsland AL, McCaffery JM, Muldoon MF, Manuck SB. Systemic inflammation and the metabolic syndrome among middle-aged community volunteers. *Metabolism*. 2010;59: 1801–1808.
71. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol*. 2010;106: 56–61.
72. Yasue H, Hirai N, Mizuno Y, Harada E, Itoh T, Yoshimura M. et al. Low-grade inflammation, thrombogenicity, and atherogenic lipid profile in cigarette smokers. *Circ J*. 2006; 70: 8–13..

73. Lee S, Choe JW, Kim HK, Sung J. High-Sensitivity C- Reactive Protein and Cancer. *J Epidemiol.* 2011.
74. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz Toraks.* 2000, 48: 273-289.
75. Nakanishi N, Sato M, Shirai K, Suzuki K, Tataru K. White blood cell count as a risk factor for hypertension; a study of Japanese male office workers. *J Hypertens.* 2002;20: 851–857.
76. Shiomi T,Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
77. ShepardJW.Cardiovascular concequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1250-1259.
78. Laks L, Lehrhaft B, Grustein LL, et al. Pulmonary artery response to hypoxia in sleep apnea. *Am Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 193-198.
79. Fletcher EC. Sympathetic activiry and blood pressure in the sleep apnea syndrome. *Respiration* 1997; 64(Suppl 1): 22-28.
80. Ursavaş A, Ege E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalıklar. *Anakarder*, 2003;3: 150-155.
81. Stenberg PE, Hill RJ. Platelets and Megakaryocytes. *Wintrobe’s Clinical Haematology* (Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM ed). 10th edition. MASSpublishing. Vol 1, 615-660, 1999.
82. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 1997;96: 1102–1108.
83. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, Cooper LS, Aleksic N, Nieto FJ. et al. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *The*

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Circulation*. 1999; 100: 736–742.

84. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, Juneja HS, Wu KK. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;144: 233–238.

85. Pitsavos C, Tampourlou M, Panagiotakos DB, Skoumas Y, Chrysohoou C, Nomikos T. et al. Association Between Low-Grade Systemic Inflammation and Type 2 Diabetes Mellitus Among Men and Women from the ATTICA Study. *Rev Diabet Stud*. 2007;4: 98–104.

86.<http://www.mustafaaltinisik.org.uk/M148.ppt#270,14>, Trombosit sayısı ve indeksleri

87. Bancroft AJ, Abel W. Mean trombosit volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Platelets*. 2000;11:379-387.

88. Senaran H, Ileri M, Altinbaş A, et al. Thrombopoietin and mean trombosit volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.

89. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean trombosit volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25(2):103-108.

90. Eldor A, Avitzour M, Or R, Hanna R, Penchas S. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J* 1982 aug; 285:397-400.

91. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*. 1993 Dec;13(4):937-50.

92. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283:1829-1836.

93. Onat A, Hergenç G, H, Yazıcı M, Tuncer M, Doğan Y, Can G, Rasche K. *Sleep Breath*. 2007 Mar; 11(1); 23-30

94. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders an opportunity for prevention JAMA 1989;262:1479-1484.
95. Gislason T, Reynisdottir H, Kristbjarnarson H, Benediktsdottir B. Sleep habits and sleep disturbances among the elderly—an epidemiological survey. J Intern Med 1993;234:31-39.
96. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:144-148.
97. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 274-89.
98. Selma Aydoğan Eroğlu, Tülin Kuyucu, The Correlation between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Age, Gender and Smoking, İstanbul Med J 2013; 14: 76-9
99. Hatipoğlu U, Rubinstein I, Inflammation and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pathogenesis 2003;70: 665-671
100. Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips M. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll. Chest 2006;130:780-6.
101. Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. Arch Intern Med 1994;154:1705-11.
102. Göçmen H, Karadağ M. Obstrüktif uyku apnesi sendromu epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007;3:7-10.
103. Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1673-89.

104. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:494-8.
105. Demir AU. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) ve obezite. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007;38:177-93.
106. Güven SF, Çiftçi TU, Çiftçi B, Şipit T. Obstrüktif uyku apne sendromunda risk faktörleri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı 2002*: PS-614.
107. Ursavaş A, Gökteş K, Sütçigil L, Özgen F. Obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda obezite ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesi. *Toraks Dergisi* 2004;5:79-83.
108. Kirişoğlu C, Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromunda obezitenin etkileri. *Toraks Derneği 5. Yıllık Kongresi Özet Kitabı 2002*;TP-058.
109. Finck BN, Johnson RW, Tumor necrosis factor alpha regulates secretion of the adipocyte-derived cytokine, leptin. *Microse Res Tech.* 2000;50: 209-215.
110. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
111. Varol E, Ozturk O, Gonca T, Has M, Ozaydin M, Erdogan D, et al. Mean platelet volume is increased in patients with severe obstructive sleep apnea. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:497-502.
112. Vizioli L, Muscari S, Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract* 2009;63:1509-15.
113. Varol E, Ozturk O, Yucel H, Gonca T, Has M, Dogan A, Akkaya A. The effects of continuous positive airway pressure therapy on mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea. *Platelets* 2011;22:552-6.

114. Nena E, Papanas N, Steiropoulos P, Zikidou P, Zarogoulidis P, Pita E, et al. Mean Platelet Volume and Platelet Distribution Width in non-diabetic subjects with obstructive sleep apnoea syndrome: new indices of severity? *Platelets* 2012;23:447-54.
115. Salerno FG, Carpagnano E, Guido P, Bonsignore MR, Roberti A, Aliani M, Vignola AM, Spanevello A, et al. Airway Inflammation in Patients Affected by Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Med* 2004;98: 25-28.
116. Olson LJ, Olson EJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea and platelet activation: another potential link between sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Chest* 2004;126:339-41.
117. Oga T, Chin K, Tabuchi A, Kawato M, Morimoto T, Takahashi K, et al. Effects of obstructive sleep apnea with intermittent hypoxia on platelet aggregability. *J Atheroscler Thromb* 2009;16:862-9.
118. Larsson PT, Wallén NH, Hjemdahl P. Norepinephrine-induced human platelet activation in vivo is only partly counteracted by aspirin. *Circulation* 1994;89:1951-7.
119. von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000;65:357-69.
120. von Känel R, Loredó JS, Powell FL, Adler KA, Dimsdale JE. Short-term isocapnic hypoxia and coagulation activation in patients with sleep apnea. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:369-77.
121. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, et al. The influence of intermittent hypoxemia on platelet activation in obese patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7:172-8.
122. Debili N, Massé JM, Katz A, Guichard J, Breton-Gorius J, Vainchenker W. Effects of the recombinant hematopoietic growth factors interleukin-3, interleukin-6, stem cell factor, and leukemia inhibitory factor on the megakaryocytic differentiation of CD34+ cells. *Blood* 1993;82:84-95.

123. Tauman R, O'Brien LM, Gozal D. Hypoxemia and obesity modulate plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:77-84.

124. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34.

125. Ardıç S. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve İnflamasyon. *Türkiye Klinikleri J Int.Med.Sci.* 2007;3:61-68.