



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

İNFLAMASYON VE OUAS
(OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU)
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. ÖZLEM ADMIŞ

DÜZCE-2018



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**İNFLAMASYON VE OUAS
(OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU)
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. ÖZLEM ADMIŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Yard. Doç. Dr. İBRAHİM ETHEM ŞAHİN

DÜZCE-2018

ÖZET

Giriş ve Amaç: Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS); uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla kan O₂ saturasyonunda düşmenin eşlik ettiği bir sendromdur. Günümüzde çok sayıda değişik tipte uyku bozukluğu tanımlanmıştır. Bunlardan ortalama %1- 5 oranında görülme sıklığı ile en önemli yeri Obstrüktif Uyku Apne Sendromu almaktadır.

Apne ve hipopne periyodları sonucunda hiperkarbi ve hipoksemi oluşmakta, buna bağlı olarak intratorasik basınç dalgalanmaları, baroreseptör disfonksiyonu, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi birçok organ ve sistemi etkileyen patolojiler oluşmaktadır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu patogenezinde üst solunum yolunda (ÜSY) lokal olarak artmış olan inflamasyonun rolü bilinmekle birlikte, spontan olarak devam etmesi gereken düzenli soluk alıp vermelerin değişik şiddette azalması ile ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, hiperkapni ve solunumsal asidozun lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesine yol açtığı öngörülmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısında kullanılan altın standart yöntem PSG (Polisomnografi)'dir. Radyolojik olarak lateral baş-boyun grafisi, kısıtlı olarak BT ve MRG kullanılabilir. Ancak hastalığın tanı ve takibinde kullanılacak herhangi bir biyokimyasal belirteç henüz tanımlanmamıştır. Planladığımız bu çalışma ile inflamatuvar belirteçlerin OUAS'ndaki yeri, hastalığın tanısını koymada önemli olup-olmayacağı, aynı özelliklere sahip OUAS'lu hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasındaki inflamasyon açısından benzerlik ya da farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Metot: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nda Aralık 2016 - Temmuz 2017 tarihleri arasında ilk kez tanı amaçlı PSG uygulanan erişkin yaş grubundaki 165 hasta değerlendirilmiştir. Bu grup içerisinde uyku laboratuvarında PSG ile değerlendirildiği halde OUAS tanısı almayan ve çalışma kriterlerine uygun olan hastalar kontrol grubu olarak değerlendirildi (AHİ 5-15 Hafif, AHİ 15-30 Orta, AHİ >30 Ağır OUAS olarak tanımlanmaktadır).

Hastalar AHİ<5 (normal) Grup 1, AHİ 5-15 (hafif) ve AHİ 15-30 (orta) Grup 2 ve AHİ>30 (ağır) Grup 3 olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmayı tamamlayan 165 hasta [Grup 1 (n=56), Grup 2 (n=69), Grup 3 (n=40)] istatistiksel değerlendirmeye alındı. Bütün hastaların ve kontrol grubunun IL-6, TNF- α , neopterin ve YKL-40 serum düzeylerine bakıldı.

Bulgular: IL-6, neopterin, YKL-40 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardı. Ancak TNF- α serum düzeyleri bakımından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmedi. Ağır grupta ölçülen IL-6 ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ağır grupta ölçülen neopterin ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti. Ağır grupta ölçülen YKL-40 ortalama değeri, normal grupta ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: OUAS birçok organ ve sistemi etkileyen, yaşam kalitesini bozan ve günlük performansı düşüren mortalite ve morbiditeyi arttıran sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada OUAS hastalarında (özellikle ağır grup) inflamasyon belirteçlerinden IL-6, YKL-40 ve Neopterin serum düzeylerinin yükseldiği görüldü.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Neopterin, YKL-40, IL-6, TNF-a, İnflamasyon

ABSTRACT

Introduction and Aim: OSAS (Obstructive Sleep Apnea Syndrome), is a syndrome that is characterised by recurrent events of complete (apnea) or partial (hipopne) upper respiratory tract obstruction episodes during sleep and is frequently accompanied by reduced in O₂ saturation. Many different types of sleep disorders are identified so far. Obstructive Sleep Apnea Syndrome is the most important one because of its prevalence, which is an average of 1-5 %.

As a result of apnea and hypopneas, hypercarbia and hypoxemia occur and resulting in pathologies affecting various organs and systems such as intrathoracic pressure fluctuations, baroreceptor dysfunction, oxidative stress and endothelial dysfunction. Although the role of locally increased inflammation in the URT (Upper Respiratory Tract) in the pathogenesis of obstructive sleep apnea syndrome is recognised, it is predicted that hypoxia, asphyxia, hypercapnia and respiratory acidosis, which occur with different levels of decline in regular breathing that should continue spontaneously, causes to local and systemic inflammation.

PSG (polysomnography) is used as a golden standard method in diagnosing obstructive sleep apnea syndrome. Radiologically, lateral head and neck graph can be used, CT and MRI can be used in a limited way. However, any biochemical marker that could be used in the diagnosis and follow-up has not been identified yet. In this study that will be conducted, we aimed to evaluate the role of inflammatory markers in OSAS, whether they are important in the diagnosis of disease is important, and whether there are similarities or discrepancies between OSAS patients and healthy volunteers.

Materials and Methods: A total of 165 patients in the adult age group who underwent diagnostic PSG for the first time between December 2016 and July 2017 were evaluated at Düzce University Medical Faculty Hospital, sleep laboratories. Patients in this group who were not diagnosed with OSAS during evaluation according to PSG criteria in the sleep laboratory were used as the control group (AHI 5-15 Mild, AHI 15-30 Moderate, AHI> 30 severe OSAS). Patients were divided into 3 groups: AHI <5 (normal) Group 1, AHI 5-15 (mild) and AHI 15-30 (middle) Group 2, and AHI> 30 (severe) Group 3. A total of 165 patients who completed the study [Group 1 (n = 56), Group 2 (n = 69), Group 3 (n = 40)] were included in the

statistical evaluation. Serum levels of IL-6, TNF- α , Neopterin and YKL-40 were measured in all patients and control group

Results: There was a significant difference between groups in terms of IL-6, neopterin, and YKL-40 values. However, there was no significant difference in serum TNF- α levels among the groups. The median IL-6 measured in the severe group was significantly higher than in the normal and mild-to-moderate groups. The neopterin median value measured in the severe group was significantly higher than the values measured in the normal and mild-to-moderate groups. The mean value of YKL-40 measured in the severe group was significantly higher than the value measured in the normal group ($p < 0,05$).

Conclusion: OSAS is a systemic disease that affects many organs and systems, impairs quality of life, and reduces the daily performance and increases morbidity and mortality. In this study, we found inflammatory markers of IL-6, YKL-40 and neopterin were elevated in OSAS patients (especially severe group).

Keywords: Obstructive Sleep Apne Syndrome, Neopterin, YKL- 40, IL-6, TNF-a, Inflammation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Özet.....	i
İngilizce Özet (Abstract).....	iii
Tablolar ve Şekiller Dizini.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vii
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	3
2.1. Uyku Fizyolojisi.....	3
2.2. Uyku İle İlgili Genel Tanımlar ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması.....	4
2.3. Obstruktif Uyku Apne Sendromu.....	6
2.3.1. Epidemiyoloji.....	6
2.3.2. Fiziopatoloji.....	7
2.3.3. Risk Faktörleri.....	10
2.3.4. Klinik Özellikler.....	12
2.3.5. Tanı Yöntemleri.....	15
2.3.6. Tanı Kriterleri ve OUAS Tipleri.....	18
2.3.7. Tedavi.....	19
2.4. OUAS İle İlişkili Hastalıklar ve Sağlık Sorunları.....	22
2.5. OUAS ve İnflamasyon.....	25
2.6. Interlökin 6 (IL-6).....	28
2.7. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α).....	29
2.8. YKL-40.....	29
2.9. Neopterin.....	30
3. Gereç ve Yöntem.....	32
3.1. Çalışma Grubu.....	32
3.2. Uyku Çalışması.....	32
3.3. Biyokimyasal Analizler.....	33
3.4. İstatiksel Analiz.....	33
4. Bulgular.....	34
5. Tartışma.....	37
6. Sonuçlar.....	43
7. Kaynaklar.....	44

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Uykü bozuklukları uluslararası sınıflaması (ICSD-3)

Tablo 2: OUAS'na eğilimi artıran risk faktörleri

Tablo 3: OUAS semptom ve sonuçları

Tablo 4: Epworth uykululuk ölçeği

Tablo 5: OUAS tanı kriterleri

Tablo 6: OUAS'nun AHİ'ye göre sınıflandırılması

Tablo 7: OUAS'nun sonuçları

Tablo 8: İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'ndaki düzeylerini ve CPAP tedavisine yanıtlarını araştıran bazı çalışmalar ve sonuçları.

Tablo 9: Kontrol ve hasta gruplarının yaş ve VKİ ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 10: En düşük O₂ saturasyonlarına göre grupların karşılaştırılması

Tablo 11: IL-6, TNF A, YKL-40, Neopterin serum düzeylerinin karşılaştırılması

Şekil 1: Apne'nin farenks anatomisine etkisi

Şekil 2: Gruplar arası aktif sigara içilme oranları

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHI	: Apne Hipopne İndeksi
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
APAP	: Automatic Positive Airway Pressure
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BPAP	: İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı (Bilevel Positive Airway P)
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (Continuous Positive Airway P)
CRH	: Kortikopin Releasing Hormon
CRP	: C-Reaktif Protein
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrookülografi
GAUH	: Gündüz Aşırı Uykululuk Hali
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders (Uluslararası Uyku Hastalıkları Sınıflaması)
ICAM-1	: İntraselüler Adezyon Molekülü-1
IL-6	: Interlökin-6
IFN- γ	: Interferon-gama
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KIMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NO	: Nitrik Oksit
OCST	: Sınırlı Parametrelili Uyku Cihazı (Out-Of-Center Sleep Testing)
OUAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PaCO ₂	: Parsiyel Arteryal Karbondioksit Basıncı
PAP	: Pozitif Havayolu Basıncı
PSG	: Polisomnografi
RERA	: Solunum Çabasında Artışla İlişkili Arousal
TNF- α	: Tümör Nekroze Edici Faktör- α
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Solunum sistemi yaşam boyunca kan ile atmosfer havası arasında, oksijen ile karbondioksit değişimi sağlayan bir sistemdir. İstemli ve istemsiz olarak, nörohumoral yapının kontrolünde sürekli olarak çalışmaktadır. Sağlıklı kişilerde uykuda metabolizmanın yavaşlamasına bağlı olarak solunum sisteminin işlevlerinde de farklılıklar oluşmakta ve vücudun ihtiyacı dengelenmektedir. Ancak uykuda solunum bozukluklarında bu denge bozulmaktadır. Günümüzde çok sayıda değişik tipte uyku bozukluğu tanımlanmıştır. Bunlardan ortalama %1- 5 oranında görülme sıklığı ile en önemli yeri Obstrüktif Uyku Apne Sendromu almaktadır (1).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi tarafından; uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizotları ve sıklıkla eşlik eden arteryel oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendrom şeklinde tanımlanmıştır.

Orta yaş erkeklerde (40-60 yaş) OUAS sıklığı %4-8'lere kadar çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda $AHI > 5$ alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda % 9 olarak bildirilmiştir. $AHI > 15$ alındığında ise erkeklerde %9, kadınlarda %4 olarak bildirilmiştir (1). 65 yaşa kadar belirgin prevalans artışı olurken 65 yaştan sonra sabit seyir izlemektedir (2).

Apne ve hipopne periyodları sonucunda hiperkarbi ve hipoksemi oluşmakta buna bağlı olarak intratorasik basınç dalgalanmaları, baroreseptör disfonksiyonu, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi birçok organ ve sistemi etkileyen patolojiler oluşmaktadır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu patogeneğinde üst solunum yolunda lokal olarak artmış olan inflamasyonun rolü bilinmekle birlikte, spontan olarak devam etmesi gereken düzenli soluk alıp vermelerin değişik şiddette azalması ile ortaya çıkan hipoksi, asfiksi, hiperkapni ve solunumsal asidozun lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesine yol açtığı öngörülmektedir (1).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısında kullanılan altın standart yöntem PSG'dir. Radyolojik olarak lateral başboyun grafisi kısıtlı olarak BT ve MRG kullanılabilir. Ancak hastalığın tanı ve takibinde kullanılacak herhangi bir biyokimyasal belirteç henüz tanımlanmamıştır. Yaptığımız bu çalışma ile daha fazla inflamatuvar belirteci birarada kullandık. Yeni tanımlanmış henüz rutine geçmemiş

inflamatuvar biyobelirteçleri de çalışmamıza ekleyerek; inflamatuvar belirteçlerin OUAS'ndaki yeri, hastalığın tanısını koymada önemli olup-olmayacağı, aynı özelliklere sahip OUAS'lu hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasındaki benzerlik ya da farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

Uyku, organizmanın çevreyle iletişiminin değişik şiddette uyaranlar ile geri döndürülebilir, geçici, kısmi, periyodik olarak kaybolması durumudur. Uyku kendi içerisinde belli bir düzeni olan etkin, aktif ve değişken bir süreçtir. Uyku sırasında vücudumuzdaki pek çok organ sistemi etkinliğini büyük oranda azaltır. Beynin ise tam bir durgunluk ya da dinlenme durumuna geçmediği, ancak etkinlik türünü değiştirerek uykuda da çalışmaya devam ettiği düşünülmektedir. Uyku sırasında kaydedilen EEG dalgaları, beyinde elektriksel aktivitenin sürdüğünün bir göstergesidir.

Tüm memeli hayvanlarda, insanlarda ve kuşlarda uyku, hızlı göz hareketlerinin (rapid eye movement; REM) olduğu ve hızlı göz hareketlerinin bulunmadığı (non-rapid eye movement; NREM) iki farklı bölümden oluşmaktadır. Yetişkin bir insanda NREM ve REM uykuları, gece boyunca 90-110 dk süren, 4-6 siklus halinde tekrarlanmaktadır. Uyanıklıktan NREM uykusuna, ardından REM uykusuna geçilmektedir. Uyku süresinin %75-80'ini oluşturan NREM Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi (Academy of Sleep Medicine-AASM) tarafından yapılan evrelemeye göre N1, N2, N3 olarak sınıflandırılmıştır. Derin uyku olarak bilinen N3 evresi çocuklarda büyüme sürecine katkıda bulunurken, erişkinlerde hücre yenilenmesini, organizmanın onarımını ve bedensel dinlenmeyi sağlamaktadır. Toplam uyku süresinin %20-25 'ini oluşturan REM (Evre R) uykusu ise hızlı göz hareketlerinin olduğu, rüyaların %80'inin görüldüğü ve uykunun ilerleyen saatlerinde yoğunluğu fazla olan evredir. REM uykusunda beyin nöronlarının faaliyetleri artar (uyanıklıktakinden bile fazla olabilir). Uykunun bu evresinin hafıza ve öğrenme sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. REM uykusu sırasında birkaçı hariç tüm iskelet kaslarında tonus kaybı olur: 'atoni'. İşlevini koruyan kaslar diyafram ile (işlevini korur ancak yine de yavaş çalışır) gözü ve orta kulak kemikçiklerini hareket ettiren kaslardır (1).

Kas tonusunun REM uykusunda tamamen baskılanmasından pons ve medulladaki bazı merkezler sorumludur. Bu merkezlerin aşırı düzeyde çalışmalarının üst hava yollarının kapanmasına ve uyku apnesi oluşumuna yol açıyor olabileceği ileri sürülmüştür (3).

REM uykusunda iç ortamın dengesini koruyan homeostatik mekanizmalar da etkisiz hale gelir; solunum en önemli düzenleyicisi olan karbondioksitten etkilenmez hale gelir, bu evrede vücut ısısı dış ortam ısısına bağlı hale gelir (3).

Uykunun derinliği terimi zihinlerde hemen uyanabilme ile bağdaştırılır. Ancak, uykunun iki farklı evresindeki uyanabilirlik birbirinden önemli farklılıklar gösterir. NREM uykusu sırasında dış etkenler ile uyanabilme daha kolaydır, ancak kendiliğinden yani iç etkenler ile uyanabilme oldukça zordur. REM uykusunda ise tam tersi olarak dış etkenler ile uyanabilme daha zor, kendiliğinden uyanabilme ise kolaydır.

Uyku, yaşam için gereklidir. Yaşam tarzı veya uyku bozuklukları nedeniyle uyku yoksunluğu olduğunda kısa ve uzun dönemde pek çok istenmeyen sonuca neden olmaktadır. Kısa dönemde dikkat ve konsantrasyon eksikliği, üretkenlik ve yaşam kalitesi azalması, ev, iş ve trafik kazaları artışı görülebilmektedir. Uyku yoksunluğunun uzun dönem sonuçları ise araba kazaları, koroner arter hastalığı, yüksek kan basıncı, kalp yetmezliği, tip 2 diabetes mellitus, obezite, inme ve depresyon nedeniyle morbidite ve mortalitenin artmasıdır (1).

2.2. Uyku İle İlgili Genel Tanımlar ve Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku sırasında solunum fonksiyonlarındaki bozulma, nefes alışverişinin düzensizleşmesi, yüzeyelleşmesi ya da durması; uyku kalitesinin bozulmasına ve genel sağlığın bundan olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır.

Apne: Kişinin uyku sırasında üst solunum yollarında tam tıkanma olduğunu gösterir. 10 sn veya daha fazla süre ile termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde \geq %90 azalma olmasıdır. Nefes alışverişinin durması, solunum çabasının olup olmamasına bağlı olarak değişik şekillerde gelişebilmektedir. Obstrüktif, santral ya da mikst tipte olabilir.

Obstrüktif apne; Solunum çabasının sürmesine, göğüs ve karında hareket olmasına rağmen hava akımının olmamasıdır.

Santral apne; Hem solunum çabasının olmaması, yani göğüs ve karında hareket olmaması hem de hava akımının olmamasıdır.

Mikst apne; Başlangıçta santral tipte olan apnenin solunum çabasının başlamasına rağmen devam etmesidir.

Hipopne; Hava akımının (oronazal airflowmetre ile saptanan) 10 sn veya daha uzun süre ile %30 veya daha fazla azalması, beraberinde oksijen saturasyonunun %3 veya daha fazla oranda düşmesi veya arousalların görülmesidir.

Arousal; Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. Apne ve hipopneyi sonlandırır.

Solunum Çabasında Artış İle İlişkili Arousal (RERA) ; Apne veya hipopne olarak tanımlanamayan, solunum çabasında artış ile karakterize ve arousal ile sonlanan bir durumdur.

Apne İndeksi; Uykuda bir saatte oluşan apnelerin toplam sayısıdır.

Apne-Hipopne İndeksi (AHI); Uykuda görülen apne ve hipopne sayıları toplamının saat olarak uyku süresine bölünmesi ile elde edilir.

Arousal indeksi; Uyku saati başına oluşan arousal toplam sayısıdır.

Uyku Bozuklukları Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders-ICSD), ilk kez 1990 yılında tanısal ve epidemiyolojik nedenlerle oluşturuldu. 2005 yılında revizyona gidilerek ICSD-2 oluşturuldu bu çalışma ile uyku bozuklukları daha detaylı gruplandırılmış oldu. Son olarak 2014 yılında ICSD-3 yayımlandı, bu revizyon ile izole semptomlar her bölümün sonuna eklenerek toplam 7 kategori oluşturulmuştur (Tablo 1).

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

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.3.1. Epidemiyoloji

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları başlığı altında en sık görülen Obstrüktif Uyku Apne Sendromudur. OUAS tanısı konulabilmesi için polisomnografi gerekmektedir. PSG için uygun laboratuvar koşulları, ekipman ve personel gereksinimi olması nedeni ile epidemiyolojik çalışmalarda zorluklar yaşanmaktadır. Yapılan prevelans çalışmaları da çoğunlukla erişkin popülasyonda yapılan kesitsel çalışmalar şeklindedir. $AHI \geq 5$ alındığında OUAS prevelansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 bildirilmiştir. Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda farklı prevelans değerleri raporlanmaktadır.

Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1 'e dek yükselen erkek/kadın OUAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1-3/1 düzeylerine inmektedir. Cinsiyete bağlı farklılık; kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, yatak arkadaşlarının gece semptomlarını daha az bildiriyor olmaları doktorların OUAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az sıklıkla düşünmelerinden kaynaklanıyor olabilir. Menapoz öncesi kadınlarda OUAS sıklığının erkeklerden az olması seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır. Ancak seks hormonları (östrojen ve progesteron) verilen OUAS hastası erkek ve postmenapozal kadınlarda AHI'de azalma izlenmemiştir. Çocuklarda OUAS erişkin dönemdekinden ayrı bir olgu olarak incelenmelidir. Semptomlar, tanı kriterleri, tedavi yaklaşımları erişkin dönemdekinden farklıdır (4).

Çocukluk döneminde OUAS hakkında erişkin dönemdeki kadar çok araştırma yapılmamıştır. Ancak altı ay-altı yaş arası dönemde prevelans bildirimleri %2.9 ve üzerindedir. Çocuklukta en sık OUAS görülen dönem tonsillerin farenks içindeki hacimsel oranının fazla olduğu iki-altı yaş arası dönemdir. Çocukluk döneminde obezite ile OUAS ilişkisi erişkin dönemdeki kadar belirgin değildir, cinsiyet dağılımı eşittir ve tekrarlayan apneler uyku yapısında bozulmaya yol açmaz. Çocuklarda OUAS ile kilo alamama, gelişme geriliği, öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği sendromu arasında ilişki bildirilmiştir. Bu durum büyüme hormonu salgısının bozulmasından kaynaklanıyor olabilir. Çocuklarda OUAS gelişiminde anatomik

faktörlerin rolü daha belirgindir. Down sendromu, orak hücreli anemi, nöromusküler hastalıklar, maltaz eksikliği ve genetik bozukluklarla OUAS birlikteliği bildirilmiştir (5).

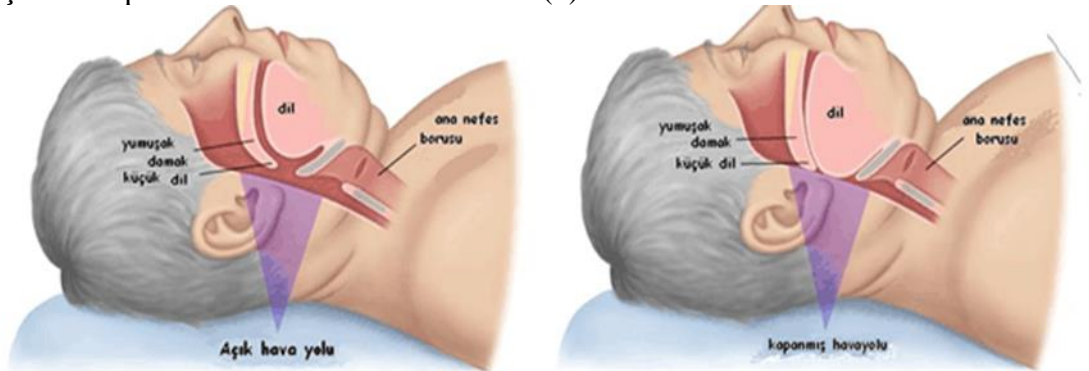
2.3.2. Fizyopatoloji

OUAS üst hava yolunda tekrarlayan tam ya da parsiyel tıkanma (kollaps) ile karakterizedir. Uyku sırasında üst hava yolunda gelişen tıkanıklıkların hipoksemi, hiperkapni, otonomik sinir sistemi değişiklikleri ve uykuda bölünmeye yol açması OUAS gelişiminde belirleyicidir. Genetik ve çevresel etkenlerin yüz yapısı, üst hava yolundaki yumuşak dokular, vücut yağ dağılımı, üst hava yolunun nörolojik kontrolü, solunumun merkezi düzenlenişi gibi süreçleri ve OUAS gelişimini etkilediği söylenebilir. Hastalık oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri OUAS'lu bireyler arasında da değişiklik göstermektedir (4).

2.3.2.1. Anatomik faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olma eğilimli müsküler bir tüptür. Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmenti nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks (retropalatal segment), yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmenti de hipofarenks olarak isimlendirilmektedir. Apnenin farenks üzerindeki etkisi Şekil 1'de gösterilmektedir.

Şekil.1 Apnenin farenks üzerindeki etkisi (5)



Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir (4).

Bazı OUAS'lularda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasial yapılarda kontrollere kıyasla farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. ÜSY'nun kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OUAS'nun şiddeti ile de koreledir (6).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ÜSY'nun kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, antero-posterior çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY'nun lateral darlığı, parafarengeal yağ dokusunda ve müsküler farengeal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY'ndeki yumuşak doku hacmi OUAS şiddeti ile koreledir. Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OUAS patogenezinde rol almaktadır (4).

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OUAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OUAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir (4).

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar/vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OUAS'na katkıda bulunduğu bilinmektedir (7).

Boyun çevresindeki artış ile hastalığın görülme sıklığı artmaktadır (8). Erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üzerinde OUAS prevalansında anlamlı bir artış vardır (9). Boyun çevresi OUAS için bir risk faktörü olduğu gibi komplikasyon gelişimine de yatkınlık oluşturmaktadır (10).

2.3.2.2. Yerçekimi/Vücut pozisyonu

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OUAS'nun pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır. Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol

açmaktadır. Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ve horlamanın şiddeti supin pozisyonunda kötüleşmektedir (4).

2.3.2.3. Mekanik faktörler

Normal insanlarda ÜSY'ndaki net kuvvetler, ÜSY'nu açık tutma eğilimindedir, sonuç olarak ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç, hava yolunun kollabe olmasını sağlar.

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OUAS'lu hastalarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir (4).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. OUAS'lu hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY'ndaki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliansında değişikliklere neden olmaktadır (4).

2.3.2.4. Nöromüsküler fonksiyon

Üst solunum yolu açıklığını sağlayan en önemli kas genioglossus kasıdır. Uyanıklık sırasında OUAS'lu hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG aktivitesinde artış tespit edilmiştir. Uyku başlangıcı ile de OUAS'lu hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OUAS'nda uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma meydana geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'nda kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir (4).

2.3.2.5. Solunum kontrol instabilitesi

Hastanın obstrüktif solunum olayları uyku ile arousal (uyanıklık) arasında salındığı sıklık solunum paterni, OUAS'nun tipik bir özelliğidir. OUAS'lu hastalarda arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği, solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani, erken ya da gereksiz arousallar, stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir (4).

2.3.3. Risk Faktörleri

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

Tablo 2. OUAS'na eğilimi arttıran risk faktörleri (4)

- Şişmanlık
- Yaş
- Erkek cins
- Irk
- Sigara, alkol, sedatif kullanımı
- Eşlik eden hastalıklar
- Genetik faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir (2). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı sanılmaktadır. Ayrıca ek hastalıklar ve OUAS'na bağlı mortalitenin artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

OUAS erkekte 3 kat fazla görülür. Menapoz sonrası kadında görülme sıklığı artmakla beraber her yaşta erkek cins OUAS için daha risklidir. Premenopozal kadınlarda daha az sıklıkta ve çoğunlukla morbid obezite ile birliktelik gösterir. Erkeklerin farengeal anatomik yapıları ve havayolu morfolojileri (yağ dağılımı, kraniyofasial boyutlar v.s) obstrüksiyon oluşumuna daha yatkındır. Bunun nedeninin,

erkeklik hormonunun tetikleyici etkisi veya kadınlık hormonunun koruyucu etkisi olabileceği bildirilmiştir (11). OUAS'lu kadınların çoğunun morbid obez ve genellikle postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle, premenopozal dönemde salgılanan progesteron ve östrojenin OUAS'na karşı koruyucu rol oynadığı yönünde spekülasyonlar yapılmıştır. Konu ile ilgili yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre genioglossus kas aktivitesinin daha yüksek olduğu ve postmenopozal kadınlarda östrojen + progesteron tedavisinden sonra kas aktivitesinin arttığı gösterilmiştir. Ancak OUAS'lu erkek olgulara progesteron tedavisi uygulandığında, apne sayısında anlamlı fark saptanmamıştır (12).

Obezite, OUAS'na eğilimi arttırmaktadır. OUAS riski BKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (4).

Bloom ve arkadaşlarının (13), Arizona'nın Tucson kentinde yaptıkları çalışmada, 2187 kişilik erişkin toplumda horlamanın önemli bağımsız risk faktörünün erkek cins ve özellikle 40-64 yaş arası erkekler olduğu, obezitenin, sigara içmenin, akşamları düzenli alkol kullanmanın ve uyku ilacı ya da sedatif kullanmanın risk olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sigaranın bırakılmasının horlama riskini ileri derecede azalttığı gösterilmiştir.

OUAS'nun Afrika-Amerikan ırksal kökenlilerde ve Asyalılarda görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur. Üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (Fragile X, Trisomi 21, Marfan Sendromu) (11).

Çok özel anatomik anormallikler çocukluk çağında görülen klinik durumlardır, özellikle adenotonsiller büyüme, fasiyal dimorfizm, ya da mandibuler anormallikler örneğin Robin sendromu ve Treacher Collins sendromu gibi. Mikrognati özellikle OUAS ile birlikte. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posteriyor farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik anatomik bozukluklar (akromegali de dâhil) çocuklarda erişkinlere göre daha sık uyku bozukluğu sebebidir (4).

Tüm bunların yanında eşlik eden: üst solunum yolu anormallikleri, akciğer (KOAHA vb.), endokrin (Diyabetes Mellitus, Hipotroidi), psikiyatrik ve nöromusküler (Amyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Skleroz) nedenli pek çok hastalıkta OUAS daha sık görülmektedir.

2.3.4. Klinik özellikler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun kliniği; Hastalıkta doğrudan görülen yakınmalar ve hastalığın yol açtığı sonuçların yakınmaları ile oluşur. Birçok hastada bunlar iç içe geçmiştir. OUAS'nun esas olarak ICSD-3 de tanımlandığı hali ile üç ana yakınması vardır; horlama, tanıklı ape ve gündüz uykululuk hali. Ülkemizde 2012 yılında yayınlanan Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşma Raporunda OUAS semptom ve sonuçları; Uyku bozukluğuna bağlı semptomlar ile sistemik semptomlar ve sonuçları olarak iki grupta incelenmiştir. Tablo 3'de OUAS yakınmaları özetlenmiştir.

Tablo 3. OUAS semptom ve sonuçları (4)

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
Horlama	Kardiyak aritmiler
Tanıklı apne	Sistemik hipertansiyon
Gündüz aşırı uyku hali	Miyokart infarktüsü
Yetersiz uyku	Serebrovasküler olay
Bilişsel bozukluklar	Pulmoner hipertansiyon
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Polisitemi
İmpotans	Ani ölüm

2.3.4.1. Horlama

Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin sestir. OUAS'nda en sık görülen semptom (%70-95) olmasına karşın hastalık tahmininde pek yardımcı değildir, çünkü toplumda da sık görülmektedir. Erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü almak gerekir. Sıklıkla doktora başvurmanın ilk sebebidir. Genellikle sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkar (4).

Horlama şikayeti olan hastaların %35'inde obstrüktif uyku apnesi sendromu saptanmaktadır. OUAS tanılı hastaların ise %70-95'inde horlama görülmektedir (10).

Klinik olarak dikkate değer horlama haftada en az 4 gece ya da daha fazla olmaktadır. Wisconsin uyku co-hort'unda kadınlarda habitüel horlama %28, erkeklerde %44 bulunmuştur. Horlama var, OUAS yoksa hastaya basit horlama (simple snoring) tanısı konulur. Horlaması olan her olgu diğer OUAS semptomları açısından mutlaka sorgulanmalıdır (1).

2.3.4.2. Tanıklı apne

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

2.3.4.3. Gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH)

Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur. Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir. OUAS'lu hastalarda kaza yapma riskinin sağlıklı erişkinlere göre yaklaşık 7 kat fazla olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.

GAUH solunumsal uyku hastalıklarında sıklıkla görülmekle birlikte, insomni, narkolepsi, yetersiz uyku, idiopatik hipersomni, vardiya çalışması nedeniyle düzensiz uyku, uykuda periyodik ekstremitte hareketleri, hipnotik ve sedatif kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi durumlarda da görülür

OUAS'nun en sık nörokognitif sonucudur. Toplumda %8-30 arasında görülürken OUAS'nda %50'lere varan oranda bildirilmiştir. OUAS şiddeti ile GAUH arasında doğru orantı vardır. GAUH, halsizlik ile karışabilir hasta sorgulanırken dikkat edilmelidir. Halsizlik daha çok kas iskelet sistemine bağlıdır ya da etkin olmama istemidir. Uykululukta hastanın gün içinde uyuma isteği vardır. Bu ayrımı yapmak için çeşitli testler kullanılabilir. Bunlardan en sık kullanılanı Epworth

Uykululuk Ölçeğidir. Uyku hali ile ilgili semptomlar hastanın bildirimine bağlı olduğundan gerçek durumu yansıtmayabilir. Görüşme öncesi bekleme odasında otururken uykuya dalıp horlayan hastaların anketteki soruların çoğuna “uyuklamam” yanıtı verebildikleri gözlenmiştir. Bu nedenle Epworth Uykululuk Ölçeğinin tek başına gündüz uyku hali ölçmekten çok aynı hastada uyku hali durumunun seyrini izlemek açısından yararlı olacağı düşünülmektedir.

Epworth Uykululuk Ölçeği sekiz sorudan oluşur, her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzeri gündüz aşırı uyku halinin olduğunu gösterir (Tablo 4).

Tablo 4. Epworth uykululuk ölçeği

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?	
	Puan 0-3
1. Oturur durumda gazete veya kitap okurken	
2. Televizyon seyrederken	
3. Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı, ...)	
4. Aralıksız bir saatlik araç yolculuğu yaparken	
5. Öğleden sonra uzanınca	
6. Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken (sessiz bir ortamda)	
7. Birisi ile konuşurken	
8. Araç kullanırken sürücü koltuğunda birkaç dakika trafik durduğunda (kırmızı ışık, kalabalık trafik, ...)	
TOPLAM	

2.3.4.4. Kardiyopulmoner semptomlar

OUAS'ın sağlık sonuçlarında yetersiz uyku, hipoksemi, hipoksinin yanında sempatik sinir sisteminin aktive edilmesinin de rolü vardır. Apne ve hipopne ile birlikte tekrarlayan hipoksik ve hiperkapnik uyarılarla buna eşlik eden nörolojik değişiklikler (sempatik sinir sisteminin uyarımı) kardiyovasküler komplikasyonları hazırlamaktadır. Normalde uyku sırasında sempatik sinir sistem aktivitesi düşüktür. Uyanma (arousal) ile artan sempatik sinir sistem aktivitesi sonucu anjina, miyokart

infarktüsü, ani kardiyak ölüm gibi olaylar da artmaktadır. OUAS'da gece içinde sempatik sinir sistemi aktivitesi artmakta, bu artış gün içinde de (normalin yaklaşık iki katı düzeyinde) korunmaktadır (5). Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OUAS'lu olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrının genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabileceği bildirilmiştir. OUAS'lu olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OUAS'lu hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizotları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir.

2.3.4.5. Nöropsikiyatrik semptomlar

OUAS'lu olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal ya da yaygın baş ağrısından yakınırılar.

Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete ya da depresyona yol açabilir. OUAS'lu olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler.

2.3.4.6. Diğer yakınmalar

Baş boyun terlemeleri, gastro-özofagial reflü, noktüri, insomni, erektil disfonksiyon, azalmış libido, uykuda anormal hareketler (hasta gece aniden kalkar, çığlık atar ve uyandırıldığında hatırlamaz.) OUAS'lu hastalarda sık görülür.

2.3.5 Tanı yöntemleri

2.3.5.1 Fizik muayene

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ortaya çıkışı veya nedeni pek çok faktörle ilişkilendirilebilir. Ancak OUAS, temelde uyku sırasında, üst solunum

yolunda ortaya çıkan tam ya da kısmi tıkanıklığa bağlı olarak oluşan apneler, hipopneler veya solunumsal arousal'lar ile karakterize bir sendromdur. Bu nedenle OUAS'da hava yolundaki değişiklikleri belirlemek, hem hastalığın nedenleri konusunda hem de tedavi yönteminin belirlenmesinde son derece önemlidir. Ancak, değerlendirmelerin genellikle uyanırken yapıyor olması nedeniyle OUAS'lu olgularda üst solunum yollarının muayenesinden elde edilen bilgilerin hastalığın şiddetiyle tam olarak uyumlu olması beklenmemelidir.

Polisomnografi, OUAS tanısı için "altın standart" kabul edilen, tanı yöntemidir. OUAS'lu olgular muayene edilirken ister uyku çalışmasından önce ister sonra psikiyatri, kulak burun boğaz, göğüs hastalıkları, nöroloji, diş hekimliği gibi farklı uzmanlık dalları tarafından değerlendirilmelidir.

Burun muayenesinde OUAS'na yatkınlık oluşturacak septal deviasyon, nazal polip, konka hipertrofileri ve adenoid hipertrofisi gibi yapısal patolojiler ve rinosinüzit gibi inflamatuvar süreçler değerlendirilmelidir. Fizik muayene ile tespit edilebilecek nazal obstrüksiyon varlığı tedavi edildiğinde tedavi sürecinde kullanılacak cihazlara uyum artar, dolayısıyla hastanın yaşam kalitesi artar.

Oral kavite muayene edilirken; dilin ağız içindeki konumu, boyutu, maksilla ve mandibulanın genişliği, bireyin kullanmış olduğu protezler ve oklüzyon durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Protez kullanan olgularda protezler çıkartılarak muayene yapılmalıdır. Dilin yumuşak damakla ilişkisi hem dilin boyutu hem de olası velofaringeal cerrahilere karar vermek açısından yararlıdır. Bu değerlendirme için Mallampati Klasifikasyonu veya M.Friedman tarafından önerilen mallampati klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu kullanılabilir. Friedman skala bulgularıyla üst hava yolu açıklığı arasında ters bir ilişki vardır. Ayrıca hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Dolayısıyla farenks muayenesi hem lümen genişliği açısından hem de mukozal ve çevresel organlar açısından değerlendirilmelidir. Tonsiller hem oral muayene hem de endoskopik muayene ile değerlendirilmelidir. Çünkü tonsillerin boyutu büyüdükçe hastalarda cerrahi başarı oranı artmaktadır. Uykuda ortaya çıkan üst solunum yolu kollapsını tahmin edebilmek amacıyla Müller ya da modifiye Müller manevrası (ağız

ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak uyku sırasında tıkanıklığın olduğu bölge tahmin edilebilmektedir.

Farenksin muayenesi esnasında dikkat edilmesi gereken bir nokta da mukozanın durumudur. Mukozada inflamasyon varlığı, varsa buna neden olan bireysel veya çevresel faktörlerin ne olduğu araştırılmalıdır. Özellikle larengofarengeal reflü, rinosinüzit, sigara-alkol kullanımı öyküsü ve inhale edilen kimyasallar sorgulanmalıdır.

2.3.5.2 Radyolojik değerlendirme

Üst solunum yolunun görüntülenmesi, OUAS patofizyolojisini anlamamızı kolaylaştırarak, çeşitli tedavi yöntemlerine karar vermemizi sağlamaktadır. Ancak çocuk yaş grubunda, endoskopik muayene yapılamayan olgulardaki “adenoid vejetasyon” varlığını araştırdığımız lateral sefalometrik grafileri hariç tutacak olursak, radyoloji OUAS’lu olgularda rutinde gerekli değildir. Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda radyoloji, hastalığın nedenlerinden ziyade ağız içi araç veya iskelet cerrahisi gibi bazı tedavi yaklaşımlarının kararı ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.3.5.3. Polisomnografi

Uyku bozuklukları tanısı için “altın standart” yöntem olan Polisomnografi (PSG); uyku sırasında, nörofizyolojik, kardiyorespiratuar, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin belli bir periyod, genellikle gece boyunca (6-8 saat), eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesidir.

Uyku kaydı ve evrelemesi elektroensefalografi (EEG), elektrookülogram (EOG) ve elektromiyogram (EMG) ile yapılır. Uyku evrelemesi için EEG elektrodları kullanılır. Ek olarak hızlı göz hareketlerini izlemek için EOG elektrodları ile azalmış kas aktivitesini kaydetmek için çeneye yapıştırılan EMG elektrodu REM dönemini tanımaya yardımcı olur. Horlama boyun üzerine yerleştirilen küçük bir mikrofonla kaydedilir. Elektrokardiyogram (EKG) elektrodları kalp ritmindeki değişiklikleri izlemek için kullanılır. Parmak üzerine yerleştirilen pulse (nabız) oksimetresi oksijen saturasyonu ve kalp hızını izlemede yararlıdır. Apne ve hipopne tanısı için hava akımında veya tidal volümde belirgin azalma (apne için hava akımı sinyalinin tamamen düzleşmesi, hipopne için bazal dalga amplitüdünde en az %30

azalma) ve sıklıkla O₂ satürasyonunda düşme (desatürasyon) ve/veya uyanma kaydedilir.

Solunum çabası obstrüktif apne santral karın ve göğüs çevresine kuşak şeklinde sarılan elektrodlarla anlaşılır. Tanım olarak obstrüktif apne sırasında solunum çabası izlenir, ancak karın ve göğüs hareketi normal solunumda olduğu gibi eş zamanlı değil, düzensiz ve uyumsuzdur (paradoksal solunum).

2.3.6 Tanı kriterleri ve OUAS tipleri

OUAS tanısı klinik semptomların varlığı ve solunum olaylarının (apne, hipopne, RERA) PSG veya sınırlı parametrelili uyku cihazlarıyla (out-of-center sleep testing: OCST) tespit edilmesiyle konulur. Tanı kriterleri Tablo 5 'de özetlenmiştir.

Tablo 5. OUAS Tanı Kriterleri

Kliniği (+) olgularda AHİ>5 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
Kliniği (-) olgularda AHİ>15 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

OUAS apne ve hipopnelerin sıklığına göre derecelendirilir. Ayrıca AHİ'nin uyku evreleri ve pozisyon ile olan ilişkisi OUAS'nun farklı tiplerinin tanınmasını ve belirlenmesini sağlar. OUAS'nun AHİ'ye göre sınıflanması Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. OUAS'nun AHİ'ye Göre Sınıflandırılması

AHİ	OUAS Derecesi
< 5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

Klasik tip OUAS: Klasik OUAS solunum olaylarının uyku evreleri ve pozisyonla ilişkisi olmayan yukarıda tanımlanan tanı kriterlerini taşıyan hastalardır.

Pozisyon bağımlı OUAS: OUAS tanılı hastada ($AHI > 5$) nonsupin AHI 'nin normal olması koşuluyla supin AHI 'nin nonsupin AHI 'den en az 2 kat fazla olması pozisyon bağımlı OUAS olarak adlandırılır.

REM bağımlı OUAS: OUAS tanısı olan bir hastanın REM- AHI /nonREM- $AHI = 2$ veya daha fazla ise veya $AHI > 5$ olan bir hastada non REM- AHI 'nin normal olması REM bağımlı OUAS olarak adlandırılır. REM bağımlı OUAS hafif ve orta olgularda daha sık görülür. Bütün OUAS'luların yaklaşık üçte biri kadarı REM bağımlı tipi oluşturur. Kadınlarda erkeklerden daha sık ve genç OUAS'lularda yaşlılardan daha fazla görülmektedir.

Pozisyon ve REM bağımlı OUAS: Pozisyon bağımlı ve REM bağımlı OUAS durumlarının birlikte olmasıdır. Hastalarda apne ve hipopne en sık supin pozisyonda ve uykunun REM evresinde görülür.

Kompleks OUAS: OUAS tanısı konulup pozitif basınç tedavisi başlanılan hastaların bir kısmında daha önceden olmayan santral apne veya Cheyne-Stokes Solunumu gelişmesi veya var olan santral apnelerin artmasıyla karakterize olan tablo kompleks OUAS olarak adlandırılır.

Overlap Sendromu: OUAS'na KOAH, astım veya interstisyel akciğer hastalığı gibi solunum sistemi hastalıklarının eşlik etmesidir. Bunlar içerisinde OUAS'na en sık eşlik eden KOAH'dır (6).

2.3.7 Tedavi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (Kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden sakınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır. Kilo verme uyku apnesinde etkin bir tedavi yöntemidir. Yapılan bir çalışmada orta derecede obez olan OUAS hastalarında, %10-15'lik kilo vermeye AHI 'de %50 azalma saptanmıştır (5).

İkinci adım; KBB (Kulak Burun Boğaz) konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın standart tedavi yöntemi Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OUAS'lu olgularda ($AHI > 15$) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa ($AHI: 5-15$),

semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir.

Ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OUAS'u olan olgulardır. Orta veya ağır dereceli olsalar bile PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç tam bir tedavi sağlanamasa bile hastalığın verdiği zararın en aza indirilmesidir (4).

2.3.7.1 Tedavide genel önlemler

Kilo Verme; Obezite, OUAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHİ'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHİ'yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programları ile birlikte egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri de eklenmelidir.

Pozisyon Tedavisi; Supin pozisyonda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların %50-60 kadarında supin AHİ, lateral pozisyondan en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır. Non-supin pozisyonda AHİ değeri 5/sa altında olan hastalar dikkate alındığında dahi pozisyonel OUAS prevalansı %35 civarındadır. Genç, OUAS ciddiyeti ve beden kitle indeksi daha düşük olan hastalarda pozisyonel OUAS olasılığı daha fazladır. Bu amaçla kullanılabilen en basit yöntem, tenis topu tekniğidir. Hasta, yatarken giydiği atletine cep dikerek veya cep içeren bir kuşak takarak içine tenis topu koyar. Böylece uyurken sırt üstü yattığında topu hissederek rahatsız olacak ve yan dönecektir. Pozisyon tedavisi PAP cihazları kadar etkili değildir ve uzun dönem uyum oranları düşüktür. Primer tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Davranışsal Değişiklikler; Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi artırarak OUAS riskini 3 kat arttırmaktadır. Alkol kullanımı ise üst solunum yolu nöromuskuler aktivitesini azaltır, arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle, OUAS ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara sigara ve yatmadan önce alkol kullanmamaları söylenmelidir.

Ayrıca hastalara gece uyumalarını zorlaştıran veya engelleyen her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaları, diğer bir deyişle uyku hijyenine dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir.

Kaçınılması Gereken İlaçlar; Yapılan çalışmalarda OUAS tanılı hastalarda özellikle kullanılmaması önerilen ilaçlar; baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketia-pin, metadon, morfin, zolpidemdir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHİ'yi arttırdığı bildirilmiştir (4)

2.3.7.2. PAP tedavisi

Uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tüm PAP tekniklerinde amaç; üst solunum yolunun uykuda açık kalmasını sağlamak, solunumu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Cihazların ÜSY'nin kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece "iyileştirici cihaz" etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur. Bu sebepten dolayı, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin > %70 olması ve kullandığı gecede >4 saat kullanmasıdır.

PAP tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri:

CPAP

PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OUAS'ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta hastaya düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç vererek hastanın üst solunum yolunu açık tutan bir cihazdır. Uygun şekilde kullanılan hastalarda apne/hipopnelerin ve horlamanın sonlanmasına, solunum çabasının ve kardiyak olayların düzelmesine ve oksijen saturasyonun normalleşmesine neden olur.

Otomatik CPAP

Otomatik CPAP (Automatic Positive Airway Pressure: APAP) cihazları uyku evresinde apne ilişkili durumlar geliştiğinde (horlamaya bağlı vibrasyon, ÜSY rezistans artışı) devreye girerek basıncı arttıran diğer zamanlarda daha düşük basınçlar sağlayan cihazlardır. APAP cihazları pozisyonel ve REM bağımlı OUAS alt tiplerinde tercih edilmektedir.

BPAP

İki seviyeli PAP (Bilevel Positive Airway Pressure: BPAP) ilk kez 1990 yılında kullanıma girmiştir. CPAP'tan farkı solunum siklusunda inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınç ayarları yapılmasına olanak sağlamasıdır. OUAS'lu hastalarda ilk tercih CPAP olmalı ve KOAH (overlap sendromu), obezite hipoventilasyon sendromu ve restriktif akciğer hastalıkları gibi ek hastalıkların olması durumunda veya basınç intoleransı gibi durumlarda BPAP cihazları tercih edilmelidir.

2.4. OUAS İle İlişkili Hastalıklar ve Sağlık Sorunları

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle bir dizi sistemik ve vasküler hastalıklar gelişir (Tablo 7).

Tablo 7. OUAS'nun Sonuçları

- | | |
|-----|---|
| 1. | Kardiyovasküler Komplikasyonlar |
| 2. | Pulmoner Komplikasyonlar |
| 3. | Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar |
| 4. | Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar |
| 5. | Nefrolojik Komplikasyonlar |
| 6. | Gastrointestinal Komplikasyonlar |
| 7. | Hematolojik Komplikasyonlar |
| 8. | Ani ölüm |
| 9. | Sosyo-Ekonomik Sonuçları |
| 10. | Diğer |

Kardiyovasküler Komplikasyonlar; Hipertansiyon, kardiyak aritmiler, sol kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, sağ kalp yetmezliği/ pulmoner hipertansiyon, serebrovasküler hastalık olarak sayılabilir. Normalde uyku sırasında sempatik sinir sistem aktivitesi düşüktür. Uyanma (arousal) ile artan sempatik sinir sistem aktivitesi sonucu anjina, miyokart infarktüsü, ani kardiyak ölüm gibi olaylar da artmaktadır. OUAS'da gece içinde sempatik sinir sistemi aktivitesi artmakta, bu artış gün içinde de (normalin yaklaşık iki katı düzeyinde) korunmaktadır (5).

Sistemik Hipertansiyon; OUAS'lu hastaların %30-50'inde görülür. Hastaların obez olması ise bu riski 4.3 kat artırmaktadır. OUAS'lu hastalarda nokturnal

hipertansiyon baskındır ve bu hastalarda artmış sıklıkta nondipper hipertansiyon görülür. Eğer kan basıncı, uykuda belirli bir seviyede azalıyorsa (%10-15) buna “dipper”, azalma göstermiyorsa veya %10’dan az bir azalma gösteriyorsa buna “non-dipper” hipertansiyon adı verilmektedir (4).

Uyku testine yönlendirilen dirençli hipertansiyon hastalarının büyük bir kısmında OUAS tespit edildiği bildirilmiştir. Bu hastalarda özellikle gece apneik epizotlara bağlı gelişen otonomik sinir sistemi aktivitesindeki dalgalanmaların dirençli hipertansiyon gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (14).

Kardiyak Aritmiler: Obstrüktif Uyku Apne Sendrom’luların yarısında aritmiler görülebilir. En sık sinus bradikardisi (%7), sinüs arresti (%8), A-V blok (%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür (4).

Sol Kalp Yetmezliği: Hastaların %50’sinde OUAS bulunurken, OUAS’nda konjestif kalp yetmezliği riski 2.38 kat artar.

Koroner Arter Hastalığı (KAH): Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır. OUAS’lu hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OUAS’nda mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiyografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30’unda, erkek hastaların %37’sinde OUAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50’sinde OUAS görülmektedir.

Pulmoner Hipertansiyon: Obstrüktif Uyku Apne Sendrom’lu olgularda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve remodeling sonucu pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41’dir. Ancak eşlik eden gündüz hipoksemisi veya pulmoner hastalık yoksa OUAS’na bağlı sağ kalp yetmezliği (kor pulmonale) gelişimi beklenmez (5).

Serebrovasküler Hastalık; İnmeli hastaların %45-90’nında OUAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM’de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM’de artar. OUAS’lılarda ise hipoksi ve apne süresi ile bağlantılı olarak arteriyel ve intrakranial kan basıncı artar ve hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla

serebral kan akımı azalır. Ancak frontal bölgede kortikal arousallara bağlı olarak serebral kan akımı artmaktadır (4).

İnsülin Direnci; AHİ ve oksijen saturasyonu (SaO₂) ile insülin direnci arasında net bir ilişki vardır. Metabolik etkiler oksijen desatürasyonu ile ilişkili olup, OUAS'da insülin direnci %20 dolayındadır. CPAP kullanımına başladıktan 3 ay sonra metabolik bozukluk düzelir (4).

Nefrolojik Komplikasyonlar; Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lularında apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-angiotensin-aldosteron sistemini baskılar, böylece idrar ve sodyum atılımını artırır. Noktüri %28 oranında olup, oldukça sıktır. Noktüri miktarı AHİ ile doğru orantılıdır. Hastalarda proteinüri ve noktürnal enürezis de görülebilir (4).

Mide Yanması ve Gastroözefageal Reflü Sendromu; OUAS hastalarında sık görülen şikayetlerdendir. Bu semptomlarda apne ve solunum çabasıyla gelişen intratorasik basınç değişikliklerinin rolü olabilir. Gastroözefageal reflü sendromu ile OUAS ilişkisinin yaygınlığı yeterince gösterilememiştir (5).

Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar; Depresyon (%30), anksiyete ve ajitasyon, bilişsel bozukluk, karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması, kişilik değişiklikleri, diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon-kompulsiyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizotlar) görülmektedir (4).

Libido Azalması ve Empotans; Hipotalamik-hipofizer-testiküler fonksiyon bozukluğuna bağlı olup, %28-50 oranında görülür ve AHİ ile koreledir.

Diğer; Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularında %22-75 oranında gündüz uykululuğu görülür. Trafik kazası yapma oranı normal popülasyondan 2-7 kat fazladır. OUAS'lu olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu saptanmıştır (4).

Sosyoekonomik Sonuçlar; Oldukça ciddi sonuçları olduğu söylenebilir. Ekonomik kayıplar, iş kaybı, evlilik sorunları, yaşam kalitesinde azalma. Tüm bu sonuçlar hastaların hayatını olumsuz etkilemektedir.

2.5. OUAS ve İnflamasyon

OUAS'nda lokal ve sistemik inflamasyon varlığı gösterilmiş olup, birçok hastalığın gelişmesinde bu inflamasyonun rolünün olduğu ileri sürülmüştür (15). OUAS'lu hastaların yarısında uvulopalatal ark bölgesinde, diğer yarısında da dil kökünde darlık varlığı gösterilmiştir (16). MRG ile OUAS'lu hastaların üst solunum yolunda daralmanın lateral faringeal duvarda kalınlaşma ile birlikte olduğu gösterilmiştir (1). Bu duvar kalınlaşması sadece faringeal yağ dokusu artışı yada kemik çatıdaki anormallik değil, aynı zamanda yumuşak dokuda artışla karakterizedir. Bu şişmenin bir kısmı inflamasyona bağlı ödemdir.

OUAS varlığı nedeniyle uvulofaringoplasti yapılan olguların ameliyat metaryalinde %79 oranında subepitelyal ödem varlığı gösterilmiş, orta ağırlıkta OUAS olgularının uvula mukozası lamina propriasında yoğun plazma hücresi varlığı gösterilmiştir (17-18).

Horlamanın oluşturduğu travmaya bağlı olarak T lenfosit ve plazma hücreleri bağ dokusu yapımını artırır. OUAS'lu hastalarda horlamanın travmasına bağlı olarak nazal inflamasyon varlığı rapor edilmiştir (19).

Oksijen saturasyonunda oluşan dalgalanmalar, iskemi-reperfüzyon hasarlanmasında olduğu gibi bozulan kan O₂ saturasyonunun düzelmesi sonucu hipoksik doku hasarı oluşumuna neden olur (20). Oluşan reaktif O₂ radikalleri nükleik asitler, lipitler, proteinler ve DNA ile etkileşerek kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli rol oynar (21).

Biyomembranlar poliansatüre yağ asiti içeriklerinden dolayı serbest O₂ radikalleri için hedef oluştururlar. Süperoksit, hidroksil radikalleri, hidroperoksit radikalleri ya da peroksi nitritler gibi çeşitli reaktif maddeler poliansature yağ asitlerinde, lipit peroksidasyon reaksiyonlarını başlatır ve çeşitli son ürünlerin şekillenmesine neden olur. Lipit peroksidasyonu başladıktan sonra diğer membranlara yayılır (22).

OUAS'lu hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak endotel fonksiyon kaybına neden olur. Bu damar duvarının nitrik oksit (NO) kaybına bağlı olarak endotel kökenli vazodilatasyon yetmezliğidir. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. OUAS'lu hastalarda oksidatif

stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza neden olur. Bu da OUAS 'da kardiyovasküler morbiditeyi artırır (23).

OUAS ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin varlığı yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır, OUAS'u obeziteden bağımsız olarak koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu ve hipertansiyon için risk oluşturmaktadır. Hipertansiyon oluşmasında sempatik aktivasyon, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemleri, oksidatif stres, sistemik ve vasküler inflamasyonun rolü olduğu ve bunların hepsinin OUAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

OUAS'nda lokal ve sistemik inflamasyon gelişmesinde, asfiksi artmış intratorasik negatif basınç, hipoksi-reoksijenasyon, iskemi-reperfüzyon, hiperkapni, asidoz, apne ve arousollara bağlı otonom sinir sistemi aktivasyonu, kardiyak aritmiler gündüz aşırı uykululuk hali etkilidir (1).

Yapılan çeşitli çalışmalarda; C-reaktif protein (CRP), leptin, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-a), interlökin 6 (IL-6), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), reaktif O₂ radikalleri, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi pek çok biyobelirteçlerin artmış olması sistemik inflamasyonun OUAS da arttığını göstermektedir (24).

V.gontzas ve arkadaşları (25-26) OUAS, narkolepsi ve hipersomnide serum IL-1B, TNF-a, IL-6 düzeyleri çalışmışlar, OUAS ve narkolepside serum TNF- α düzeyini gündüz aşırı uykululukla ilişkili olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Serum IL-6 düzeyi ise sadece OUAS da anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve BKİ ile korele olduğu gösterilmiştir.

Normal bireylerle karşılaştırınca TNF- α düzeyinin OUAS da belirgin olarak arttığı gösterilmiştir. Fakat OUAS olmayan hastalarla, normal bireyler arasında belirgin bir fark gösterilememiştir. OUAS da üst solunum yolunda genişletme cerrahisi sonrasında TNF- α düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Bu da cerrahi sonrası hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin azaldığını göstermektedir (1).

Uykuda gözlenen intermittan hipoksi, sistemik inflamasyonu başlatıp, ağır OUAS'lu olguda önemli bir proinflamatuvar sitokin olan IL-6 düzeyinin serumda artmasına sebep olur. CPAP tedavisi ile IL-6 düzeylerinin düştüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1).

Çeşitli çalışmalarda OUAS 'nda inflamasyon göstergesi olan biyobelirteçler çalışılmış olup Tablo 8'de bir kısım sonuçlar özetlenmiştir.

Tablo 8. İnflamasyon belirteçlerinin OUAS'daki düzeylerini ve CPAP tedavisine yanıtlarını araştıran bazı çalışmalar ve sonuçları. (5)

İnflamasyon belirteci	Referans	Çalışma	Olgu sayısı	Bulgular
CRP	Muraki ve ark.	Kesitsel	3888	Ev tipi oksimetre ile saptanan uyku bozukluğu olanlarda CRP yüksektir.
CRP	Ishida ve ark.	Gözlemsel	55	CPAP ile CRP düşmektedir.
CRP	Taheri ve ark., 2007	Kesitsel	907	PSG ile saptanan OUAS ile CRP arasında ilişki yoktur.
CRP, IL-6	Kohler ve ark., 2009	Randomize kontrollü	100	CPAP ile CRP ve IL-6 düzeyi düşmemektedir.
TNF-a, IL-6, CRP	Dorkova ve ark., 2008	Gözlemsel	32	CPAP tedavisiyle TNF-a düşerken IL-6, CRP değişmemektedir.
ICAM-1, VCAM-1, E-selectin	El-Solh ve ark., 2002	Vaka kontrollü	30	OUAS'da adezyon molekülleri artmaktadır.
YKL-40	Wang ve ark., 2014	Gözlemsel	159	YKL-40 AHI skorlarıyla ilişkili olarak OUAS'da yükselmektedir.
ADMA, CRP, TNF-a	Nural ve ark., 2013	Vaka kontrollü	50	CPAP tedavisiyle CRP düzeyi düşerken ADMA ve TNF-a değişmemektedir.
NF-kB bağımlı genler	Ryan ve ark., 2006	Vaka kontrollü	67	CPAP tedavisiyle TNF ve IL-8 düşerken IL-1, IL-6, IL-10 ve IL-12 düzeyleri değişmemektedir.
CRP: C-reaktif protein, (TNF-a): tümör nekrotizan faktör alfa, (ICAM-1): intracellular adhesion molecule-1, VCAM-1: vascular adhesion molecule-1 , YKL-40: ADMA: NF-kB:Nuclear factor-kappa B , IL-6: interlökin-6				

Sitokinlerdeki bu artış periferik kanda artmış CRP düzeyleriyle saptanır. CRP koroner arter hastalığında damar zedelenmesinin erken belirtisi olan bir akut faz reaktanıdır. Solunumsal uyku hastalıklarında hastalığın şiddeti ile birlikte CRP düzeyleri yüksek saptanır. CRP düzeyleri ve IL-6 düzeylerinin obez OUAS'lu

bireylerde yükseldiği ve CPAP tedavisi ile normal değerlere döndüğü bildirilmiştir (27-28)

Leptin; T- hafıza hücrelerinin maturasyonunu stimüle eden, fagositozu artıran ve antiinflamatuvar olaylarda immünmodülatör rol oynayan bir hormondur. OUAS'nda artan TNF-a hiperleptinemiye sebep olur (1). Ip ve arkadaşları OUAS'lu olgularda yüksek serum leptin düzeyleri saptamışlar ve CPAP tedavisi ile leptin düzeylerinin gerilediğini bildirmişlerdir (29).

2.7. Interlökin 6 (IL-6)

Sitokinler T hücrelerinin, B hücrelerinin ve hematopoetik hücrelerin gelişimi ve farklılaşmasında, inflamasyonun uyarılması veya baskılanmasında önemli rol oynarlar. Bazı sitokinler bölgesel etki gösterirken bazı sitokinlerin sistemik etkileri daha belirgindir. Interlökin-6 (IL-6); ilk olarak 1986 yılında tanımlanan ancak son yıllarda önemi giderek daha fazla anlaşılan bir sitokindir. Gerek doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemleri üzerine etkisi gerekse sistemik etkileri açısından inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamakta, bunun sonucunda da cazip bir tedavi hedefi konumuna gelmektedir.

IL-6 reseptörleri beyinde özellikle hipotalamusta bulunur ve iştah ve enerji alımıyla ilgilidir. IL-6 glikojen sentezini baskılayarak ve glikojen fosforilaz aktivitesini uyararak karaciğer glukoz üretiminde artışa sebep olur. Ayrıca akut faz proteini olan C-reaktif protein üretiminin önemli düzenleyicisi ve uyarandır (30).

IL-6; nötrofillerin yaşam süresi ve aktivasyonunu artırır, marjinal nötrofilleri dolaşıma çeker. Kemik iliğinden dokuya nötrofillerin göçünde yardımcıdır. Hem adipoz doku hem de iskelet kasında üretilen bu sitokin, hem inflamatuvar hem de antiinflamatuvar süreçte rol alır. Yağ dokudaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı şişmanlık, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif ilişki gösterirken, kilo kaybıyla negatif bir ilişki gösterir (31).

Yüksek IL-6 seviyeleri koroner arter hastalıkları ve ateroskleroz ile ilişkilidir. IL-6'nın endotelial adezyon moleküllerinin salınmasını artırdığı, karaciğerde de fibrinojen ve prokoagulan maddelerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (32). CRH, ACTH ve kortizol salınımını artırdığı ayrıca adipogenezi baskılayıp adiponektin salınımını artırdığı da gösterilmiştir (33).

2.6. Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

IL-1, IL-6 ve TNF- α ' ya çoğu kez proinflamatuvar sitokinler denir ve yangı yanıtını şiddetlendirirler. TNF- α esas olarak makrofajlar tarafından üretilir. Düşük derişimde endotel hücreleri tarafından adezyon moleküllerinin üretimini artırır bu da, nötrofil göçü ve migrasyonunu hızlandırır. Nötrofillerdeki solunum patlamasını etkinleştirerek bu fagositlerin etkinliğini artırır. Lenfokin sentezini uyararak B hücre üremesini uyarır. Deney hayvanlarında bazı tümörlerde ölüm ve nekroza neden olduğu için bu isim verilmiştir. Ancak insan tümörleri üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir.

Dolaşımdaki TNF- α 'nın en büyük kaynağı visseral yağ dokusudur ve etkisini reseptörleri aracılığıyla gösterir. TNF- α 'nın yanı sıra reseptörleri de yağ dokuda eksprese edilmektedir. TNF- α vücut ağırlığının düzenlenmesinde leptine benzer rol alır. İnsülin sinyal mekanizmalarını etkileyerek çeşitli dokularda insülin direncine yol açar. TNF- α 'nın yağ dokusunda apoptozisi indüklediğine dair kanıtlar mevcuttur. Parakrin etkisiyle artmış serbest yağ asidi salınımına neden olarak aterojenik dislipidemiye yol açar (34).

2.8. YKL-40

Human Chitinase 3-Like Protein 1 ya da Human Cartilage Glycoprotein 39 (HC-gp39) olarak da bilinen protein yapıda bir moleküldür. Sistemik inflamasyonu gösteren yeni tanımlanmış bir biyobelirteçtir. İnflamatuvar süreçte aktive makrofaj, nötrofil ve vasküler düz kas hücrelerinden salınır. İnflamasyon ve doku remodelingi söz konusu olan ateroskleroz, diyabet, obstruktif akciğer hastalıkları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, karaciğer fibrozisi, romatoid artrit, kanser ve astım gibi hastalıklarda YKL-40 düzeyinin yüksekliği tespit edilmiştir. Ateroskleroz sürecinin erken ve geç fazlarında YKL-40'ın etkili olduğu ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi gösterilmiştir (35).

OUAS tanısı alan yaklaşık 156 hasta ve 104 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada; serum YKL-40 düzeyleri kontrol grubuna göre hastalarda anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş, artan OUAS ağırlığı ile (orta-ağır) serum YKL-40 düzeyleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (35).

Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise OUAS olan hastalarda erken ateroskleroz göstergesi olan karotis intima media kalınlığı (KIMK), YKL-40 ve

yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeylerine bakılmış. Sağlıklı gönüllüler ile kıyaslandığında KIMK, YKL-40 ve hsCRP düzeyleri OUAS'nda önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada serum YKL-40 düzeylerinin AHİ ile güçlü bir şekilde, %90 altındaki ortalama O₂ saturasyonu yüzdesi ve hsCRP ile zayıf bir şekilde ilişkili olduğu tesbit edilmiştir. OUAS'lu hastalarda KIMK artmış ve bu artış serum YKL-40 düzeyi ile ilişkilidir, serum YKL-40 düzeylerinin OUAS'nda erken ateroskleroz göstergesi olabileceğini düşündürmektedir (36).

2.9. Neopterin

Bir pirazinoprimidin bileşiği olan neopterin, özellikle hücrel immün mekanizmaların aktive olduğu önemli patolojilerde oldukça popüler bir biyogösterge olarak kullanılmaktadır. Neopterin üzerindeki bilimsel ilgi özellikle enfeksiyon hastalıklarında yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte neopterin artmış konsantrasyonu malignansiler ve otoimmün hastalıklar dahil immün yanıtın aktif olduğu tüm durumlara ilişkilidir. Neopterin guanozintrifosfat (GTP)'tan interferon-gama (IFN- γ) tarafından aktive edilen T-lenfositlerce makrofajların indüksiyonu ile üretilir.

Çeşitli hematolojik maligniteler ile serum neopterin düzeyleri arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiştir. Kan donorü olan bireylerde sistemik bir hastalık göstergesi olarak kullanılabilir. Avusturya'da 1994 yılından beri neopterin bu nedenle tarama amaçlı kullanılmaktadır.

HIV-1 seropozitif hastalarda neopterin HIV enfeksiyonlarında önemli göstergeler olduğu bilinen β 2-mikroglobulin, p24 antijen ve IFN- γ ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Benzer şekilde neopterin birçok sistemik toksisite ve patolojide önemli bir biyomarkırdır. Her geçen gün artan sayıda veri ile neopterin bazı patolojilerde erken biyomarkır olarak kullanılabilirliği bildirilmektedir (37).

Neopterin ile ilgili OUAS hastaları üzerinde yapılmış tek bir çalışma literatürde yer almaktadır. Kan basıncı değişkenliği ve neopterin düzeyleri cerrahi öncesi ve sonrasında karşılaştırılmıştır. Ciddi OUAS'lu hastalarda cerrahi öncesi artmış neopterin düzeyleri cerrahi sonrası anlamlı olarak düşmüştür, buna ilaveten gece ve diüurnal kan basıncı ile neopterin seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur (38).

Sonuç olarak OUAS da hastalığın seyrinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında lokal ve sistemik inflamasyonun önemli bir yeri vardır. Özellikle OUAS'nun kardiyovasküler patofizyolojisinde esas rolü inflamasyonun oynadığına ilişkin artan düzeyde kanıtlar vardır. Bu veriler ışığında OUAS tanı ve tedavi sürecinde inflamasyonun edildiği yer, tanı ve tedavi takibinde inflamatuvar belirteçlerin kullanılıp kullanılmayacağı ya da nasıl kullanılabileceği hakkında daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Bu nedenlerle yeni bulunan, inflamasyon göstergesi olduğu düşünülen markırlar ve klasik inflamasyon belirteçleri bir arada bakılarak konuya genel ve geniş bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nda Aralık 2016- Temmuz 2017 tarihleri arasında ilk kez tanı amaçlı PSG uygulanan 210 erişkin hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 45'i ek hastalıkları olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kriterlerine uygun, yaş ortalaması $45,47 \pm 10,4$ olan ardışık 165 hasta cinsiyet ayrımı yapılmaksızın değerlendirilmiştir. Çalışma grubu 49 kadın, 116 erkek hastadan oluşmaktadır. Bu grup içerisinde PSG uygulanıp OUAS olmadığı tespit edilen ve çalışma kriterlerine uygun olan 56 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. OUAS tanısı alan hastalar OUAS ağırlık kriteri AHİ'ne göre hafif-orta ve ağır olarak iki grup halinde çalışmaya dahil edilmişlerdir. (PSG sonrası AHİ indeksi <5 olan hastalar kontrol grubuna alınırken, $AHİ \geq 5$ olan hastalar kendi aralarında gruplandırılarak çalışmaya alınmıştır.) AHİ 5-15 Hafif, AHİ 15-30 Orta, $AHİ > 30$ Ağır OUAS olarak gruplandırılır. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı ölçümleri uyku testinin yapılacağı gece yapılmıştır. Hastalar sözel olarak akut ve kronik hastalıklar açısından sorgulanmıştır.

Diyabet, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, otoimmün hastalık, astım, malignite tanıları olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2 Uyku Çalışması

Hastalar normal yatağa gitme sürelerinden iki saat önce odalara alınarak, uyuması istenilen odaya alışmaları sağlanmıştır. Hastalara elektrot bağlama işleminden sonra, tüm elektrotların bilgisayardan kontrol edilmesini takiben hastalar yalnız bırakılmışlardır. Üç kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), çene, sağ ve sol tibialis anterior EMG (elektromyografi), vücut pozisyonu, oro-nazal termal sensör, nazal basınç sensörü, EKG, solunum sesleri kaydı, torakal ve abdominal solunum hareketleri, O_2 saturasyonu ve senkron video kaydı ile tüm gece uyku incelemesi yapılmıştır. Tüm kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava

akımında %30'den fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon ve/veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.

3.3 Biyokimyasal Analizler

Seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüplerine alınmış uygun miktarda numune 20 dk bekletildikten sonra santrifüj edilerek, serumları ayrılmış, ependorf tüplerine porsiyonlanarak -80 °C'de saklanmıştır. Çalışmamızın konusu olan IL-6, TNF-a, Neopterin ve YKL-40 testleri ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile Triturus (Grifols Triturus, Spain) tam otomatik ELİSA cihazında tek seferde çalışılmıştır.

3.4 İstatistiksel Analiz

% 5 anlamlılık düzeyinde % 80 güç ve % 35 etki büyüklüğü ile klinik ve istatistik açıdan anlamlı farklılığı elde etmek için çalışma protokolüne uygun toplam 165 hasta (109 hasta+ 56 sağlıklı kontrol) rastgele yöntemle seçilmiştir. Çalışmadaki tüm değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri (ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum) hesaplanmıştır. Sürekli nicel değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Willk testleriyle kontrol edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında One Way ANOVA (post hoc LSD testi), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis (post hoc Dunn testi) analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Chi-Square testi ile incelenmiştir. OSAS'ı etkileyen risk faktörlerini belirlemek için Stepwise Binary logistic regression analizi uygulanmıştır. Modelin genel anlamlılığı Chi-square testi ve Nagelkerke R² katsayısı ile değerlendirilmiştir. Lojistik regresyon katsayılarının anlamlılığı ise Wald Chi-square testi ile incelenmiştir. İstatistiksel değerlendirmelerin tümü SPSS 22 programında yapılmış ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Değerlendirilen 165 hastanın 40 tanesi ağır (grup 3) OUAS, 69 tanesi hafif-orta (grup 2) OUAS ve 56 tanesi de OUAS olmayan kontrol grubu (grup 1) olmak üzere toplam 3 grup olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Grupların özellikleri, antropometrik ölçümlerin karşılaştırılması sonucunda:

Yaş: Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p=0,069$) (Tablo 9).

Cinsiyet: Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark bulunmamıştır ($p=0,058$). Hastaların %29,7'si (49 kişi) kadın, %70,3'ü (116 kişi) erkeklerden oluşmaktadır.

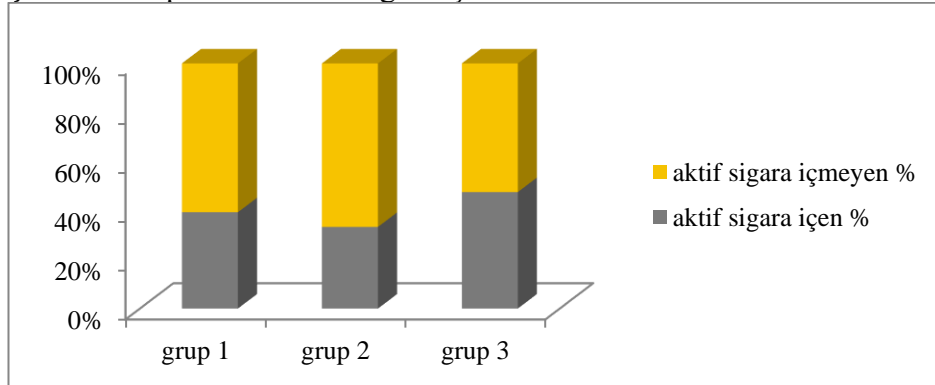
Vücut Kitle İndeksi: Ölçüm değerlerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. Hafif-orta ve ağır gruplarındaki bireylerin BKİ ortanca değeri, normal gruptaki bireylerde ölçülen BKİ ortanca değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (Tablo 9).

Tablo 9. Kontrol ve hasta gruplarının yaş ve BKİ ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol	Hafif-Orta	Ağır
YAŞ	43,02±9,1	46,10±10,9	47,8±10,7
VKİ	29,06±4,4	35,9±3,5	34,6±8,5

Sigara: gruplar arasında aktif sigara kullanım durumu bakımından fark bulunmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 2).

Şekil 2. Gruplar arası aktif sigara içilme oranları



En Düşük Oksijen Satürasyonu (SpO₂): En düşük O₂ saturasyonu ölçüm değerlerinin gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı olduğu bulunmuştur. Hafif-orta ve ağır gruplarındaki bireylerin O₂sat ortanca değeri, normal grupta yer alan bireylerde ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür. Ayrıca ağır gruptaki bireylerin

O₂sat ortanca değeri, hafif-orta grubunda ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha düşüktür (p<0,05; Tablo 10).

Tablo 10. En Düşük O₂ saturasyonlarına göre grupların karşılaştırılması

		osas_grp				p	Post Hoc test	
		hafif-orta	ağır	normal	Toplam		Karşılaştırılan gruplar	p'
O2SAT	n	69	40	56	165	<0,001	(hafif-orta)-(normal) (Ağır)-(normal) (Hafif-orta)-(ağır)	<0,001
	Ortalama	84,06	72,73	90,05	83,35			
	Std Sapma	6,05	15,61	4,53	11,10			
	Medyan	85,00	78,00	91,00	86,00			
	Minimum	71	23	65	23			
	Maksimum	96	92	95	96			

İL-6: OUAS grupları arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen İL6 ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05; Tablo 11).

TNF-α: Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir (Tablo 11).

YKL-40: Grupları arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen YKL-40 ortalama değeri, normal grupta ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05; Tablo 11).

NEOPTERİN: Gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen neopterin ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir (p<0,05; Tablo 11).

Tablo 11. IL-6, TNF- α , YKL-40, Neopterin serum düzeylerinin karşılaştırılması

		osas_grp				p	Post Hoc test	
		hafif-orta	ağır	normal	Toplam		Karşılaştırılan gruplar	p'
IL6	n	69	40	56	165	<0,001	(hafif-orta)-(normal) (Ağır)-(normal) (Hafif-orta)-(ağır)	1,000 <0,001 <0,001
	Ortalama	43,10	160,88	45,86	72,59			
	Std Sapma	70,62	147,72	73,13	107,52			
	Medyan	0,00	142,50	0,00	30,00			
	Minimum	0	0	0	0			
	Maksimum	331	852	354	852			
TNFA	n	69	40	56	165	0,782		
	Ortalama	0,18	0,20	0,19	0,19			
	Std Sapma	0,21	0,20	0,21	0,21			
	Medyan	0,13	0,14	0,13	0,13			
	Minimum	0,02	0,01	0,01	0,01			
	Maksimum	1,13	0,72	0,87	1,13			
Neopterin	n	69	40	56	165	<0,001	(hafif-orta)-(normal) (Ağır)-(normal) (Hafif-orta)-(ağır)	0,115 <0,001 0,018
	Ortalama	8,47	9,94	7,53	8,51			
	Std Sapma	3,00	2,84	2,52	2,93			
	Medyan	8,07	9,54	7,03	8,16			
	Minimum	2,74	5,30	2,94	2,74			
	Maksimum	17,60	20,20	17,00	20,20			
YKL40	n	69	40	56	165	0,012	(hafif-orta)-(normal) (Ağır)-(normal) (Hafif-orta)-(ağır)	0,102 0,003 0,104
	Ortalama	153,09	176,05	132,21	151,57			
	Std Sapma	72,25	67,28	70,78	72,08			
	Medyan	159,00	165,50	130,00	152,00			
	Minimum	5	25	15	5			
	Maksimum	302	299	276	302			

5.TARTIŞMA

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir (39).

Yapılan alışmalarda OUAS hastalarının nazal lavajında polimorfonükleer lökositlerin sayısının yanında bradikinin ve vazoaaktif intestinal peptitlerin konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. OUAS hastalarında klinik olarak rinit ve sinüzit bulguları yok iken nazal bölgede inflamasyon artmaktadır. Diğer taraftan da sürekli horlamaya bağlı vibrasyon travmasının etkisiyle farenks ve uvulopalatal bölgede inflamasyon artmaktadır. Bu durum OUAS'da üst solunum yollarındaki obstrüksiyonun, horlamanın yol açtığı mekanik travmaya bağlı gelişen lokal inflamasyonla birlikte sistemik inflamasyonun da rolünün olduğunu düşündürmektedir (24). OUAS'lu hastalarda uygulanan cerrahi tedavilerin sonrasında TNF- α ve IL-6 düzeylerinin dşdğn gösteren çalışmalar bulunmaktadır (40). Aynı zamanda uygulanan CPAP tedavileri sonrasında da inflamasyon biyobelirteçlerinde klinik rahatlama ile paralel olarak düşüş izlenen çalışmalar, sistemik inflamasyonun OUAS'nun ortaya çıkışı ya da hastalığın bir sonucu olarak önemli bir faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda inflamatuvar belirteçlerden IL-6, TNF- α , YKL-40 ve neopterin çalışılmış olup IL-6, YKL-40 ve neopterin seviyeleri hasta gruplarında OUAS'u olmayan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Bu yükseklik ağır OUAS'lu grupta daha belirgindir ($p<0,03$). TNF- α için ise hiçbir grupta farklılık gösterilememiştir.

Li ve arkadaşlarının 156 OUAS'lu hasta ve 110 sağlıklı kontrol üzerinde yaptıkları bir çalışmada YKL-40 düzeylerini ağır OUAS olan hastalarda ciddi anlamlı yüksek bulmuşlardır. Aynı zamanda serum CRP düzeyi, AHI, BKİ, İnsülin direnci ile YKL-40 düzeylerinde korelasyon tespit etmişlerdir (41).

Başka bir çalışmada serum YKL-40 düzeyleri, koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı tesbit edilen OUAS'u olan hastalarda yine koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı olmadığı tesbit edilen OUAS'lu kontrol hasta grubuna göre

anlamli yu'kse'k tes'bit edilmi'stir. Bu 'alı'smada multivariable lojistik regression analizi yapılarak serum YKL-40 d'zeylerinin OUAS'lu hastalarda koroner arter hastalığı varlığının bağımsız g'ostergesi olduğu g'osterilmi'stir. OUAS'lu hastalarda Koroner arter hastalığı Şiddeti ile serum YKL-40 d'zeyleri de korele bulunmu'stur (42).

Ağır hasta grubumuzda hafif-orta ve normal grupta karşılaştırıldığında YKL-40 seviyelerinde fark g'or'lmektedir. Ağır grupta ol'ç'len YKL-40 ortalama değer, normal grupta ol'ç'len değerinden anlamli d'zeyde daha y'u'ksektir ($p < 0,01$) ancak hafif-orta ve normal grup arasında fark olmasına rağmen istatistiksel anlamlilik d'zeyi d'uŐ'kt'rd'ir ($p < 0,102$). Ağır hasta grubunun OUAS'u komplikasyonları a'ısından daha y'u'kse'k risk altında olduğu d'uŐ'nilirse bu grubun erken tanı almasının 'ok daha elzem olduğu g'or'lecektir. OUAS 'u tanısının PSG gibi zor bir testle konulduğu g'un'umuzde, Şikayeti olan b'ütün hastaların rahatlıkla bu laboratuvar imkanına ulaŐamaması da s'z konusudur. Bu bağlamda YKL-40, IL-6 ve Neopterin ağır hastaların tanınmasını kolaylaŐtıracaktır.

Bulcun E. ve arkadaşları tarafından yapılan bir 'alı'smada obez OUAS hastaları (n: 63) ve normal BKİ olan OUAS'lu hastalar (n: 49) ve OUAS'u olmayan normal kontrol (n: 21) grubunda serum CRP, hsCRP, IL-6, TNF- α d'zeylerini karŐılaŐtırılmı'stır. Sonu'ç olarak; OUAS olan obez ve nonobez iki grup arasında anlamli fark bulunmazken OUAS'lu hastalarda inflamatuvar belirte'ler y'u'kse'k olmasına rağmen OUAS olmayan gruptan istatistiksel olarak anlamli bir fark bulunmamı'stır. 'zellikle IL-6 ve TNF- α ; AHİ ve desaturasyon indeksi ile 'nemli korelasyon g'ostermektedir (43).

Se'itiğimiz hasta gruplarında BKİ bakımından istatistiksel anlamli fark olması obezite ve OUAS ilişkisinin 'ok sık karŐılaŐılan birlikteliklerinin ka'ınılmaz sonucudur. 'zellikle ağır OUAS'lu hastaların bulunduğu grup 3'de diğer gruplara g'ore BKİ y'u'ksektir. Ancak obezitenin OUAS'u i'in bağımsız risk fakt'rd' olduğu ger'eeği ve 'eŐitli 'alı'smalarda obeziteden bağımsız olarak, OUAS ağırlığı arttıka inflamasyonun artıyor olması (AHİ ile korele olarak) hasta gruplarında BKİ y'u'kse'kliğinin 'alı'smamızı olumsuz etkilemediğini d'uŐ'nd'rmektedir.

Vgontzas ve arkadaşları (25-26) OUAS, narkolepsi ve hipersomnide serum IL-1 β , TNF- α , IL-6 d'zeyleri 'alı'smıŐlar, OUAS ve narkolepside serum TNF- α

düzyini gündüz aşırı uykululukla ilişkili olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuşlardır. Serum IL-6 düzeyi ise sadece OUAS da anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve BKİ ile korele olduğu gösterilmiştir. Bireylere IL-6 ve TNF- α verildiğinde artmış uyku isteği ve halsizlik oluştuğu, bu bulgularla OUAS'nun temel semptomlarında bu iki sitokinin aracılık ettiğini düşündürmüştür. Aynı araştırmacılar IL-6 ve TNF- α 'yı şişman OUAS'lu bireylerde de yüksek bulunmuşlardır. Ancak OUAS'nda yüksek sitokin düzeyinin, doku yağlanması oranı ve insülin rezistansından bağımsız faktörler olduğunu göstermişlerdir.

Kulawik J.D. ve arkadaşları, yaptığı çalışmada serum IL-1 beta ve TNF alfa sağlıklı kontrol ve OUAS karşılaştırıldığında farklı bulunmazken metabolik sendromu olan OUAS'lu hastalarda yüksek ve anlamlı bulunmuştur. Aynı çalışmada OUAS'lu obez hastalarda antiinflamatuvar prosesinde yer alan adiponektin düzeylerinin anlamlı düşük olduğu görülmüştür (44).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla OUAS'nda metabolik bozuklukların ortaya konulmasıyla birlikte OUAS'nun da bir metabolik bozukluk olabileceği ve metabolik sendromun bir komponenti olabileceği üzerinde durulmaya başlanmıştır. Obstrüktif uyku apne sendromunun obeziteye yol açıp açmadığı konusu tartışmalı olup, obezite ve OUAS'ın birlikte olması komplikasyonların da daha fazla görülmesine yol açmaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo alımının OUAS gelişme riskini 6 kat, vücut kitle indeksinde her 6 kg/m²'lik artış ise OUAS gelişme riskini 4 kat arttırmaktadır. Obezite, egzersiz kapasitesini azalttığı için OUAS'nun daha ağır olmasına neden olurken OUAS nedeniyle egzersiz kapasitesinin azalması da obezitenin artmasına neden olabilmektedir. Stoohs ve arkadaşları VKİ'ye bağılı olarak ortaya çıkan insülin direncinin OUAS'u olanlarda OUAS'u olmayanlara göre daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu durum OUAS'lu hastalarda tip 2 diyabet gelişme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (45).

OUAS'u obeziteden bağımsız olarak CVD ve diyabet gelişimi riskini arttırmaktadır. Kütle olarak oldukça geniş bir alan kaplayan adipoz doku, hipoksiye daha duyarlıdır. Bozulmuş adipoz doku fonksiyonu kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Hipoksi; artmış sempatik aktivite, inflamasyon artışı, oksidatif stres ve prokoagulan aktivite artışında kritik rol

almaktadır. Kilo artışı ve sonrasında hipoksi gelişmesi ile adipoz dokuda işlev bozukluğu gelişir. Adipoz dokuda makrofaj infiltrasyonu ve inflamatuvar sitokin salınımı ile karakterize subklinik inflamasyon başlar. Hipoksi, HIF1A (hypoxia induced faktör 1 alpha) gen ekspresyonunu tetikler, HIF1A düşük oksijenizasyon ve hipoksiye adaptasyonda anahtar rol oynar ve obez kişilerin yağ dokusunda yüksek bulunmuştur (46).

Çalışmamızda hafif-orta grubun kontrol grubuna göre ağır grubun da hafif-orta gruba göre en düşük O₂ Sat düzeyi anlamlı olarak yüksek iken (p<0,001), ağır OUAS'lu grubun uyku sırasında daha hipoksik değerlerle karşı karşıya kaldığı görülmektedir (%72,73). Elbette hastalar uyanık iken %O₂ saturasyonları daha yüksektir, çalışmamızda değerlendirdiğimiz en düşük O₂ saturasyonu parametresi; tekrarlayan apne periyotlarının da dahil edildiği, hastanın uyku sırasında parmak ucundan ölçülen en düşük O₂ saturasyonudur. Bunun anlamı OUAS'lu hastaların uyku boyunca ciddi hipoksik evreler geçirdiğidir.

Oksijen saturasyonunda oluşan bu dalgalanmalar, iskemi-reperfüzyon hasarlanmasında olduğu gibi bozulan kan O₂ saturasyonunun düzelmesi sonucu hipoksik doku hasarı oluşumuna neden olur (20). Oluşan reaktif O₂ radikalleri nükleik asitler, lipitler, proteinler ve DNA ile etkileşerek kardiyovasküler hastalık gelişmesinde önemli rol oynar (21).

Thorn C.E. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada OUAS tanısı alan CBAP tedavisi başlanan 16 erkek hasta ve kilo-BKİ (bel/kalça oranı ve vücut % yağ dağılımı) bakımından benzer 14 erkek (uyku bozukluğu olmayan; epworth uykululuk ölçeği skoru<5) kontrol grubu olarak alınmıştır. Adipoz doku kan akımı her iki grupta da BKİ ile negatif korelasyon göstermiştir. Adipoz doku parsiyel oksijen saturasyonu ölçülmüş, anlamlı fark bulunamamıştır. Adipoz doku dinlenme durumundaki kan akımı OUAS'nda artmış bulunmuştur. adipoz dokudan alınan biyopsi örneklerinde IL-6, TNF- α genlerindeki artış ile adipoz doku kan akımı ile korele bulunmuştur. Bu bulgular inflamasyon artışının hipoksi ile değil kan akım artışı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (46).

CPAP cihazları OUAS hastalarında bir tedavi seçeneği olsa da aterosklerotik prosesleri de içeren sistemik inflamasyonun gerilemesi üzerine etkisi yeterince aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda tedavi sonrasında inflamatuvar belirteçlerin

düştüğü gösterilmiş olsa da pek çok çalışmada aksi bulgular da mevcuttur. Kohler M. Ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü çalışmada 100 orta ve ağır OUAS'lu erkek hasta kısa süreli CPAP tedavisi uygulanarak (4 hafta), serum hsCRP, IL6, IFN γ ve adiponektin düzeylerine bakılmıştır. Tedavi alan ve almayan her iki grupta da tedavi öncesine göre hiç bir inflamatuvar belirteçte anlamlı düşüş gösterilememiştir. Bu çalışmanın diğer benzer çalışmalardan farkı ise çalışma grubunda bazı hastaların hipertansiyon ve/veya diyabet nedeni ile takipli olması, kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından risk taşıması ve sigara içen ya da bırakmış hastaların da tedavi alan ve almayan OUAS'lu hasta grubuna dahil edilmiş olmasıdır (47).

Obezite, erkek cinsiyet, ileri yaş, genetik faktörler ile birlikte sigara kullanımı da OUAS gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar sigara ve OUAS arasındaki ilişkiyi desteklemekle birlikte, uyku ilişkili hastalıkların ortaya çıkışı ve morbidite üzerindeki etkilerini sigara öykülerinin belirlediğini göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada her üç grupta da sigara içen ve içmeyen hastalar yaklaşık olarak benzer oranlarda bulunmaktadır. Bu konuda yaşadığımız handikap sigara içen hastaların maruziyet sürelerinin çalışmada değerlendirilememiş olması, sigarayı bırakan hastaların da daha önceden tütün maruziyetine uğramalarına rağmen aktif sigara içmeyen olarak değerlendirilmesidir. Daha kapsamlı bir çalışma ile hastaların sigara öyküleri ve maruziyet süreleri göz önüne alınarak OUAS'u sigara ve inflamasyon ilişkisi değerlendirilebilir.

Steirooulos P. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun süreli CPAP tedavisi (6 ay) ve efektif kullanımı ile inflamasyon arasındaki ilişki irdelenmiştir. CPAP tedavisine alınan 52 hasta 6 ay sonrasında kontrole çağrılmış ve cihazını etkin kullanan (Grup A: günlük kullanım>4 sa) ve zayıf uyum sağlayan (Grup B: günlük kullanım<4 sa) olarak gruplandırılmıştır. Periferik kanda lenfosit alt grupları, serum TNF- α , IL-6, ürik asit çalışılmıştır. Sonuç olarak; efektif cihaz kullanan grupta total lenfosit ve alt grup olan CD4+ hücreler, serum TNF- α , ürik asit düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşerken, IL-6 için belirgin fark gösterilememiştir. Hastaların gerek uyku semptomlarının düzelmesi, gerek

kardiyovasküler komplikasyonlardan korunmaları için CPAP cihazlarını düzenli ve uzun süreli kullanmaları gerekmektedir (48).

OUAS'unda $AHI > 20$ ve üzerinde ciddi komplikasyon ve mortalite artışı olmaktadır. Yapılan çalışmalarda da görüldüğü üzere subklinik inflamasyon varlığı OUAS ağırlığı arttıkça artmakta ve komplikasyon riski de yükselmektedir. OUAS'nun ağırlaşmasında ve komplikasyonların gelişmesinde suçlanması gereken faktörlerden biri olan inflamasyon belki de tedavide de kilit rol oynayabilecektir. Keza bugün OUAS tedavisinde kullanılan CPAP ve diğer cihazların, kullanımının hayli zahmetli olması ve palyatif tedavi sağlıyor olması da büyük bir sorundur. Hastalar cihazlarını kullanmadığında ya da kullanmayı reddettiğinde yapılabilecek hiçbir tedavi alternatifi bulunmamaktadır. Hastalara OUAS tanısını koyabilmenin yanında gerçekleşmesi olası komplikasyonların tahmin edilebilirliği de hasta yaşam süresi ve yaşam kalitesi açısından önemlidir. İşte bu nedenle biyokimyasal temelli araştırmaların OUAS patofizyolojisinin anlaşılması, tedavisi ve komplikasyonların önlenmesi konusunda alternatif seçenek üretilmesi açısından ışık olabileceği görülmektedir.

6.SONUÇLAR

- 1.** OUAS grupları arasında serum IL-6 düzeyleri bakımından anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen IL6 ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir.
- 2.** OUAS ağırlığı arttıkça hastaların IL-6 düzeyleri artmaktadır.
- 3.** YKL-40 seviyeleri bakımından OUAS grupları arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen YKL-40 ortalama değeri, normal grupta ölçülen değerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
- 4.** OUAS ağırlığı arttıkça hastaların YKL-40 düzeyleri artmaktadır.
- 5.** Neopterin serum düzeyleri bakımından OUAS grupları arasında anlamlı düzeyde fark vardır. Ağır grupta ölçülen neopterin ortanca değeri, normal ve hafif-orta gruplarında ölçülen değerlerinden anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,05$).
- 6.** OUAS ağırlığı arttıkça hastaların neopterin düzeyleri artmaktadır.
- 7.** TNF- α gruplar arasında anlamlı düzeyde fark gözlenmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Türk Toraks Derneği Uykuda Solunum Bozuklukları Kitabı ed; İtil O, Köktürk O, Ardıç S, Çuhadaroğlu Ç, Fırat H. Miki Matbaacılık. 2015 Ankara.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
3. Rechtschaffen A, Siegel J: Chapter 47.Sleep and Dreaming. In Kandel, ER, Schwartz JH, Jassel TM eds: Principles of Neural Science. 4.edition. New York: McGraw Hill; 2000:936-947.
4. Tansu Ulukavak Çiftçi (Ed.). Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2012. Türk Toraks Dergisi. Vol.13;Cilt.13.Supp.1.
5. Demir AU. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) ve Obezite. Hacettepe Tıp Dergisi 2007; 38: 177-193.
6. Koç A. Tıpta Uzmanlık Tezi Düzce-2015. Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Pozitif Basınç Tedavisinin Böbrek Fonksiyonları, Kan Basıncı ve Endotel Disfonksiyonu Üzerine Etkisi.
7. Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatoljisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds). Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Uyku Özel Sayısı 2008;1: 46-9.
8. Soares Oliveira MC, Tufik S, Louise Martinho Haddad F, Santos-SilvaR, Gregório LC, Bittencourt L. Systematic Evaluation of the Upper Airway in a Sample Population: Factors Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Mar 27. 1-8.
9. Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. Braz J Med Biol Res. 2008 Dec;41(12):1093-7.
10. Min HJ, Park AY, Kim da H, Lee JG, Park S, Cho HJ. Neck circumference and lowest oxygen saturation are independently associated with high coexistence of hypertension in obstructive sleep apnea. Yonsei Med J. 2014 Sep;55(5):1310-7.

11. Evlice AT. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi (Archives Medical Review Journal) 2012; 21(2): 134-150.
12. Masiyev H. Tıpta Uzmanlık Tezi Ankara-2016 Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) Tedavisinde Kullanılan Ekspansiyon Sfinkter Faringoplasti Cerrahisinin Faringometri Ve Polisomnografi İle Değerlendirilmesi.
13. Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. Chest 1988; 93: 678-83.
14. Kerez A. Dirençli Hipertansiyon Tanısı ve Sekonder Nedenler. Hipertansiyon Haber Bülteni Yıl:2 Sayı:3 / Ekim 2015.
15. Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation and cardiopulmonary disease. Front Biosci. 2004 1;9: 2892-900.
16. Chaban R, Cole P, Hofftein V: Site of upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1673-1689.
17. Saul S, Kimmelman CP, Brooks JS, et al: Histopatology of sleep apnea. Trans Am Laryngol Assoc 1988;109:222-225.
18. Sekosan M, Zakkar M, Wenig B et al: Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1996;106:1018-1020.
19. Paulsen FP, Steven P, Tsokos M, et al: Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep disordered breathing. Am J Respir Crit Care Med 2002 Aug 15;166(4):501-9.
20. Drager LF, BortolottoLA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:613-618.
21. Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myokardial infarction. Cardiovasc Res 2002; 53: 31-47.
22. Dotan Y, Lichtenberg D, Pinchuk I. Lipid peroksidation cannot be use as a universal criterion of oxidative stress. Prog Lipid Res 2004; 43: 200-227.
23. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia revisited the bad ugly and good: implications to the heart and brain. Sleep Medicine Reviews 2000; 00: 1-17.

24. Kayhan S, Bülbül Y. Obstruktif uyku apne sendromunda inflamasyon ve metabolik komplikasyonlar. *Güncel göğüs hastalıkları serisi* 2014;2(2):170-177.
25. Vgontzas AN, Papanicollau DA, Bixler EO: Evolution of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepness: Role of sleep disturbances and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 313-1316.
26. Vgontzas AN, Papanicollau DA, Bixler EO: Sleep apnea and daytime sleepness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-1158.
27. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al: Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462-2464.
28. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, 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 Mar 4;107(8):1129-34.
29. Ip MSM, Lam KSL, Ho C, et al: Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118:580-586.
30. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. Epub 2014 Mar 11.
31. Fernandez-Real JM et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in appetently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
32. Piconi L et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and interleukin-6 expression in human umbilical endothelial cells in culture: the role of poly (ADP- ribose) polymerase. *J Thromb Haemost* 2004;107:198-211.
33. Cesur G, Gökçimen A. Secrets of Adipose Tissue Function. *The ADÜ Journal of Medicine* 2012;13(2):47-53.
34. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1496- 1504.
35. Wang X, Xing GH. Serum YKL-40 concentrations are elevated and correlated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* Volume 74, Issue 1, 2014.

36. Bakırcı EM, Ünver E, Değirmenci H, Kıvanç T et al. Serum YKL-40/chitinase 3-like protein1 level is an independent predictor of atherosclerosis development in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Türk kardiyoloji derneği arş* 2015;43(4):333-339.
37. Baydar T, Palabıyık S, Şahin G. Neopterin günümüzün popüler biyogöstergesi mi? *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2009;29(5):1280-91.
38. Wang HL1, Chen YD, Wang Y, et al: Circadian blood pressure variability and plasma neopterin level before and after surgery for obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2011 Feb;39(2):132-6.
39. Türk toraks derneği Akciğer Hastalıkları Temel Bilgiler Kitabı ed; Özlü T, Metintaş M, Ardiç S. Başak matbaacılık 2008 Ankara.
40. Santis SD. Cambi J. Tatti P. Bellussi L. Passali D. Changes in ghrelin, leptin and pro-inflammatory cytokines after therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) patients *Otolaryngol Pol*. 2015;69(2):1-8.
41. Li W, Yu Z, Jiang C. Association of Serum YKL-40 With the Presence and Severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lab Med Summer* 2014;45:220-225.
42. Sui X, Gao C. Association of serum YKL-40 levels with the presence and severity of coronary artery disease in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Invest Med*. 2013;36:E306.
43. Bulcun E. Ekici M. Kısa Ü. Ekici A. The Inflammation In Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi*, Cilt XXIX Sayı 1, 2015.
44. Kulawik J.D. Osinska I. Piechuta A. Bielicki P. Skirecki T. T, B, and NKT Cells in Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnoea. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:161579. doi: 10.1155/2015/161579. Epub 2015 May 25.
45. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 170-4.
46. Thorn C. E. et al. Adipose tissue is influenced by hypoxia of obstructive sleep apnea syndrome independent of obesity *Diabetes Metab*. 2017 Jun;43(3):240-247. doi: 10.1016/j.diabet.2016.12.002. Epub 2017 Jan 26.
47. Kohler M. Et all. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a

randomised controlled trial. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):67-73. doi: 10.1136/thx.2008.097931. Epub 2008 Sep 11.

48. Steiropoulos P. et al. Long-Term Effect of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Inflammation Markers of Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2009 Apr;32(4):537-43.

