



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA  
SÜREKLİ POZİTİF HAVAYOLU BASINCI (CPAP)  
TEDAVİSİNİN SERUM KASPAZ-3 DÜZEYİ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA KEMAL KAYPAK**

**DÜZCE-2023**



**T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA  
SÜREKLİ POZİTİF HAVAYOLU BASINCI (CPAP)  
TEDAVİSİNİN SERUM KASPAZ-3 DÜZEYİ ÜZERİNE  
ETKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
DR. MUSTAFA KEMAL KAYPAK**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ALİ NİHAT ANNAKKAYA**

**DÜZCE-2023**

## ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve eğitim sürecimde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, özverili yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Ali Nihat Annakkaya'ya,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle emekleri geçen, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, değerli hocalarım Prof. Dr. Peri Meram Arbak, Prof. Dr. Öner Abidin Balbay, Prof. Dr. Ege Güleç Balbay ve Anabilim Başkanımız Doç. Dr. Pınar Yıldız'a,

Tezimin hazırlanmasında her türlü desteğini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi. Fatih DAVRAN'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, beraber tutulan onca nöbetin ardından ailemden biri olarak gördüğüm, çok özleyeceğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemim ve tez hazırlanma sürecim boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen, her zaman yardımına koşan kıymetli arkadaşlarım Dr. Uğur YÜREGİR, Dr. M. M. Bekir ALTUNDAL, Dr. Muhammed Semih NERGİS, Dr. Fırat KAYANER ve Dr. Hüseyin COŞKUNER'e,

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen başta Tunç DÜZEN ve diğer tüm uyku laboratuvarı çalışanlarımıza,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Kliniğimiz hemşirelerine, sekreterlerine ve tüm hastane personeline,

Bugün bulunduğum konuma gelmemde emekleri büyük olan ve hayatımın her aşamasında desteklerini ve sevgilerini asla esirgemeyen canımdan kıymetli ailem; annem Nimet Kaypak'a ve babam Hacı Mehmet Kaypak'a

Her konuda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen canım abim Uzm. Dr. Muhammed Ali KAYPAK'a ve değerli eşi Bahar KAYPAK'a

Her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen ve hayatımdaki tüm güzelliklerin sebebi olan canımdan çok sevdiğim sevgili eşim Hande KAYPAK'a,

Tüm içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.  
Dr. Mustafa Kemal KAYPAK

## ÖZET

**Giriş:** Aralıklı hipoksemi, obstrüktif uyku apne (OUA) komplikasyonlarının fizyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. OUA'da aralıklı hipoksemiye bağlı artmış apoptoz önemli bir klinik durum olabilir. Bu çalışmada OUA olan hastalarda artmış apoptozun dolaylı bir belirteci olan kaspaz-3 enzim düzeyini değerlendirmeyi ve sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile OUA tedavisinin kaspaz-3 enzim düzeyi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya uykuda solunum bozuklukları laboratuvarına 6 ay içinde başvuran ardışık 141 hasta dahil edildi. Tüm olgulara gece yapılan polisomnografi (PSG) sabahı alınan rutin kan örneklerinden kaspaz-3 ölçümleri yapıldı. PSG sonucuna göre OUA tespit edilip CPAP tedavisi uygulanmasına karar verilen olgular 3 aylık CPAP tedavisi sonrası kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastaların CPAP tedavisine uyumları değerlendirildi ve tedavi sonrası kaspaz-3 düzeylerine tekrar bakıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 39'u kadın (%27,7) 102'si erkek (%72,3) toplam 141 olgu dahil oldu. Olguların yaş ortalaması  $49 \pm 12$  (min-17, max-77) idi. PSG sonuçlarına göre olguların %95,7'sinde (135/141) OUA tespit edildi. Hafif OUA 35 (%24,8), orta OUA 39 (%27,7), ağır OUA 61 (%43,3) olgu idi. Çalışma grubunda erkek ve kadınlarda medyan kaspaz-3 enzim düzeyleri benzerdi. OUA varlığı ve şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında hemogram parametreleri ve kaspaz-3 enzimi düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Gündüz aşırı uykululuk hali olanlarda kaspaz-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ise kaspaz-3 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. OUA'da 3 aylık CPAP tedavisi sonrası kaspaz-3 enzim düzeyinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak değişmediği tespit edildi. Kaspaz-3'ün hem CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi hem de gecede 1 saatten fazla CPAP cihazı kullanım yüzdesi ile negatif korelasyon gösterdiği bulundu. CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $r=-0.397$ ,  $p=0.030$ ). Gecede 1 saatten fazla CPAP tedavisi kullanım yüzdesi arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $r=-0.411$ ,  $p=0.024$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçları OUA şiddetiyle kaspaz-3 düzeyleri arasındaki

ilişkiyi ortaya koyamamıştır. Ancak tedavi uyumu arttıkça azalan kan kaspaz-3 seviyeleri OUA'da artmış apoptozu CPAP tedavisinin düzeltebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif uyku apne, Kaspaz-3, Apoptozis, Aralıklı hipoksemi, CPAP



## ABSTRACT

**Introduction:** Intermittent hypoxemia has an important role in the physiopathogenesis of obstructive sleep apnea (OSA) complications. Increased apoptosis due to intermittent hypoxemia may be an important clinical entity in OSA. In this study, we aimed to evaluate caspase-3 enzyme level, which is an indirect marker of increased apoptosis in patients with OSA and to evaluate the effect of OSA treatment with continuous positive airway pressure on caspase-3 enzyme level.

**Materials and methods:** This study included 141 consecutive patients admitted to the sleep-disordered breathing laboratory within 6 months. Caspase-3 was measured in routine blood samples obtained on the morning of polysomnography (PSG) performed at night. The compliance of the patients to CPAP treatment was evaluated and caspase-3 levels were checked again after treatment.

**Results:** A total of 141 patients, 39 females (27,7%) and 102 males (72,3%) were included in the study. The mean age of the patients was  $49\pm 12$  years (min-17, max-77). According to PSG results, OSA was detected in 95.7% (135/141) of the cases. Mild OSA was 35 (24.8%), moderate OSA 39 (27.7%) and severe OSA 61 (43.3%) cases. Median caspase-3 enzyme levels were similar in men and women in the study group. There was no statistically significant difference in hemogram parameters and caspase-3 enzyme levels between the groups divided according to the presence and severity of OSA. Caspase-3 levels were significantly higher in patients with excessive daytime sleepiness and significantly lower in patients with cardiovascular disease. It was determined that caspase-3 enzyme level did not change significantly after 3 months of CPAP treatment in OSA compared to pretreatment. Caspase-3 was found to have a negative correlation with both the percentage of daily use of CPAP therapy and the percentage of CPAP device use for more than 1 hour per night. It was found that the control caspase-3 level decreased statistically significantly as the percentage of daily use of CPAP therapy increased ( $r=-0.397$ ,  $p=0.030$ ). It was found that the control caspase-3 level decreased statistically significantly as the percentage of CPAP therapy use for more than 1 hour per night increased ( $r=-0.411$ ,  $p=0.024$ ).

**Conclusion:** The results of this study did not reveal a relationship between the severity of OSA and caspase-3 levels. However, blood caspase-3 levels decreased as treatment compliance increased, suggesting that CPAP treatment may correct increased apoptosis in OSA. There is a need for more comprehensive studies on this issue.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea, Caspase-3, Apoptosis, Intermittent hypoxemia, CPAP



## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| ÖNSÖZ .....  | i    |
| ÖZET.....  | ii   |
| ABSTRACT.....  | iv   |
| TABLolar .....   | viii |
| ŞEKİLLER.....  | ix   |
| KISALTMALAR .....  | x    |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....  | 4    |
| 2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi.....                                 | 4    |
| 2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları .....                               | 4    |
| 2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....                              | 6    |
| 2.3.1. Tanım .....   | 6    |
| 2.3.2. Tanı kriterleri .....   | 6    |
| 2.3.3. OUA'nın klinik tipleri.....                                   | 7    |
| 2.3.4. Epidemiyoloji .....   | 8    |
| 2.3.5. Fizyopatoloji .....   | 9    |
| 2.3.6. Risk faktörleri.....  | 10   |
| 2.3.7. Klinik bulgular .....   | 11   |
| 2.3.8. Fizik muayene .....   | 12   |
| 2.3.9. Tanı yöntemleri .....   | 13   |
| 2.3.10. Uyku evrelerinin skorlanması .....                           | 16   |
| 2.3.11. Solunumsal olayların skorlanması .....                       | 20   |
| 2.3.12. OUA sonuç ve komplikasyonları .....                          | 21   |
| 2.3.13. Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisine genel yaklaşım..... | 22   |
| 2.4. Apoptoz .....   | 29   |
| 2.4.1. Apoptozun tanımı.....   | 29   |
| 2.4.2. Apoptozun genel özellikleri .....                             | 30   |
| 2.4.3. Apoptozun mekanizmaları .....                                 | 31   |
| 2.4.4. Kaspazlar.....  | 35   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....  | 37   |
| 3.1. Çalışma Grubu.....  | 37   |
| 3.2. Uyku Çalışması .....  | 37   |
| 3.3. Serum Kaspaz-3 Düzeyinin Ölçülmesi .....                        | 39   |

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 3.4. İstatistiksel Analiz ..... | 39 |
| 4. BULGULAR.....                | 40 |
| 5. TARTIŞMA .....               | 49 |
| 6. SONUÇLAR.....                | 53 |
| 7. KAYNAKLAR .....              | 54 |



## TABLÖLAR

|   |    |
|---|----|
| <b>Tablo 1.</b> Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları Sınıflaması.....   | 5  |
| <b>Tablo 2.</b> OUA Tanı Kriterleri .....   | 6  |
| <b>Tablo 3.</b> Hava Yolunun Açıklığını Belirleyen Dengeler.....  | 9  |
| <b>Tablo 4.</b> OUA Semptomları .....   | 11 |
| <b>Tablo 5.</b> OUA’da Yardımcı Tanı Yöntemleri .....   | 14 |
| <b>Tablo 6.</b> PSG Endikasyonları .....  | 15 |
| <b>Tablo 7.</b> Uykunun Evreleri ve Yüzdeleri .....   | 17 |
| <b>Tablo 8.</b> OUA Sonuç ve Komplikasyonları .....   | 22 |
| <b>Tablo 9.</b> OUA Cerrahi Tedaviler.....  | 26 |
| <b>Tablo 10.</b> Apoptozun başlatılmasındaki hücre dışı ve içi sinyaller.....   | 33 |
| <b>Tablo 11.</b> Apoptozu baskılayan ve indükleyen genler .....   | 33 |
| <b>Tablo 12.</b> Kaspazların sınıflandırılması .....  | 35 |
| <b>Tablo 13.</b> OUA varlığı ve şiddetine göre yaş, VKİ, hemogram, polisomnografik bulgular ve kaspaz 3 düzeyinin karşılaştırılması ..... | 43 |
| <b>Tablo 14.</b> OUA varlığı ve şiddetine göre cinsiyet, sigara, gündüz aşırı uykululuk ve ek hastalıkların karşılaştırılması.....        | 44 |
| <b>Tablo 15.</b> AHİ 15 altı ve üstü olanlarda cinsiyet, sigara, gündüz aşırı uykululuk ve ek hastalıkların karşılaştırılması .....       | 45 |
| <b>Tablo 16.</b> Bazı klinik özelliklere göre kaspaz-3 düzeyinin karşılaştırılması.....   | 46 |
| <b>Tablo 17.</b> OUA varlığı, şiddeti ve AHİ düzeylerine göre kaspaz-3 düzeyinin karşılaştırılması .....                                  | 47 |
| <b>Tablo 18.</b> OUA’da CPAP tedavisi öncesi ve sonrası hemogram, TSH, ferritin ve kaspaz-3 değerlerinin karşılaştırılması.....           | 47 |

## ŞEKİLLER

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Friedman dil pozisyonu (FDP) .....  | 13 |
| Şekil 2. Uluslararası 10-20 standart anatomik lokalizasyonlar.....   | 16 |
| Şekil 3. PSG Sırasında İzlenen Dalgalar .....  | 17 |
| Şekil 4. Schematic Diagram of the Intrinsic, Extrinsic Pathways of Apoptosis<br>(Goldar2015MolecularMO) .....  | 35 |
| Şekil 5. CAD'nin düzenlenmesi ve apoptotik aktivasyonu .....   | 36 |
| Şekil 6. Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyet dağılımı .....  | 40 |
| Şekil 7. Çalışmaya dahil olan olgularda PSG sonuçlarına göre OUA varlığı ve şiddeti<br>.....   | 41 |
| Şekil 8. PSG sonuçlarına göre OUA varlığı ve şiddetine göre kaspaz -3 düzeylerinin<br>karşılaştırılmasının boksör torbası grafiği ile gösterimi (Kruskal Wallis testi,<br>p=0,983) ..... | 42 |
| Şekil 9. Kontrol kaspaz-3 düzeyi ile CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi<br>arasındaki korelasyon.....   | 48 |
| Şekil 10. Kontrol kaspaz-3 düzeyi ile gece 1 saatten fazla CPAP kullanım yüzdesi<br>arasındaki korelasyon.....   | 48 |

## **KISALTMALAR**

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apne-Hipopne İndeksi

AİA: Ağız içi araç

AKG: Arteriyel Kan Gazı

ASV: Adaptif Servo Ventilatör

AVAPS: Average Volume Assured Ventilation Support

BPAP: Bilevel Pozitif Hava Yolu Basıncı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CAD: Kaspaz Aktive Edici Dnaz

CAPSO: Coutery Asisted Uvulopalatoplasty

Comp-SAS: Kompleks Uyku Apne Sendromu

COX: Siklooksijenaz

CPAP: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı

CRP: C-Reaktif Protein

CSF: Koloni Uyarıcı Faktör

DED: Death Effector Domain

DISC: Death İnducing Signalling Complex

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

EEG: Elektroensefelagram

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

EMG: Elektromyogram

EOG: Elektrokulogram

EPAP: Ekspiratuvar Pozitif Hava Yolu Basıncı

EPO: Eritropoetin

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FADD: Fas Associated Death Domain

HbA1c: Glikolize Hemoglobin

HIV: Human İmmunodeficiency Virüs

HRP: Horseradish Peroksidaz

ICAD: İnaktif Kaspaz Aktive Edici Dnaz

ICSD: International Classification of Sleep Disorders

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL-6: İnterlökin-6

IPAP: İspiratuvar Pozitif Hava Yolu Basıncı

İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LAMF: Low Amplitude, Mixed Frequency

LAUP: Laser Assisted Uvulopalatoplasty

MRG: Magnetik Rezonans Görüntüleme

MSLT: Çoklu Uyku Latans Testi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

MWT: Maintenance of Wakefulness Test

NGF: Nöron Büyüme Faktör

OCST: Out of Center Sleep Testing

OLDOSA: Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea

OUA: Obstrüktif Uyku Apne

OVS: Overlap Sendromu

PAP: Pozitif Hava Yolu Basıncı

PCO2: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PSG: Polisomnografi

REM: Rapid Eye Movements

RERA: Arousal İlişkili Solunum Çabasında Artma

SEM: Slow Eye Movements

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SUT: Sağlık Uygulama Tebliği

TNF: Tümör Nekroz Faktör

TRADD: TNFR-1 Associated Death Domain

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

UARS: Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu

UPPP: Uvulopalatopharyngoplasty

USB: Uykudaki Solunum Bozuklukları

ÜSY: Üst Solunum Yolu

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi (OUA), uyku sırasında solunum yollarının tekrarlayan şekilde tam ya da parsiyel tıkanmaları sonucu solunumun geçici olarak durması durumunu tanımlayan bir uyku bozukluğudur. Bu uyku bozukluğu bölünmüş uykuya, intratorasik basınç değişikliklerine, aralıklı hipoksemiye sebep olur. Tanıklı apne, gündüz aşırı uykululuk hali, horlama, boğulma hissi ile uyanma ve yorgunluk OUA'nın en sık rastlanılan semptomlarından [1]–[3].

Hastalığın tanısında polisomnografik (PSG) değerlendirme altın standarttır. Uykunun bir saatlik süresinde olan apne ve hipopnelerin toplamına Apne-hipopne indeksi (AHI) denir [4]. OUA tanısında AHI>5 olarak alındığında OUA prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olduğu tespit edilmiştir. Semptom olarak gündüz aşırı uyku hali olması ve buna ek olarak laboratuvarında yapılan PSG çalışması ile OUA tanı oranı 30-60 yaş aralığındaki erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 bulunmuştur [5]. Toplumumuzda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda semptomatik OUA prevalansı %0,9-1,9 aralığında bulunmuştur [6]. OUA dünya çapında yaygın olarak görülür. Hatta bazı ülkelerde %50'yi aşan bir yaygınlık ile küresel olarak yaklaşık 1 milyar insanı etkilediği tahmin edilmektedir [7].

Yetersiz ya da hiç tedavi edilmemiş OUA hastalarında kardiyovasküler sistem başta olmak üzere vücudunun tüm sistemleri etkilenebilmektedir. Bu hastalara ait başlıca komplikasyonlar; kardiyovasküler (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmiler), pulmoner (Overlap sendromu, bronşial hiperreaktivite, emboli) [8], nöropsikiyatrik (Serebrovasküler hastalık, epilepsi, bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon) [9], metabolik-endokrinolojik (Diyabetes mellitus, glukoz intoleransı, libido azalması, impotans), nefrolojik (Noktüri, nokturnal enürezis), gastrointestinal (Gastroözofageal reflü, karaciğer yağlanması), hematolojik (Sekonder polisitemi), sosyo-ekonomik (Trafik-iş kazaları, iş kaybı, ekonomik kayıplar, evlilik sorunları, yaşam kalitesinin azalması) ve diğer (işitme kaybı, glokom) [10] olarak bilinmektedir.

İntermittan hipoksemi, OUA komplikasyonlarının fizyopatogenezinde önemli bir yere sahiptir. OUA'sı olan bireylerde apne ve hipopnelere bağlı uyku sırasında

oksijen seviyeleri düşer ve bu düşüşler tekrarlayan şekilde meydana gelir. Uykuda apne ve/veya hipopne atakları, çoğu zaman oksijen seviyelerinin azalmasını beraberinde getirir. Bu durum, beyin ve vücut dokularına yeterli oksijenin ulaşmasını engeller. İntermittan hipoksemi, uyku apnesi sırasında olmakla birlikte, bu durum sadece OUA ile sınırlı değildir. Başka sağlık sorunları veya uyku bozuklukları da nokturnal intermittan hipoksemiye neden olabilir. Bunlar arasında kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), kalp yetmezliği ve diğer solunum bozuklukları yer alır. Bir hayvan çalışmasında, yavru farelerde aralıklı hipoksemimin öğrenmede bozulmaya yol açtığı bulunmuş ve bu da OUA hastalarındaki bilişsel bozuklukların nedeninin intermittan hipoksemi olabileceğini düşündürmüştür [11]. OUA'da aralıklı hipoksemi kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir. Randomize kontrollü bir çalışma, çoklu kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve gece verilen ek oksijen tedavisinin kan basıncını düşürdüğü bulunmuştur [12].

Apoptoz yani programlanmış hücre ölümü, çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda çok önemli bir rol oynayan iyi düzenlenmiş bir süreçtir. Embriyolojik gelişim ve erişkin dokunun yaşamını idame ettirmesinde kilit rol oynar. Organizmanın ihtiyaç duymadığı hasarlı hücreler veya biyolojik işini tamamlamış hücreler apoptozis ile genetik olarak kontrol edilerek zararsız bir biçimde ortadan kaldırılır [13]. İntermittan hipoksi ve apoptoz arasındaki ilişki üzerine son dönemde yapılan çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır.

Aralıklı hipoksinin çeşitli organ ve sistemlerde hücresel ve doku hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Uzun süreli veya tekrarlanan oksijen yoksunluğu ve ardından reoksijenizasyon oksidatif strese, iltihaplanmaya ve mitokondriyal işlev bozukluğuna yol açarak sonuçta apoptotik yolları tetikleyebildiği gösterilmiştir [14].

Hayvan çalışmaları, potansiyel nörodejeneratif etkileri vurgulayarak, aralıklı hipoksiden etkilenen beyin bölgelerinde artmış nöronal apoptozu göstermiştir [15]. Bu durum özellikle uyku sırasında aralıklı hipoksinin meydana geldiği uyku apnesi gibi durumlarda da geçerlidir. Aralıklı hipoksi, kardiyovasküler sistemdeki apoptoz ile de ilişkilendirilmiştir. Yine hayvan çalışmaları, aralıklı hipoksiye maruz kalan kardiyak dokularda apoptotik hücre ölümünün arttığını göstermiştir. Bu durum, kalp

yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların gelişmesine veya ilerlemesine katkıda bulunabilir [16]. Yine aralıklı hipoksiye maruz kalmanın akciğer epitel hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü tetikleyebileceği ve akciğer hasarına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir [17]. Bu durum KOAH ve OUA gibi solunum bozuklukları için önemli olabilir. Bazı çalışmalar, kanser tedavisinde aralıklı hipoksi kaynaklı apoptozun potansiyel terapötik kullanımını araştırmıştır. Aralıklı hipoksinin, kanser hücrelerinde apoptozu arttırdığı ve potansiyel olarak belirli kanser terapilerinin etkinliğini arttırdığı gösterilmiştir [18].

Aralıklı hipoksinin apoptoz üzerindeki etkilerinin spesifik hücre tipine, hipoksinin süresine ve yoğunluğuna ve diğer faktörlere bağlı olarak değişebileceğini bilmek önemlidir. Bu çalışmalar aralıklı hipoksi ve apoptoz arasında bir bağlantı olduğunu düşündürürken, altta yatan mekanizmaları ve klinik etkileri tam olarak aydınlatmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Aralıklı hipoksemi günümüz toplumunda en sık gece boyu tekrarlayan apne/hipopnelerle karakterize OUA olgularında karşımıza çıkmaktadır. OUA'da aralıklı hipoksemiye bağlı artmış apoptoz önemli bir klinik durum olabilir.

Kaspaz-3 enzimi, sistein aspartik asit proteaz ailesi üyelerinden ve apoptozdaki efektör kaspazlardan bir tanesidir [19]. Apoptotik sinyal geldiği zaman kaspaz-3 apoptotik hücrelerde hem ekstrinsik yolda hem de intrinsik yolda aktive edilir. Hücrelerde aktifleşen efektör kaspazlar; hücrenin yapısal proteinlerini, deoksiribo nükleik asit (DNA) tamir mekanizmasında görev alan polimeraz enzimini, DNA fragmentasyon faktörlerini, siklin bağımlı protein kinazları ve bazı sinyal yolağı proteinlerini parçalayarak hücrenin yapısal bütünlüğünün bozulmasına ve apoptotik sürecin başlamasına neden olurlar [20]. Artmış apoptotik aktiviteyi göstermek için kaspaz-3 enzimi daha önce bazı çalışmalarda kullanılmıştır [21], [22].

Bizde bu çalışmada OUA olan hastalarda artmış apoptozun dolaylı bir belirteci olan kaspaz-3 enzim düzeyini değerlendirmeyi ve CPAP ile OUA tedavisinin kaspaz-3 enzim düzeyi üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Uyku Tanımı ve Fizyolojisi**

Uyku, kişinin çevreyle iletişiminin geçici ve geri döndürülebilir bir biçimde kesildiği, vücudumuzdaki pek çok organın etkinliğinin önemli ölçüde azaldığı, tepki gücünün zayıfladığı dinlenme durumudur. İnsanın ömrünün yaklaşık 1/3' ü uykudan oluşmaktadır [23].

Uykudayken solunum sistemimiz savunmasız kalmaktadır. Solunum ile ilişkili motor nöronlar, merkezi sinir sistemi (MSS) ve solunum kasları arasında karmaşık bir şekilde fizyolojik olarak etkileşim vardır. Solunum sisteminin ana görevi, atmosfer ile hücre arasında oksijen ile karbondioksit geçişi ve transportunu sağlayarak vücudun asit-baz dengesini böbrekler ile sağlamaktır. Uyanıklık halindeyken normal düzeyde karbondioksit miktarını sağlamak için gerekli olan dakika ventilasyon sayısı istemli ve metabolik ihtiyaçlara bağlıdır. Nöromusküler hastalıkları, obstrüktif veya interstisyel akciğer hastalıkları, dar üst solunum yolu olan bireylerde “uyanıklık uyararı” ile tetiklenen yardımcı kaslar gerekli olan dakika ventilasyonu sağlamaktadır. Uykuda eğer bu uyararı ortadan kaybolursa horlama, obstrüktif veya santral apne, biot solunumu, Cheyne-Stokes solunumu veya hipoventilasyon gibi değişik solunum anormallikleri ortaya çıkmaktadır [24].

### **2.2. Uykuda Solunum Bozuklukları**

Ortak bir dil kullanma ve uyku bozukluklarını tanımlama amacıyla uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflandırma ilk kez 1991 yılında American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından yapılmıştır ve International Classification of Sleep Disorders (ICSD) adıyla ilk versiyon olarak yayınlanmıştır. ICSD-2 2005 yılında, halen bugün geçerli olan ICSD-3 ise 2014 yılında yayınlanmıştır. ICSD-3'e göre uykuda solunum bozuklukları 7 ana gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1. İnsomnialar
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları

5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. Diğer uyku bozukluklarıdır

Uykuda solunum bozukluklarındaki 7 ana gruptan biri olan uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ise kendi içinde 5 alt başlığa ayrılarak sınıflandırılmıştır. Bunlar Tablo 1’de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Uyku ile İlişkili Solunum Bozuklukları Sınıflaması

|  |
|--|
| <p><b>1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obstrüktif Uyku Apnesi, Erişkin</li><li>• Obstrüktif Uyku Apnesi, Pediatrik</li></ul>   |
| <p><b>2. Santral Uyku Apne Sendromu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cheyne-Stokes Solunumu ile Birlikte Santral Uyku Apnesi</li><li>• Cheyne-Stokes Solunumu Olmaksızın Medikal Hastalıklara Bağlı Santral Uyku Apnesi</li><li>• Yüksek Rakım Periyodik Solunumun Neden Olduğu Santral Uyku Apnesi</li><li>• İlaç ya da Madde Kullanımına Bağlı Santral Uyku Apnesi</li><li>• Primer Santral Uyku Apnesi</li><li>• İnfantların Primer Santral Uyku Apnesi</li><li>• Prematürelerin Primer Santral Uyku Apnesi</li><li>• Tedavide Gelişen Santral Uyku Apnesi</li></ul> |
| <p><b>3. Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Obezite Hipoventilasyon Sendromu</li><li>• Konjenital Santral Alveoler Hipoventilasyon Sendromu</li><li>• Hipotalamik Disfonksiyon ile Birlikte Geç Başlangıçlı Santral Hipoventilasyon</li><li>• İdiyopatik Santral Alveoler Hipoventilasyon</li><li>• İlaç ya da Madde Kullanımına Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon</li><li>• Medikal Hastalığa Bağlı Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon</li></ul>  |
| <p><b>4. Uyku ile İlişkili Hipoksemi Bozukluğu</b></p>   |
| <p><b>5. İzole Semptomlar ve Normal Varyantlar</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Horlama</li><li>• Katatreni (Uyku ilişkili inleme)</li></ul>  |

## 2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

### 2.3.1. Tanım

Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen geçici süreyle ve tekrarlayan şekilde üst solunum yolu hava akımının tam (apne) veya parsiyel (hipopne) olarak kısıtlanması ile karakterize bir sendromdur [1]. Bu solunum bozuklukları intratorasik basınç değişikliklerine, bölünmüş uykuya, aralıklı hipoksemiye sebep olur ve bu da sadece yaşam kalitesini bozmakla kalmayarak, aynı zamanda zihinsel ve fiziksel sağlık üzerinde de önemli etkilere yol açar [25].

### 2.3.2. Tanı kriterleri

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırmasına (International Classification of Sleep Disorders version 3, ICSD-3) göre klinik ve laboratuvar değerlendirme sonrasında kesin olarak OUA tanısı koyabilmek için olması gereken kriterler Tablo 2’de yer verilmiştir.”

**Tablo 2.** OUA Tanı Kriterleri [1]

| <b>Tanı için A ve B veya C varlığı gerekir</b>  |
|---|
| <b>A.</b> Aşağıdakilerden en az birinin varlığı; <ul style="list-style-type: none"><li>•Gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, yorgunluk veya insomnia yakınmaları</li><li>•Soluk tutma veya boğulma hissi ile uyanma</li><li>•Uyku sırasında habitüel horlama, soluk kesilmeleri veya her ikisinin hasta yakını tarafından izlenmesi</li><li>• Hastada hipertansiyon, duygu durum bozukluğu, bilişsel disfonksiyon, koroner arter hastalığı, inme, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon veya tip 2 diyabet varlığı</li></ul> |
| <b>B.</b> PSG veya OCST ile aşağıdakilerin gösterilmesi;<br>Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunum çabası ilişkili arousallar = RERA)  |
| <b>Veya</b>   |
| <b>C.</b> PSG veya OCST ile aşağıdakilerin gösterilmesi;<br>Bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla, ağırlıklı olarak obstrüktif solunumsal olay (obstrüktif ve mikst apneler, hipopneler veya solunum çabası ilişkili arousallar = RERA)   |
| PSG: Polisomnografi; OCST: Out of Center Sleep Testing  |

AHI'ye göre OUA klinik sınıflaması aşağıdaki şekilde yapılmaktadır;

Hafif düzeyde OUA: AHI: 5 ile 15 arası

Orta düzeyde OUA: AHI: 16 ile 30 arası

Ağır düzeyde OUA: AHI: >30

### 2.3.3. OUA'nın klinik tipleri

Klinik olarak tiplendirme OUA'da tanı ve tedavide oldukça yol göstericidir. OUA klinik tiplendirilmesinin yapılması tedaviye uyumda ve uygun cihaz seçiminde önemli role sahiptir.

• **Klasik tip OUA:** Uyku esnasında solunum çabasının sürmesine rağmen geçici süreyle ve tekrarlayan şekilde üst solunum yolu hava akımının tam (apne) veya parsiyel (hipopne) olarak kısıtlanması ile karakterize bir sendromdur [1]. Yalnızca apne-hipopne indeksi (AHI) değerini baz alarak tanı koyduğumuz OUA tablosu (Tablo 2), klasik OUA olarak kabul edilebilir. Bu tanımda yer verilen apne ve/veya hipopnelerin uyku evreleri ve/veya yatış pozisyonu arasında ilişkisi yer almamaktadır [1].

• **Pozisyon bağımlı OUA (Pozisyonel OUA):** OUA tanısı konan yani toplam AHI'si 5'ten büyük olan bir olguda, nonsupin pozisyonadaki AHI'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin pozisyondayken olan AHI, nonsupin pozisyondayken olan AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumunda pozisyonel OUA'dan bahsedilir.

• **REM bağımlı OUA:** OUA tanısı konan yani toplam AHI'si 5'ten büyük olan bir olguda, NonREM dönemindeyken AHI'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, REM dönemindeyken olan AHI'nin NonREM dönemindeyken olan AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumunda REM bağımlı OUA'tan bahsedilir.

• **Pozisyon ve REM bağımlı OUA:** OUA tanısı konan yani toplam AHI'si 5'ten büyük olan bir olguda, nonsupin pozisyonadaki ve NonREM dönemindeki AHI'sinin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin pozisyondayken olan AHI'nin, nonsupin pozisyondayken olan AHI'den en az iki kat veya daha fazla olmasına ek olarak REM dönemindeyken olan AHI'nin NonREM dönemindeyken olan AHI'den

en az iki kat veya daha fazla olması durumunda pozisyonel ve REM Bağımlı OUA'dan bahsedilir.

• **Üst solunum yolu rezistansı sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS):** Üst hava yolunda direnç artışı sonucu toraks içi basınçta önemli artışa yol açan, apne ve/veya hipopneye yol açmadan kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. ICSD-3'te ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OUA'nın bir paterni olarak tanımlanmıştır.

• **Kompleks uyku apne sendromu (Comp-SAS):** OUA tanısı nedeniyle PAP (Pozitif hava yolu basıncı) tedavisi uygulanan, PAP tedavisi sonrası basınç artışından bağımsız olarak önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne-Stokes (periyodik) solunum paterninin ortaya çıkması veya mevcut olan santral apnelerin artması ile karakterize bir klinik tablodur. Bu sendromun tanısı tanısal amaçlı yapılan PSG sırasında değil titrasyon sonrası santral olayların görülmesi ile konulabilmektedir. Kompleks uyku apne sendromu tanısı ayrıca ağız içi araç ve cerrahi tedavi sonrası da ortaya çıkabilmektedir [26].

• **Gizli OUA (Occult OUA):** Klinik olarak OUA düşünülen ancak yapılan PSG sonucu negatif bulunan hastada şikayetlerinin devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde yapılan bir başka PSG'nin pozitif çıkması durumudur. Mevcut OUA tanı kriterleri bu klinik tip içinde geçerlidir. Gizli OUA ile ilgili olarak hafife alınmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir [27].

• **Overlap Sendromu (OVS):** OUA'nın başta KOAH olmak üzere astım, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gibi pulmoner hastalıkları ile birlikteliği nedeniyle kullanılan bir terimdir. OVS denildiğinde daha çok OUA+KOAH birlikteliği anlaşılmasının nedeni en sık birlikteliğin KOAH'la görülmesidir.

#### 2.3.4. Epidemiyoloji

AHI 5 olarak alındığında OUA prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olduğu tespit edilmiştir. Semptom olarak gündüz aşırı uyku hali olması ve ayrıca buna ek olarak laboratuvar yapılan uyku solunum çalışması ile OUA tanı oranı 30-60 yaş aralığındaki erkeklerde %4, kadınlarda ise %2 bulunmuştur [5].

Toplumumuzda yapılan epidemiyolojik araştırmalarda OUA prevalansı %0,9-1,9 aralığında bulunmuştur [6].

### 2.3.5. Fiziopatoloji

OUA risk faktörleri genellikle bilinmekle beraber oluşum mekanizmaları ise hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Oldukça karmaşık bir patofizyolojiye sahip olmakla beraber katkısı olan faktörlerin rolleri de OUA'lı kişiler arasında farklılık göstermektedir [28], [29].

Uyku sırasında üst solunum yollarını açık tutmak için pozitif intraluminal basınç gereklidir. Üst solunum yolu açıklığı nefes alma sırasında oluşan negatif intraluminal basıncın daraltıcı etkisine karşı üst solunum yolu genişletici kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir [30] (Tablo 3). Ama bu durum santral, nöromüsküler, anatomik, mekanik vb. birçok unsurdan etkilenmektedir [31].

**Tablo 3.** Hava Yolunun Açıklığıını Belirleyen Dengeler

| <b>Hava Yolu Kollapsını Kolaylaştırıcı Faktörler</b>   | <b>Hava Yolu Açıklığıını Destekleyen Faktörler</b>   |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu çapı darlığı</li><li>• Üst hava yolunda artmış rezistans</li><li>• Üst solunum yolu inflamasyonu</li><li>• Negatif inspiratuar basınç</li><li>• Ekstraluminal doku basıncı</li><li>• Küçük mandibula</li><li>• Sırt üstü yatış</li><li>• Artmış yağ dokusu, ödem</li><li>• Azalmış akciğer hacimleri</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Farenks gevşetici kaslar</li><li>• Geniş hava yolları</li><li>• Büyük mandibula</li><li>• Yüksek akciğer hacmi</li></ul> |

OUA'nın patofizyolojisini açıklayan prensipler Venturi ve Bernoulli prensipleridir. Venturi prensibi; dar bir alandan geçen hava akımı hız kazanır. Bernoulli prensibi; hava akımı esnasında, havanın dış kısmında negatif basınç oluşur. Venturi ve Bernoulli prensibine bağlı olarak artan solunum eforu sonucu hava ne kadar dar bir alandan geçerse o kadar hızlı geçer ve çevresinde de o kadar fazla negatif basınç meydana getirir. Normal zamanda inspiyum sırasında oluşan hava akımı, hava sütunu boyunca bulunan dilatör kasların kasılmasını sağlayarak hava

yolununun stabilizasyonunu sağlar ve çökmeyi önlemiş olur. Üst hava yollarının ileri derecede obstrüksiyonu sonrası oluşan aşırı inspiratuar kuvvet, dilatör kasların zıt hareket yeteneğini aştığında veya bu dilatör kasların nöromusküler disfonksiyonu nedeni ile lümen içindeki negatif basınç artışı hava yolunda kollaps ve daralmaya yol açar. Bunların sonucunda negatif hava yolu basıncının paradoksal şekilde artmasından dolayı daha fazla kollaps oluşur ve hava akımına karşı direnç daha da artar. Bu durumun uyku boyunca siklus halinde devam etmesi hasta için tehlikeli bir süreç oluşturur [32].

### 2.3.6. Risk faktörleri

Üst solunum yollarının genişliğini azaltan veya obstrüksiyonunu kolaylaştıran faktörler OUA'ya eğilimi arttırmaktadır. En önemli risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir.

• **Yaş;** OUA prevalansı 40-65 yaşları arasında artmakta, 65 yaşından sonra azalmaktadır [33], [34]. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte yaşlanmanın etkisiyle pulmoner ve kardiyovasküler fonksiyonlar, vücut yağ dağılımı, doku elastikiyeti, solunum kontrolü değişime uğradığı ve yine yaşla birlikte artan komorbiditeler üst hava yolu obstrüksiyonunu artırma eğiliminde olduğuna inanılmaktadır [35].

• **Obezite ve Boyun çevresi;** Her yaş grubu için kadın/erkek OUA oranı 1/3'tür. Obezite, OUA'ya yatkınlığı artırır. VKİ (Vücut kütle indeksi) > 29 olan hastalarda OUA riski 8-12 kat artmıştır. Bu risk, üst vücut obezitesi olan kişilerde ve VKİ > 40 olan morbid obez kişilerde daha yüksektir. OUA'da boyun çevresi uzunluğu belirleyici bir faktördür. OUA'da erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üzerindeki boyun çevresi anlamlı olarak kabul edilmiştir [36]. VKİ ve boyun çevresi sonuçlarının hastalığın olasılığını gösteren önemli destekleyici göstergeler olduğu, fakat obezitenin tek başına OUA'yı teşhis edemeyeceği çalışmalarda gösterilmiştir [37].

• **Cinsiyet;** OUA, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 2 ila 3 kat daha sıktır. Bununla birlikte postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara oranla OUA riski daha yüksektir [38].

• **Genetik;** Irk ve etnik farklılıklar ile OUA arasındaki ilişki hakkında çok az veri mevcuttur. Beyaz ve siyahi Amerikalı gruplar üzerinde yapılan bir araştırmada,

genç siyahilerde beyazlara göre OUA riskinin daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır [39]. Bazı ailelerde OUA insidansının ailenin ait olduğu topluma göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca uyku bozukluklarının, üst solunum yolundaki yapısal değişikliklerle ilerleyen ve solunum merkezini etkileyen birçok doğumsal ve genetik bozuklukta yaygın olduğu bulunmuştur [40].

• **Sigara, alkol ve sedatif kullanımı;** Tütün ürünleri kullanımı ve çevresel maruziyetlerin hava yolu enflamasyonunu ve konjesyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise hipoglossal sinirdeki iletiyi azaltıp üst solunum yolundaki nöromusküler aktiviteyi azaltarak OUA açısından bir risk oluşturduğu gösterilmiştir [41], [42]. Ayrıca supin pozisyonda yatıldığı zaman dil yerçekimi etkisiyle geriye doğru hareket eder. Dilin bu hareketi hava yolunda obstrüksiyona neden olarak OUA riskini arttırmaktadır [43].

### 2.3.7. Klinik bulgular

Gündüz aşırı uykululuk hali, tanıklı apne, horlama, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluk OUA'nın en sık rastlanılan semptomlarından [2], [3]. OUA'nın diğer görülebilen semptomları Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.** OUA Semptomları

| <b>Majör Semptomlar</b>            | <b>Kardiyopulmoner Semptomlar</b> |
|------------------------------------|-----------------------------------|
| Horlama                            | Uykuda boğulma hissi              |
| Tanıklı apne                       | Noktürnal aritmiler               |
| Gündüz aşırı uykululuk hali        | Atipik göğüs ağrısı               |
| <b>Nöropsikiyatrik Semptomlar</b>  | <b>Diğer Semptomlar</b>           |
| Uyanıldığı zaman baş ağrısı        | Noktürnal öksürük                 |
| Bölünmüş ve yetersiz uyku          | Gece terlemesi                    |
| İnsomni                            | Ağız kuruluğu                     |
| Karar verme yeteneğinde azalma     | Noktüri, enürezis                 |
| Hafızada zayıflık, unutkanlık      | Gastro-özofageal reflü            |
| Kişilik ve karakter değişiklikleri | İşitme kaybı                      |
| Çevreye olan uyum güçsüzlük        | Libido azalması, empotans         |
| Anksiyete, depresyon, psikoz       |                                   |
| Uykuda anormal motor aktivite      |                                   |

• **Horlama:** Orofaringeal bölgede meydana gelen ve uyku sırasında inhalasyonu kısmen bloke eden gürültülü titreşimlerle ilişkili seslerdir. Bu,

yetişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzerindeki erkeklerin ise %60'ının horlama bildirdiği yaygın bir semptomdur [44]. Genellikle doktor başvurularının ilk nedenidir.

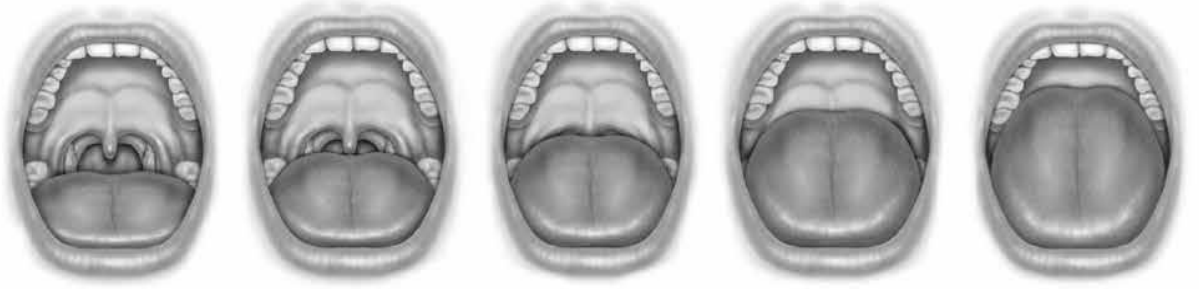
•**Tanımlı apne:** OUA'lı hastaların eşleri veya yakınları, yüksek sesle ve düzensiz aralıklarla horlamanın durduğunu, ağız ve burun solunumunun kesildiğini, göğüs ve karın hareketlerinin paradoksal olarak devam ettiğini tarif edebilirler. Hastaların hekime başvurularındaki en önemli kriterdir [45].

•**Gündüz aşırı uyku hali:** Hastalar sık tekrarlayan apne, hipopne ve uyku sırasında arousallardan kaynaklanan uyku bozuklukları nedeniyle ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı yaşarlar. Aşırı uyku da insanların gündüz aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Bilişsel gerilemeye bağlı olarak, öğrenme yetenekleri azalır, hafıza zayıflar, refleksif davranışlar ve dikkat azalması olur [2]. OUA dışında birçok akut ve kronik hastalıkta saptanabilmesi nedeniyle özgüllüğü düşük bir semptom olmasına rağmen, özellikle şiddetli OUA'lı hastalarda önemli bir belirleyicidir. Gündüz aşırı uykululuk halinin derecesi hafiften şiddetliye kadar değişebilir ve şiddeti apne epizodlarının sıklığı, süresi ve gece oksijen saturasyonundaki düşüş ile yakından ilişkilidir. "Epworth Uykululuk Ölçeği" subjektif değerlendirme ile, Uyanıklığın Korunması Testi (Maintenance of Wakefulness = MWT) ve "Çoklu Uyku Latans Testi (MSLT)" ise objektif değerlendirme ile gündüz aşırı uykululuğunu kolaylıkla tespit ederler [46].

### 2.3.8. Fizik muayene

OUA için kesin tanı koyduran bir fizik muayene bulgu yoktur. Üst solunum yollarına ait bulgular en temel fizik muayene bulgularıdır. Bunlar; büyük ve ödemli bir uvula, büyük ve gevşek yumuşak damak, hipertrofik tonsil, artmış orofarengal katlantılar ve küçük bir orofarengal orifistir.

Fizik muayene sırasında dilin ağız içindeki boyutu, yumuşak ve sert damakla ilişkisine bakılmalıdır. Hem dilin boyutu hakkında hem de olası velofaringeal cerrahilere karar verme açısından yumuşak damak ile dilin ilişkisinin değerlendirilmesi önemlidir. Mallanpati klasifikasyonu veya Mallanpati klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan M. Friedman tarafından önerilen Friedman dil pozisyonu bu değerlendirme için kullanılabilir [47], [48] (Şekil 1).



Şekil 1. Friedman dil pozisyonu (FDP) [47], [48]

### 2.3.9. Tanı yöntemleri

• **Klinik tanı:** Klinik ve fizik muayene bulguları uykuda solunum bozukluklarının tanısında önemli bir parametre olup uyku bozukluklarıyla ilgilenen doktorlar tarafından tanı aşamasında değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme esnasında doktorlar ölçek (Epworth uykululuk ölçeği) ve anketler (Berlin anketi, STOP-BANG anketi) ile hastaların gündüz aşırı uykululuk halini, uyku-uyanıklık durumunu, uyku günlüğü ile uykusuzluğu değerlendirmelidir. Uyku hastalıklarına yönelik bu ölçek ve anketler mutlaka şüpheli hastalara yapılmalıdır. Yapılan bu anketler, uyku bozukluklarının tanısında gold standart olan polisomnografik incelemelere hasta seçimine yardımcı olmaktadır.

Klinik bulgular ile beraber laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi uykuda solunum bozukluklarının ayırıcı tanısında önem arz etmektedir. OUA'da biyobelirteçlerdeki değişiklikler sonucu metabolik ve endokrin sistemlerde bozukluklar, kronik enflamasyon, hipoksemi ve stres meydana gelir. Bu biyobelirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), HbA1c (Glikolize hemoglobin), IL-6 (İnterlökin-6), EPO (Eritropoetin) ve ürik asit bulunmaktadır. CRP+HbA1c+ EPO biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirilmesinin tanısal olarak ESS (Epworth Sleepiness Scale) ve STOP-Bang anketlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada HbA1c, CRP ve EPO düzeylerinin eşzamanlı yükselmeleri yüksek bir OUA şüphesi oluşturduğu, bir OUA tarama aracı olarak faydalı olabileceği, uyku çalışması teşhisi ve tedavisi için daha yüksek riskli hastaları belirlemede ve önceliklendirmede uyku merkezlerine yardımcı olabileceği sonucuna varılmıştır [49]

• **Radyolojik ve Endoskopik yöntemler:** Üst hava yollarının görüntülenmesi OUA 'nın fizyopatolojisini anlamamızı kolaylaştırır ve farklı tedavi seçeneklerine karar vermeye yardımcı olur [50]. Fakat OUA'lı olgularda radyolojik tetkikler rutinde gerekli değildir. Bazı durumlarda radyolojik tetkiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar; çocuklar, endoskopik muayene yapılamayan geniz eti (Adenoid vejetasyon) araştırılması yapılan hastalardır. Radyolojik yöntemler uykuda solunum bozukluğu olan olgularda, hastalığın etyolojisinden çok ağız içi araç veya iskelet cerrahisi gibi tedavilere karar vermede ve yapılan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Üst hava yollarını görüntülemeye kullanılan radyolojik araçlar BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (Magnetik rezonans görüntüleme), sefalometri, sineradyografi, floroskopi gibi görüntüleme yöntemleridir [50].

Hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi tespit etmek ve üst hava yollarındaki dinamik değişiklikleri incelemek için nazofarengoskopi kullanılabilir. İnvaziv bir işlemdir fakat kolay uygulanabilir ve radyasyon maruziyeti yoktur. Hastanın ağız ve burun kapalı vaziyetteyken zorlu inspirasyon yapması istenir böylelikle apne taklit edilmeye çalışılır buna Modifiye Müller yöntemi denir ve endoskopi ile retropalatal bölge, dil kökü muayene edilir. Üst hava yollarının kollapsa meyilli bölgelerini bu muayeneyle görmemiz mümkün olmaktadır [51].

• **Yardımcı tanı yöntemleri:** Kesin tanı koydurmamakla birlikte OUA'lı hastalarda tanıyı destekleyen, ayırıcı tanıya imkan veren ve komplikasyonları öngörmeye yardımcı olan bazı tanı yöntemleri de vardır. Bunlar Tablo 5' de özetlenmiştir.

**Tablo 5.** OUA'da Yardımcı Tanı Yöntemleri [52]

|                                    |
|------------------------------------|
| • Kan tetkikleri                   |
| • İdrar tetkikleri                 |
| • Akciğer filmi                    |
| • SFT (Solunum fonksiyon testleri) |
| • AKG (Arteriyel kan gazları)      |
| • Arteriyel kan basıncı            |
| • EKG (Elektrokardiyografi)        |
| • EKO (Ekokardiyografi)            |

• **Polisomnografi:** Birçok solunumsal, fizyolojik ve pozisyonel verinin uyku esnasında eş zamanlı olarak kesintisiz bir şekilde kaydedilmesinden oluşan OUA tanısında gold standart olan bir tanı yöntemidir [1]. Kayıt altına alınan veriler tecrübeli doktorlar tarafından okunur ve analiz edilir. Böylelikle hastada herhangi bir uyku bozukluğunun olup olmadığına karar verilir.

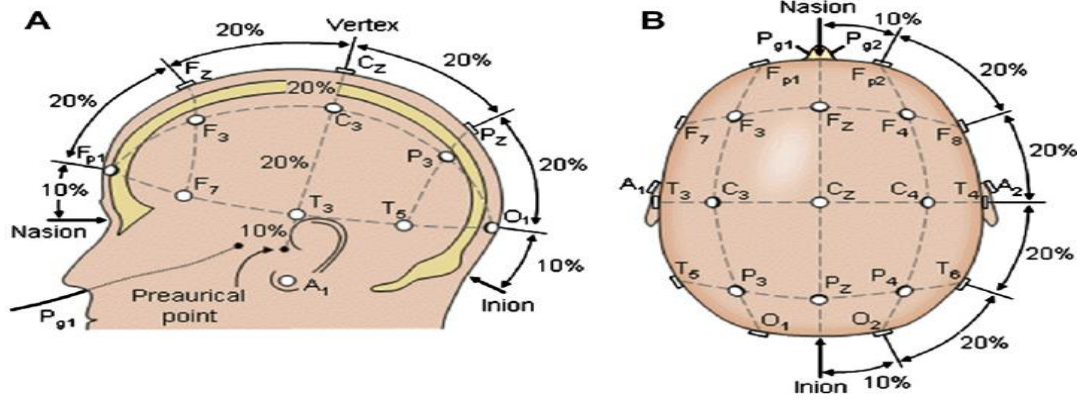
AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2014'te tekrar düzenlediği raporuna göre PSG endikasyonları Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** PSG Endikasyonları [1]

|  |
|--|
| ➤ Uykudaki solunum bozuklukları (USB)  |
| • Uykudaki solunum bozuklukları tanısında                                    |
| • CPAP veya BPAP (Bilevel pozitif hava yolu basıncı) cihazının titrasyonunda |
| • USB tedavisi amacıyla yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında               |
| • CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde                  |
| ➤ Diğer solunumsal hastalıklarda (Özellikle KOAH'da) semptomlar varsa        |
| ➤ Narkolepsi   |
| ➤ Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler                                 |
| ➤ Huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı   |
| ➤ İnsomni ile birlikte olan depresyon  |
| ➤ Sirkadiyen ritm bozuklukları   |

PSG sırasında standart olarak olması gereken sinyaller; elektroensefalogram (EEG), elektromyogram (EMG), elektrookulogram (EOG), EKG, oro-nazal hava akımı, torako-abdominal hareketler, oksijen saturasyonu, trakeal mikrofon, vücut pozisyonudur.

EEG için elektrotların yerleri 10-20 standart anatomik lokalizasyon sistemine göre belirlenmektedir [4] (Şekil 2). EEG için 3 derivasyon önerilir: F4- M1, C4-M1, O2-M1.



**Şekil 2.** Uluslararası 10-20 standart anatomik lokalizasyonlar [53]

EMG; EMG kanalı uykunun farklı evrelerinde ve özellikle REM (Rapid Eye Movements) uykusu evresindeki kas atonisi başta olmak üzere dinlenme halindeki kas tonüsünü göstermede kullanılır. Masseter kasa çiğneme ve bruksizm (diş gıcırdatma) tanılarını göstermek amacıyla elektrot yerleştirilebilir. REM evre davranış bozukluklarında dört ekstremiteye de elektrot yerleştirilmesi önerilir [54].

EOG; REM uykusundaki hızlı göz hareketlerinin ve NREM (NonREM) evre-1 uykusundaki yavaş dairesel göz hareketlerinin saptanmasında, her iki göz dış kantusunun hafif laterale olacak şekilde birisi 1 cm yukarıda diğeri ise karşı gözde 1 cm aşağıda olacak şekilde EOG elektrotları kullanılır [4].

EKG 'nin kaydedilmesindeki amaç ritim kaydının yapılmasıdır. Bu kayıt için DII derivasyon kullanılır. Kalp tepesine pozitif elektrot, sağ klavikula dış ucu altına ise negatif elektrot yapıştırılır.

Solunumsal olayların izlemi açısından hava akımı ölçerler, solunum çabası ve pulse oksimetre kullanılır. Hava akımını ölçmek için oronazal termistör ve nazal kanül kullanılır. Toraks için harekete duyarlı sensör taşıyan kemer sternum orta hattından, abdomen için ise umbilicusun hemen üzerinden bağlanır. Horlama varsa bunun kaydı için sternumun juguler noktası üstüne mikrofon yerleştirilir. Toraks veya abdomen kemerine yatış pozisyonu saptamak için sensör monte edilir.

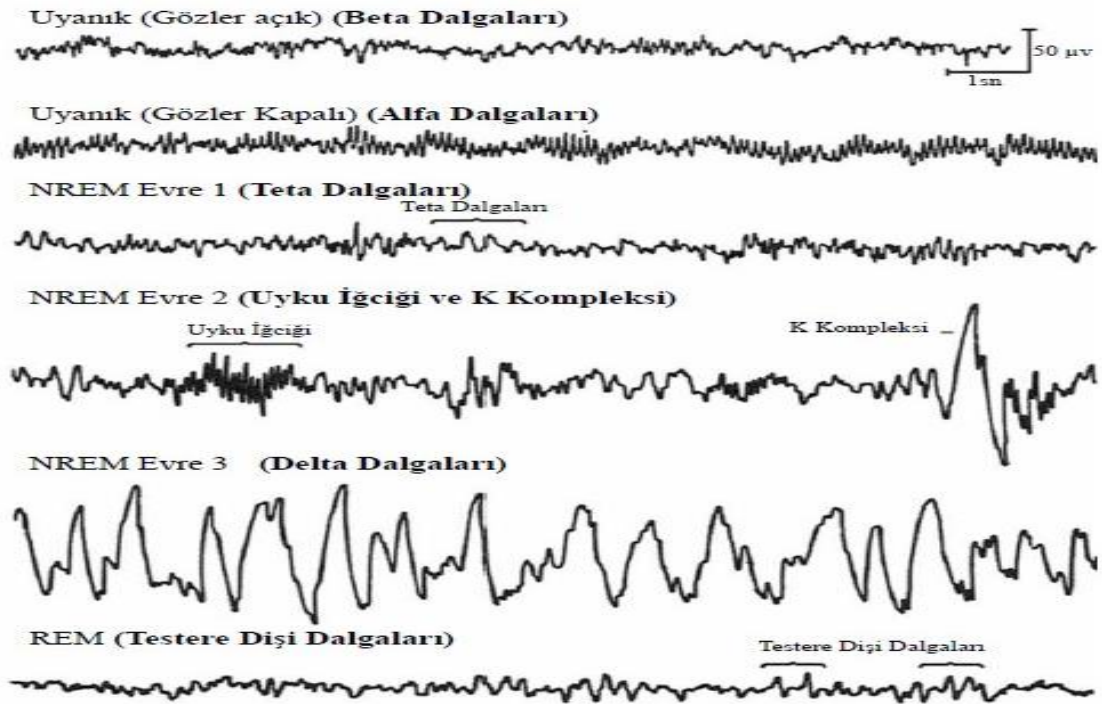
### 2.3.10. Uyku evrelerinin skorlanması

2007 yılında AASM tarafından yayımlan, ilk büyük güncellemesi 2012 yılında yapılan ve 2020'de tekrar güncelleme gelen raporda uyku ve ilişkili olayların

skorlamasına dair kurallar, terminoloji ve teknik özellikler mevcuttur. Günümüzde halen asıl skorlama kriterleri olarak kullanılmaktadır. Önceden 4 evreden oluşan NREM evresi bu güncellemelerle 3 evreye düşürülmüştür. Bu rapora göre; uyanıklık (W), NonREM evre 1 (N1), NonREM evre 2 (N2), NonREM evre 3 (N3) ve REM (R) evlerinden oluşmaktadır. Bu evrelerin yüzdeleri aşağıda Tablo 7’de, evrelerde görülen dalgalar ise Şekil 3’te gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Uykunun Evreleri ve Yüzdeleri [55]

| Uyku Evreleri    | Evrelere Göre Uykunun Yüzdeleri |
|------------------|---------------------------------|
| Uyanıklık (W)    |                                 |
| NREM evre 1 (N1) | %2-5                            |
| NREM evre 2 (N2) | %45-55                          |
| NREM evre 3 (N3) | %20-25                          |
| REM (R) evresi   | %20-25                          |



**Şekil 3.** PSG Sırasında İzlenen Dalgalar [56]

### 2.3.10.1. Uyanıklık evresi (W)

Kişinin aktif olarak uyanık haldeyken uykuya dalmak üzere olduğu duruma kadarki dönem uyanıklık evresi olarak tanımlanmaktadır. Oksipital bölgeden alınan

kaydın yarısından fazlası alfa ritmi gösteriyorsa uyanıklık evresi (W) olarak skorlanır.

Uyanıklık evresinin belirteçleri;

- Alfa dalgaları: Oksipital bölgeden yayılan, frekansı 8-13 Hz arasında değişen, gözler kapalı uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

- Beta dalgaları: Daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan, frekansı 13 Hz'den fazla olan, gözler açık uyanıklıkta hakim olan dalga paternidir.

- Göz kırpma: Uyanıklıkta, gözler açık ya da kapalı iken görülebilen 0.5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir

- Hızlı göz hareketleri (REM): Genellikle 0,5 saniyeden kısa süren düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı olan ani göz hareketleridir. REM evresinin belirteci olsada gözlerin açık olduğu uyanıklıkta da görülebilir.

- Yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movements, SEM): En az 0,5 saniyelik defleksiyonla başlayan kısmen düzenli, karşılıklı olan sinüzoidal hareketlerdir. SEM'ler, uyanıklıkta gözler kapalı iken ve uykunun NREM1'de görülebilir.

#### 2.3.10.2. NonREM evre 1 (N1)

Alfa ritmi olan bir kişide, alfa ritminin yerini karışık frekanslı, düşük amplitüdü, aktivite alıyorsa ve bu epogun %50'sinden fazlaysa bu epok N1 olarak skorlanır. NonREM evre 1'in belirteçleri;

- Yavaş Göz Hareketleri (SEM): En az 0,5 saniyelik defleksiyonla başlayan kısmen düzenli, karşılıklı olan sinüzoidal hareketlerdir. SEM'ler, uyanıklıkta gözler kapalı iken ve uykunun NREM1'de görülebilir.

- Düşük Amplitüdü Karışık Frekanslı (Low Amplitude, Mixed Frequency, LAMF) EEG Aktivitesi: Karışık frekanslı (4-7 Hz arasında değişen) düşük amplitüdü aktivitedir.

- Verteks Keskin Dalgaları (V Dalgaları): En iyi santral bölgeden kaydedilen, keskin kontürlü, 500 ms'den kısa süren dalgalar. NREM1 uykuya geçiş sırasında sıklıkla görülür. Fakat NREM1 ve NREM2 uyku sırasında da görülebilir.

- Uyku Başlangıcı: Herhangi bir evrenin (Uyanıklık dışındaki) başladığı ilk epoktur. Genellikle bu NREM1'dir.

### 2.3.10.3. NonREM Evre 2(N2)

NonREM evre 2'in belirteçleri;

- **K Kompleksi:** Belirgin bir keskin negatif dalga ardından gelen bir pozitif bileşenden oluşur. Toplam süresi 500 ms' den uzundur ve frontal derivasyonlarda en yüksek amplitüd saptanır. Arousal, K kompleksinin bitiminden sonra en geç 1 saniye içinde gelişmişse bu arousalın K kompleksine eşlik eden arousal olarak kabul edilir.

- **Uyku İçciği (Sleep Spindle):** 11-16 Hz arasında genellikle 12-14 Hz'lik olan, 500 ms ya da daha uzun süren, santral derivasyonlardan en yüksek amplitüdün alındığı art arda gelen küçük dalgalarıdır.

### 2.3.10.4. NonREM Evre 3 (N3)

NonREM evre 3'ün belirteçleri;

- **Yavaş Dalga Aktivitesi:** Frontal bölgeden ölçüm yapılmak kaydıyla İki tepe noktası arası en az 75  $\mu$ V (mikrovolt) amplitüdü olan, en az 0,5-2 Hz frekansındaki dalgalarıdır. Yaştan bağımsız bir epogun en az %20'sinde yavaş dalga aktivitesi görülüyorsa bu evre N3 olarak skorlanır.

### 2.3.10.5. REM (R)

REM'in belirteçleri;

- **Hızlı Göz Hareketleri (REM):** Genellikle 0.5 saniyeden kısa süren düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı olan ani göz hareketleridir. REM evresinin belirteci olsada gözlerin açık olduğu uyanıklıkta da görülebilir.

- **Düşük Çene EMG Tonüsü:** EMG aktivitesi genellikle tüm kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

- **Testere Dişi Dalgalar:** En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilir. Her zaman olmamakla birlikte çoğunlukla REM göz hareketlerine eşlik ederler. Keskin kenarlı ya da üçgen benzeri, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde olan 2-6 Hz'lik dalgalarıdır.

- **Geçici Kas Aktivitesi:** Genellikle 250 ms'den kısa süren, zemindeki düşük EMG tonüsü üzerine süperpoze olan düzensiz EMG aktivitesi çıkışlarıdır. Çene ve bacak EMG'sinde olduğu kadar EEG ve EOG'de de izlenebilir. EOG'de izlendiği

zaman, kranial sinir tarafından uyarılan kasın aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite en fazla hızlı göz hareketleri ile birlikte görülür.

#### 2.3.10.6. Arousal

Uyku esnasında daha yüzeysel bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. N1, N2, N3 veya R'de arousal skorlamak için EEG frekansında değişiklik olması gerekmektedir. Yani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek bir frekansta en az 3 saniye süren geçişlerin olması ve öncesinde en az 10 saniyelik stabil uyku olması gereklidir. REM evresinde ise arousal skorlamak için en az 1 saniye süren çene EMG'sinde yükselme olması gerekmektedir [4].

#### 2.3.11. Solunumsal olayların skorlanması

##### •Erişkinler İçin Apne Kuralı [4]

Bir solunumsal olayın apne olarak skorlanması için aşağıda belirtilen 3 koşulda gerekmektedir:

1. Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde en az %90 azalma,
2. Sürenin en az 10 saniye olması,
3. Solunumsal olayın  $\geq$  %90'ında amplitüd kriterini sağlaması.

Obstrüktif apne: Uyku sırasında solunum çabasının sürmesine, göğüs ve karında hareket olmasına rağmen ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır.

Santral apne: Hem solunum çabasının hem de ağız ve burunda hava akımının olmamasıdır. Santral apnede göğüs ve karında hareket olmamaktadır.

Mikst apne: Apne başlangıcıyla beraber solunum çabası durur daha sonra apne bitmeden solunum çabası tekrar devam eder.

##### •Erişkinler İçin Hipopne Kuralı [4]

Bir solunumsal olayın hipopne olarak skorlanması için aşağıda belirtilen 3 koşulda gerekmektedir:

1. Hava akımı amplitüdü başlangıç değerine göre en az %30 oranında azalmış olmalı.
2. Sürenin en az 10 saniye olması,
3. Bazal oksijen saturasyonunda en az %3 azalma ya da olayın arousal ile sonlanması

##### •Arousal İlişkili Solunum Çabasında Artma (RERA) Skorlama Kuralı

Apne veya hipopne tanımlarına uymayan, 10 saniye veya üzerinde, arousal ile sonlanan, solunum çabasında artış ile karakterize bir durumdur.

#### •Hipoventilasyon Skorlama Kriteri

Arteriyel parsiyel karbondioksit basıncı (PCO<sub>2</sub>), end-tidal PCO<sub>2</sub>, transkutanöz PCO<sub>2</sub> ölçümlerinde aşağıda yer alan kriterlerden herhangi birinin varlığında bu olay hipoventilasyon olarak skorlanmaktadır:

1. Uyku esnasında uyanıklık supin pozisyona göre 10 dakikadan fazla PCO<sub>2</sub>'de >10 mmHg artış varsa (50 mmHg'yi geçecek şekilde) veya
2. 10 dakikadan fazla arter kanında PCO<sub>2</sub> değeri  $\geq$  55 mmHg oluyorsa, "hipoventilasyon" varlığından bahsedilir.

#### 2.3.12. OUA sonuç ve komplikasyonları

Yetersiz ya da hiç tedavi edilmemiş OUA hastalarında kardiyovasküler sistem başta olmak üzere vücudunun tüm sistemleri etkilenebilmektedir. Tüm bu sonuçlar mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek önemli bir halk sağlığı sorununu ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle OUA hastalığında erken tanı ve tedavi son derece önemlidir. Önceki senelere göre farkındalığın artması ve uyku laboratuvarlarının kısmen yaygınlaşması nedeniyle görülme sıklığı da giderek artmaktadır [57]. OUA hastalığının sonuçları ve komplikasyonları Tablo 8'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** OUA Sonuç ve Komplikasyonları

| KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLAR   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sistemik hipertansiyon</li><li>• Koroner arter hastalığı</li><li>• Sol kalp yetmezliği</li></ul>                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kardiyak aritmiler</li><li>• Pulmoner hipertansiyon-Sağ kalp yetmezliği</li><li>• Ani ölüm</li></ul> |
| PULMONER KOMPLİKASYONLAR  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• OLDOSA sendromu</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Overlap sendromu</li><li>• Bronşial hiperreaktivite</li></ul>  |
| METABOLİK VE ENDOKRİNOLOJİK KOMPLİKASYONLAR   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes mellitus</li><li>• Glukoz intoleransı</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Libido azalması</li><li>• İmpotans</li></ul>   |
| NÖRO-PSİKİYATRİK KOMPLİKASYONLAR  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Serebrovasküler hastalık</li><li>• Gündüz aşırı uyku hali</li><li>• Sabah baş ağrısı</li><li>• Nokturnal epilepsi</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Huzursuz ve yetersiz uyku</li><li>• Bilişsel bozukluk</li><li>• Anksiyete, depresyon</li></ul>       |
| NEFROLOJİK KOMPLİKASYONLAR  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Noktüri</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Nokturnal enürezis</li></ul>   |
| GASTROİNTESTİNAL KOMPLİKASYONLAR  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Gastro-özofageal reflü</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Karaciğer yağlanması</li></ul>   |
| HEMATOLOJİK KOMPLİKASYONLAR   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sekonder polisitemi</li></ul>   |  |
| ANI ÖLÜM  |  |
| SOSYO-EKONOMİK SONUÇLARI  |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Trafik ve iş kazaları</li><li>• Ekonomik kayıplar</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• İş kaybı</li><li>• Evlilik sorunları</li><li>• Yaşam kalitesinin azalması</li></ul>                  |
| DİĞER   |  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• İşitme kaybı</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Glokom</li></ul>   |

### 2.3.13. Obstrüktif uyku apne sendromu tedavisine genel yaklaşım

Tedavi edilmiş uyku apne sendromu, uyku ve hayat standartlarında düzelme sağlamasına ek olarak uyku apne sendromuna bağlı oluşan pek çok önemli komplikasyonlarında önlenmesini sağlar. Temel tedavi yöntemi PAP tedavisidir [58]. PAP uygulaması haricinde genel önlemler, cerrahi tedavi ve ağız içi araç gibi ortodontik tedavi seçenekleri mevcuttur. Hastanın tercihleri ile hastalığın nesnel ve öznel ağırlık parametreleri OUA'da hangi tedavi seçeneğinin tercih edileceğinde

önemli rol oynamaktadır. Fakat tüm uyku apne sendromlu hastalarda genel önlemlerin uygulanması önem arz etmektedir.

#### 2.3.13.1.Uyku apne sendromu tedavisinde genel önlemler

Uyku apne sendromu tedavisinde genel önlemlerin üst sıralarında uyku hijyeni tavsiyeleri, beslenme tavsiyeleri, fiziksel aktivite ve pozisyon tedavisi gelmektedir. Uyku hijyeni önlemleri pek çok uyku bozukluğunun tedavisinde önemli yeri olan uyku hijyen önlemleri uyku apne sendromunda da ciddi yarar sağlamaktadır. İlk başta uykuyu olumsuz etkisi olan faktörlerin kısıtlanması ya da ortadan kaldırılması önerilmelidir. Bunlara örnek olarak kafein, nikotin ve alkol kullanımının kısıtlanması ve özellikle uyumaya yakın zamanlarda alımlarının engellenmesi gösterilebilir. Uyunan ortamın düzenlenmesi uyku kalitesini arttırmaktadır. Kişinin tercihlerine göre ayarlanan; gürültü, ışık, oda sıcaklığı, uyunan yatak ve yastık gibi faktörler sağlam bir uyku yapısı oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

**Diyet:** Uyku ile obezite arasında çok güçlü bir ilişki mevcuttur. Erkek ve kadın işçilerde yapılan bir araştırmada %11'inde obezite ve %23'ünde herhangi bir uyku problemi tespit etmişlerdir. Bu geniş çaplı çalışmada uyku problemleri ile obezite arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edilmiştir [59]. Tek ve çift yumurta ikizlerinde yapılan, uyku kalitesi-obezite arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka bir araştırmada ise vücut kitle indekslerinde farklılık bulunan tek ve çift yumurta ikizlerinde de uyku kalitesinin farklı olduğu ortaya koyulmuştur [60].

Uyku hastalıkları içinde obeziteyle en güçlü ilişkisi olan uyku hastalığı uyku apne sendromudur. OUA hastaların yaklaşık %58'inde obezite mevcuttur [61]. AASM, obez OUA hastalarında egzersiz ve diyet ile kilo vermenin AHİ'de azalma sağlayan davranışsal bir strateji olduğunu bildirmiştir [62].

**Egzersiz:** OUA ile fiziksel aktivite arasında da yakın ilişki mevcuttur. Yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda yüksek fiziksel aktivitesi olan bireylerde OUA riskinin, fiziksel aktivitesi az olan bireylere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir [63]. Fiziksel aktivite üst hava yolu çapı ve apnelere direkt etki etmektedir. Bunun yanı sıra abdominal bölgedeki yağlanma ve abdominal obezite üzerine etkisi de mevcuttur. Yapılan pek çok sayıda çalışma kilo vermeden bağımsız olarak egzersizin merkezi yağlanmayı azalttığını göstermiştir. Egzersiz programları uzun dönemde

vücudun yağ dağılımı üzerinde faydalı etkiler sağlayarak da OUA'nın şiddetini azaltır [64].

**Alkol ve Sigara:** Uyku ve uykuda solunum bozuklukları üzerine alkol alımının önemli etkileri mevcuttur. Alkol alımından sonrası uyunduğu zaman uyku latansının azaldığı ancak NREM 3 derin uykunun baskılandığı bilinmektedir [65]. Alkol alımı hem üst hava yolu genişletici kas aktivitesini azaltarak, hem de nazal faringeal vazodilatasyon yolu ile üst hava yolunda konjesyon, direnç artışına ve bunların kombinasyonu ile üst hava yolunda kollaps eğilimine neden olur. Diğer yandan alkolün santral etkisi de arousal yanıtını baskılayarak apnelerin süresini uzatır. Böylelikle alkol kullanımı horlamayı, apnelerin sıklığını ve süresini uzatmaktadır [66], [67].

Alkol gibi sigaranın da uyku ve uykuda solunum bozuklukları üzerine önemli tesirleri mevcuttur. Sigara içimi ile horlama ve apne riski yaklaşık 2,5 kat artmaktadır [68]. Sigara içimi sonrası maruz kalınan sigara dumanı üst hava yolu mukozasında ödem, epitel kalınlaşması, hücrel hiperplazi ve siliyer disfonksiyon ile üst hava yolu rezistansında dolayısı ile horlama ve apne riskinde artışa neden olur [69].

#### 2.3.13.2. Pozisyon tedavisi

Genellikle supin pozisyonda yatıldığı zaman yer çekimi etkisi ile üst hava yolu konfigürasyonu değişimi uğrar ve bunun sonucunda horlama ve apnelerin artmasına neden olur [70]. Pozisyonel OUA tanılı hastalarda sağ ya da sol tarafa yatış pozisyonu ile horlama ve apnelerin sıklığında azalma meydana gelmektedir. Özellikle hafif pozisyonel OUA olup gündüz uykululuk hali olmayan ve ek kardiyovasküler risk faktörü bulunmayan hastalarda sadece pozisyon önerisi vermek ya da hastanın supin pozisyonda yatmasını engelleyen tenis topu, sırtta çanta veya yastık bağlamak gibi önlemler, tedavi için yeterli olabilir. OUA'nın ana tedavi modalitesi olan PAP cihazlarına bu tip olguların uyumlarının iyi olmadığı da bilinmektedir [71].

### 2.3.13.3. Hipoglossal sinir stimülasyonu

Bu uygulamanın amacı gece boyunca tekrarlayan hipoglossal sinir stimülasyonu ile üst hava yolu dilatör kaslarını çalıştırarak üst solunum yolu açıklığını sağlamaktır [72]. Genellikle iyi tolare edilebilen bir metot olmakla birlikte, hipoglossal sinir stimülasyonunun çeşitli komplikasyonları da ortaya koyulmuştur. Bunlar başlıca bölgesel enfeksiyon, koyulan cihazın konum değiştirmesi, kesi yerinde ağrı, dilde geçici paralizi veya abrazyondur [72], [73].

### 2.3.13.4. Ağız içi araç (AİA) tedavisi

OUA hastalarında AİA'ların konforu ve etkinliği ortaya çıkarıldıkça bunların kullanımına olan ilgi son zamanlarda artmıştır. Bu araçların ana işlevi, dilin farenksin arka duvarına yaklaşmasını ve obstrüksiyona yol açmasını engellemek, üst solunum yolu (ÜSY) yapılarının pozisyonunu değiştirip havayolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine tesir ederek kasın rezistansını azaltmak ve böylece ÜSY daralmasına engel olmaktır [74], [75].

#### **AİA Tedavisinin Endikasyonları:**

- Basit horlamada (AHI<5)
- Kilo verme ve uyku pozisyonunda değişim gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUA'lı hastalarda
- CPAP tedavisini kabul etmeyen ya da cihazı tolere edemediği için yarım bırakan orta ve ağır dereceli OUA'lı hastalarda
- Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu işlemleri kabul etmeyen hastalarda
- UARS'da (özellikle horlamayı engellemek için)
- Başarısız UPPP (Uvulopalatopharyngoplasty) operasyonu sonrasında

#### **AİA Tedavisinin Kontrendikasyonları:**

- Temporomandibular eklem rahatsızlığında ve artiriti olan hastalarda
- Nazal tıkanıklık ve uykuda gelişen ağır hipoksemi varlığında
- Santral uyku apne sendromunda

#### **AİA'ların Avantajları:**

• Hastanın kullanması ile hekimin uygulaması kolaydır, hastalar kolay bir şekilde benimserler. Lokal tedavidir

• Yan etkileri hiç yok ya da minimal düzeydedir. Fizyolojik olarak zararsızdır, suda çözünmezler, kokusuzdurlar

• Dişi olan ya da dişi olmayan hastalarda uygun tipi kullanılabilir. Kolay taşınabilir. Kullanımı hastanın günlük yaşantısını etkilemez

• Ekonomiktir

• İnvaziv bir yöntem değildir. Tedaviden geri dönüş mümkündür

### 2.3.13.5. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Cerrahi Tedavi

Hem PAP tedavisinin uygulanmasını kolaylaştırıcı hem de mevcut hastalığın derecesinin azaltılmasına ve hastalığa ikincil uzun dönem morbiditeyi azaltmaya yönelik birçok cerrahi tedavi geliştirilmiştir. Bunlar Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** OUA Cerrahi Tedaviler

| NAZAL CERRAHİLER  |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Septoplasti (Septum Deviasyonu Ameliyatı)</li><li>• Nazal Valv Cerrahileri</li><li>• Alt Konka Cerrahileri</li><li>• Endoskopik Sinüs Cerrahileri</li><li>• Adenoidektomi</li></ul>   |
| PALATAL BÖLGE CERRAHİLERİ   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• UPPP (Uvulopalatopharyngoplasty)</li><li>• LAUP (Laser-assisted uvulopalatoplasty)</li><li>• CAPSO (Coutery Asisted Uvulopalatoplasty)</li><li>• Uvulopalatal Flep</li><li>• Palatal İmplant</li><li>• Transpalatal ilerletme</li><li>• Anterior palatoplasti</li></ul> |
| OROFARİNGEAL CERRAHİLER   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Tonsillektomi</li><li>• Lateral sfinkter faringoplasti</li><li>• Ekspansiyon sfinkter faringoplasti</li></ul>   |
| DİL KÖKÜ CERRAHİLERİ  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Dil kökü Radyofrekans uygulaması</li><li>• Dil askısı</li><li>• Midline glossektomi</li><li>• Submukozal minimal invaziv lingual eksizyondur</li><li>• Transoral robotik cerrahi</li><li>• Hypoglossal sinir stimulatör/implant</li></ul>                               |
| LARİNGEAL CERRAHİLER  |

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hyoid Süspansiyon</li> <li>• Epiglottoplasti-Epiglottopeksi</li> </ul>    |
| <b>İSKELET SİSTEMİ CERRAHİLERİ</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Genioglossal ilerletme</li> <li>• Maksillomandibüler İlerletme</li> </ul> |
| <b>MULTİLEVEL CERRAHİ</b>  |
| <b>TRAKEOTOMİ</b>  |
| <b>OBEZİTE (BARİATRİK) CERRAHİLERİ</b>   |

### 2.3.13.6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda PAP Tedavisi

Günümüzde bütün hastalara önerilecek “genel önlemler” dışında “PAP cihazları” OUA tedavisinde halen en önemli ve etkin tedavi yöntemidir.

PAP tedavisindeki amaç; uyku sırasında üst solunum yolunun açık kalmasını sağlayarak solunumu ve uyku kalitesini iyileştirmektir. PAP cihazları ÜSY kasları üzerine etki etmediği için bu cihazların hastalığı tamamen tedavi edici etkileri yoktur [76]. Bu sebepten dolayı hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür.

PAP Tedavi Endikasyonu: PSG ile uyku apnesi tanısı konulan hastalarda:

- Apne-hipopne indeksi (AHİ)  $\geq 15$  olan
- Apne –hipopne indeksi (AHİ)  $\geq 5$  ile  $< 15$  arasında olan ve eşlik eden aşırı gündüz uyku hali, nörokognitif fonksiyonlarda bozulma, kardiyak ek hastalık ya da inme öyküsü varsa PAP endikasyonu vardır.

#### • CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)

CPAP, hem inspirasyon hem ekspirasyonda önceden belirlendiği şekilde tek sabit basınç üreten, OUA hastalarında ilk tercih edilen ve en çok kullanılan cihazlardır. CPAP cihazları, 4 ila 20 cmH<sub>2</sub>O arasında basınç verebilmektedir. OUA hastalarının bu cihazı kullanabilmesi için kesinlikle spontan solunumu olmalı ve inspiryum ile ekspiryum tetikleme hasta tarafından yapılması gerekmektedir.

AASM'ye göre CPAP tedavisi endikasyonları [77]:

- AHİ  $> 15$ /saat olması
- AHİ  $> 5$ /saat ve buna ilave olarak
  - Gündüz aşırı uyku hali
  - Yaşam kalitesinde azalma
  - Ek hastalık (İnme, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı vs.) bulunmasıdır.

#### • APAP (Auto PAP)

APAP cihazları solunum yolu açıklığını sürekli basınç ile sağlar, bu basıncı otomatik olarak cihaz kendisi ayarlar. Hastanın pozisyonu, uyku evresi ve başka etmenlere karşı tüm gece boyunca basıncı otomatik olarak düzenleyerek solunum yollarını stabilize eder. Cihazın mantığı, uykuda solunum olayları arttığı zaman cihaz basıncı otomatik olarak arttırmaktadır ve belirli bir süre için solunum olayları meydana gelmezse cihaz basıncı azaltmaktadır.

APAP cihazlarının kullanımı için genellikle 2 temel endikasyonu vardır. Bunlar pozisyonel veya REM ile ilişkili OUA'dır. Diğer kullanım durumları ise sabit basınç veren CPAP cihazını tolere edemeyenlerde, kilo değerleri sık değişen hastalarda, sedatif kullanımı ve alkol alımı sebebi ile gereksinim olan basınçların farklılık olabildiği durumlardır [78].

#### •BPAP

BİPAP hastaya iki dereceli basınç sağlamaktadır. Bunlardan birincisi nefes verme sırasında ortaya çıkan EPAP (Ekspiratuvar pozitif hava yolu basıncı) diğeri ise nefes alma sırasında ortaya çıkan ve EPAP dan daha yüksek bir basınç olan IPAP (İnspiratuvar pozitif hava yolu basıncı)'tır.

AASM'ye göre BPAP tedavisi endikasyonları [77]:

- a. CPAP tedavisini tolere edemeyen hastalar,
- b. OUA'ya ek olarak KOAH, obezite hipoventilasyon sendromu, interstisyel akciğer hastalıkları gibi alveoler hipoventilasyona neden olan başka hastalıkların bulunması
- c. 15 cmH<sub>2</sub>O üzerinde CPAP basıncı uygulanması gereken hastalardır.

#### •BPAP-ST (BİPAP-Spontaneous-Timed)

BPAP-S (Spontan) modunda IPAP ve EPAP arasındaki geçişler hastanın kendisi tarafından sağlanmaktadır ve hastanın nefes almadığı durumlarda cihaz tetiklenmez. BPAP-ST modunun özelliği hastanın dakikada minimum kaç soluk soluyacağını cihazda ayarlamamıza imkan vermesidir. Böylelikle zamanı belirlenmiş BPAP-ST modunda hasta bu süre içinde soluk almazsa cihaz EPAP'tan IPAP basıncına geçerek inspiriyumu başlatır. BPAP cihazı ile solunumsal olayları düzelmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle de santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir [79].

#### •AVAPS (Average Volume Assured Ventilation Support)

AVAPS, otomatik volüm garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. AVAPS modu hastanın ihtiyacına göre değişken aralıklarla basıncı arttırarak (IPAP-max ve IPAP-min) sabit bir tidal volüm desteği sağlamayı amaçlar. Uyku evrelerine veya pozisyona göre AVAPS cihazları değişebilen basınç desteği ile hedeflenen tidal hacmi sağlarken, BİPAP-ST cihazları ise sabit IPAP ve EPAP ile hastayı destekleyerek ayarlanan solunum sayısından az olmayacak şekilde hastaya sabit bir basınç desteği (PS: IPAP-EPAP, sabit) uygulanır.

Sosyal Güvenlik Kurumu, SUT (Sağlık Uygulama Tebliği) 'a göre BİPAP ST/AVAPS tedavisi endikasyonları:

a. PSG eşliğinde ve BİPAP S/T ile yapılan titrasyonunda yeterli tidal volüm sağlanamadığı veya uykuda solunum bozukluklarının ortadan kaldırılamadığı hastalarda

b. Nöromusküler ve göğüs duvarı bozukluklarına bağlı uyku ile ilişkili hipoventilasyon-hipoksemi olan restriktif akciğer hastalığı olan hastalarda (ALS, obezite-hipoventilasyon sendromu, kifoskolyoz vb.) kullanılır.

- **ASV (Adaptif Servo Ventilatör)**

Temelde bu cihazlar da EPAP ve IPAP basınç değerleri ayrı ayrı verilmek şartıyla BPAP mantığı ile çalışır. PSG'de Cheyne-Stokes solunum patolojisi varsa ya da santral apneler çoğunluktaysa bu hastalara ASV modlu cihazlar verilebilir. Ayrıca kompleks uyku apne sendromu tanısı almış hastalarda da bu cihazın kullanımı önerilmektedir [80]. Sürekli ayarlama yaparak hastadaki değişken basınç ihtiyacını en alt basınçlarda tutar ve gereksiz nedeni belirsiz santral apnelerin de oluşumunu önler. Gerekli basınç desteği apne ve hipopnelerde artırılırken hiperventilasyon durumunda bu destek azaltılır.

## **2.4.Apoptoz**

### **2.4.1. Apoptozun tanımı**

Apoptozis (programlanmış hücre ölümü), hücrenin intiharı olarak da bilinir. Fizyolojik bir olaydır. Embriyolojik gelişim ve erişkin dokunun yaşamının idame

ettirmesinde kilit rol oynar. Organizmanın ihtiyaç duymadığı hasarlı hücreler veya biyolojik işini tamamlamış hücreler apoptozis ile genetik olarak kontrol edilerek zararsız bir biçimde ortadan kaldırılır [13].

Apoptoz terimi ilk olarak 1972’de Kerr, Wyllie ve Currie tarafından hücre ölümünün morfolojik olarak farklı bir biçimini tanımlamak için kullanıldı. Apoptozis Yunancada apo (=ayrı) ve ptosis (=düşen) kelimelerinin birleştirilmesi ile sonbahardaki sararmış yaprakların dökülmesini tanımlayan bir kelimedir [81].

#### **2.4.2. Apoptozun genel özellikleri**

Organizma yapısı gereği durmaksızın bir denge halindedir. Bir yandan yeni hücreler sentezlenirken, diğer bir yandan var olan hücrelerin bir kısmı hücre ölümleriyle vücuttan temizlenmektedir. Hücre ölüm mekanizmasının iki temel çeşidi vardır. Bunlardan birincisi nekroz, ikincisi ise apoptozdur [82].

Nekroz; iskemi, hipoksi, hipertermi, toksik maddelerin yüksek konsantrasyonu, litik viral enfeksiyonlar ve şiddetli oksidatif stres gibi etkenler sonucu oluşan, apoptozisin aksine ATP’ye ihtiyaç duyan ve genler tarafından kontrol edilmeyen hücre ölüm tipidir [83].

Apoptoz, çeşitli içsel anormallikleri olan hücreleri ortadan kaldıran ve inflamatuvar bir reaksiyona yol açmadan ölü hücre parçalarının temizlenmesini destekleyen bir süreçtir. Apoptoz bir dizi morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler ile karakterize edilir. Bunlar başlıca hücre küçülmesi, sitoplazmik ve nükleer kondensasyon, nükleer parçalanma, zar kabarması, kaspaz aktivasyonu ve apoptotik cisimciklerin oluşumudur [84].

Hücre ölümünün bu “temiz” formu, bir hücrenin DNA’sının veya proteinlerinin onarılamayacak şekilde hasar gördüğü veya hücrenin gerekli hayatta kalma sinyallerinden yoksun kaldığı patolojik durumlarda ortaya çıkar. Ancak her zaman patolojik bir sürecin göstergesi olan nekrozdan farklı olarak, sağlıklı dokularda da apoptoz meydana gelebilir. Normal gelişim sırasında istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasına ve hücre sayılarının sabit tutulmasına hizmet eder, bu nedenle mutlaka patolojik hücre hasarı ile ilişkili değildir. Bu tür fizyolojik hücre ölümü programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılır. Dolayısıyla apoptozis hem fizyolojik hem de patolojik uyarılarla oluşabilir [85].

➤ Fizyolojik durumlarda apoptozisin kullanıldığı yerler:

- Embriyogenezis ve fötogenezis sırasında organ involüsyonları (Örn; Özellikle sinir sisteminin ve bağışıklık sistemin gelişiminde, intrauterin gelişim sırasında el ve ayak parmaklarının arasının açılması, böbrek taslaklarının dejenerasyonu, embriyonun maternal desidua tarafından atılmasının engellenmesi)

- Hormonal involüsyonlar (Örn; menstürasyonda endometriyal hücrelerin yıkılması, menapozda ovaryum folliküllerinin atrezisi, laktasyon döneminden çıkan meme dokusunun küçülmesi)

- Prolifere olan hücrelerde hücre ayıklanması (Barsak kriptlerinde yenilenme, timüs-kemik iliğinde hücrelerin seçilmesi)

- Akut inflamasyonun sonunda nötrofillerde ve immün reaksiyonların sonunda lenfositlerde görülen ölüm verilebilir.

➤ Patolojik durumlarda apoptozisin kullanıldığı yerler ise:

- DNA hasarı (Radyasyon, sitolojik antikanser ilaçlar, yüksek ısı, direk serbest radikal reaksiyonu sonucu) tamir mekanizmaları tarafından tamir edilmezse

- Yanlış katlanmış proteinlerin birikmesi

- Çeşitli viral enfeksiyonlarda görülen hücre hasarı [Örn; Adenovirüs, HIV (Human immunodeficiency virüs), viral hepatit]

- Duktus tıkanıklıklarına bağlı olarak parankimal organlarda gelişen patolojik atrofi (Pankreas, parotis bezi, böbrek)

### **2.4.3. Apoptozun mekanizmaları**

Hücre içinden veya hücre dışından gelen sinyallerle başlatılan ve birbirini izleyen bir dizi olaylar ile devam eden apoptozis sonuçta hücrenin fagositozu ile sona erer. Bu aşamalar;

- Apoptozun başlatılması,

- Hücre içi proteazların (Kaspazların) aktivasyonu,

- Hücrede çeşitli morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin oluşması,

- Fagositoz olarak özetlenebilir.

Hücrenin apoptoz yolunu başlatabilmesi için öncelikle ilişkili genetik mekanizmayı uyaracak hücre içinden veya dışından bir sinyal ile karşılaşması gerekir

[86]. Bu sinyaller Tablo 10'da gösterilmiştir.



**Tablo 10.** Apoptozun başlatılmasındaki hücre dışı ve içi sinyaller

| Hücre Dışı Sinyaller   | Hücre İçi Sinyaller  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Çevresel yaşam sinyallerinin ve büyüme faktörlerinin yetersizliği</li></ul>                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre içindeki Ca<sup>++</sup> düzeyindeki artış</li></ul>               |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Ölüm reseptörlerinin aktivasyonu</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hücre içindeki pH azalışı</li></ul>                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• FAS – FAS Ligand aracılı apoptoz</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Metabolik ve/veya hücre döngü bozuklukları</li></ul>                     |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• TNF aracılı apoptoz</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Sitokinler</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Sitotoksik T lenfosit aracılı apoptoz</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• TNF (Tümör Nekroz Faktör)</li></ul>                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• CSF (Koloni uyarıcı faktörler), NGF (Nöron büyüme faktörü), IGF (İnsülin benzeri büyüme faktörü)</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• DNA hasarı nedeniyle p53 (Tümör süpresör gen)'ün aktive olması</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• IL-2 gibi maddelerin ortamda azalması</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Viral-bakteriyel enfeksiyonlar</li></ul>                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Glukokortikoidler</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Onkojenler</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Dış etmenler (Toksinler, iskemi, radyasyon, çeşitli antijenler, ilaçlar)</li></ul>                         |  |

Canlılarda apoptozu baskılayan ve indükleyen çok sayıda gen vardır. Bunlar Tablo 11’de gösterilmiştir [87].

**Tablo 11.** Apoptozu baskılayan ve indükleyen genler

| Apoptozu Baskılayan Genler                                       | Apoptozu İndükleyen Genler                             |
|--|--|
| Bcl-2 grubundan: BHRL-1, bcl-xl, bcl-w, bfl-1, brag-1, mcl-1, A1 | Bcl-2 grubundan: Bad, Bax, Bak, Bcl-xS, bid, bik, Hrk1 |
| c-abl geni   | c-myc  |
| Ras onkogeni   | p53, p21   |
| Çözünebilir fas  | Fas (CD95/APO1)  |
| p35  | FADD/MORT, RIP, FAST                                   |
| A20  | ICE (İnterlökin dönüştürücü enzim benzeri proteinler)  |
|  | LOH (MTS1/CDK41)                                       |

Apoptozis; intrinsek (Mitokondriyal) ve ekstrinsek (Ölüm reseptör yolu) olarak adlandırılan iki farklı yolak ile gerçekleşebilmektedir [88].

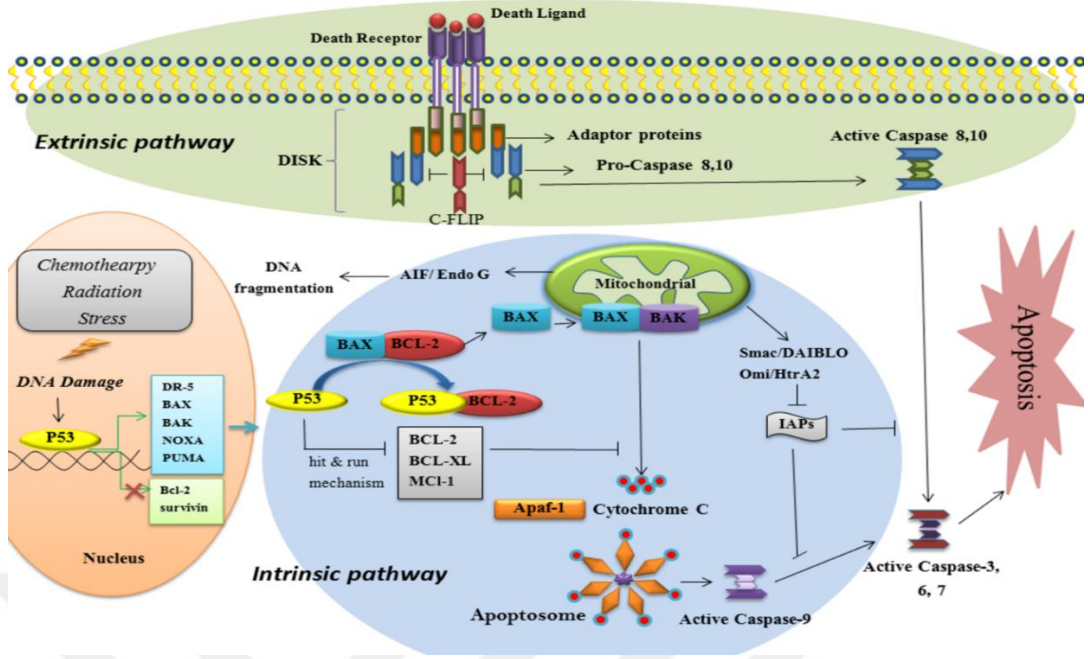
#### 2.4.3.1. İntrensek (Mitokondriyal) yolak

DNA hasarı, çeşitli ilaçlar, büyüme faktör ve bazı hormon yoklukları, iyonize radyasyon, serbest radikaller, oksidanlar gibi mitokondriyal yoldan apoptozu indükleyen tetikleyiciler mitokondriyal dış membranının geçirgenliğini artırır ve intermembranöz aralıktan sitoplazmaya sitokrom-c, Sma c / ENDO G (Endonukleaz-

G), Ca<sup>++</sup> ve AIF (Apoptoz indükleyici faktör) gibi pro-apoptotik moleküllerin geçişi artar [89]. SMAC, inhibitör apoptotik faktörü inhibe ederek apoptozun gerçekleşmesine zemin hazırlar. IAF, kaspaz-3 ve kaspaz-8'in aktivasyonunu engelleyerek apoptozu inhibe etmeye çalışır. AIF çekirdeği, ENDO-G 'de DNA'yı parçalara ayırır. Ek olarak sitokrom-c, apoptotik proteaz aktive eden faktör (Apaf-1) adında bir proteine bağlanır ve apoptozom denilen bir kompleks oluşturulur. Apoptozomun oluşması ile birlikte kaspaz kaskadı başlatılmış olur. Apoptozom normalde inaktif halde bulunan kaspaz-9'a bağlanır ve onu keserek aktive eder. Aktifleşen kaspaz-9 ise inaktif prokaspaz-3'ü aktif kaspaz-3 çevirir. Aktifleşen kaspaz-3 ise inaktif kaspaz aktive edici DNaz (ICAD)'ı inaktifleştirir kaspaz aktive edici DNaz (CAD)'ı serbestleştirir. Serbestleştirilen CAD, çekirdekte kromatinin yoğunlaşmasına ve DNA'nın nükleozomal alt birimler halinde parçalanmasına neden olur ve böylelikle apoptoz ve hücrenin fagositozu sağlanmış olur [90]–[92] (Şekil-4).

#### 2.4.3.2. Ekstrinsik yolak (ölüm reseptörleri yolu)

Ölüm reseptörlerinden olan Fas (APO-1, CD95) ve TNFR-1 (Tümör nekroz faktör reseptörü-1) bu yolda görev almaktadır. Fas ve TNFR-1'in ligandları ile birleşmesi sonucu apoptoz indüklenir. FasL, TNF ailesinin üyelerinden birisidir. FasL sitotoksik T lenfositlerinde ve natural killer (NK) hücrelerinde bulunur [93]. Ligandlarıyla bağlanan Fas ve TNFR-1'ler ölüm uyarısını almış olurlar ve bundan sonra bir seri protein interaksiyonlarından geçerler. İlk önce bunlar ölüm efektör domain (DED: “death effector domain”) bölgeleri adı verilen TRADD (“TNFR-1 associated death domain”) ve FADD (“Fas associated death domain”) ile interaksiyona girerler. Böylelikle DISC (Death inducing signalling complex= Ölüm indükleyici sinyal kompleksi) oluşur [88]. Bu ortaya çıkan kompleks ise kaspaz-10 ya da kaspaz-8'in doğrudan aktivasyonlarına öncülük eder [94]. Kaspaz-8 iki ana görev üstlenmektedir. Bunlardan birincisi doğrudan kaspaz yolunu aktive etmektedir. Diğer görevi ise ekstrinsik ve intrinsik yolları birbirine bağlayan, mitokondriyal geçirgenliği değiştiren Bid'in aktif formu olan tBid'e dönüşümünü sağlamaktır. Aktif kaspaz-8 (Ya da kaspaz-10) başta kaspaz-3 olmak üzere diğer kaspazları da stimüle ederek apoptotik döngüyü başlatır ve hücrenin fagositozuna neden olurlar [88], [95] (Şekil-4).



**Şekil 4.** Schematic Diagram of the Intrinsic, Extrinsic Pathways of Apoptosis (Goldar2015MolecularMO) [96]

#### 2.4.4. Kaspazlar

Nomalde aktif olmayan proenzimler halinde sitoplazmada bulunan, merkezinde sistein yer aldığı için sistein proteazlar olarak adlandırılan, proteolitik parçalanmadan sonra aktif hale geçen ve hedefindeki proteinleri aspartat bölgesinden kesen kaspazlar apoptozda anahtar role sahiptir [19].

Memelilerde şu ana kadar 14 adet kaspaz saptanmış olup bunların 11 adeti insanlarda bulunan kaspazlardır ve bunların da 7 tanesi apoptozda görev almaktadır. Kaspazlar temel olarak 2 sınıfa ayrılmaktadır. Bunlardan birincisi apoptozda rol oynayan kaspazlar, diğeri ise inflamasyonda rol oynayan kaspazdır. Apoptozda rol oynayan kaspazlarda kendi içinde 2 ana gruba ayrılmaktadır. Bunlar ise başlatıcı ve efektör kaspazlardır [97]. Bu sınıflama Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Kaspazların sınıflandırılması

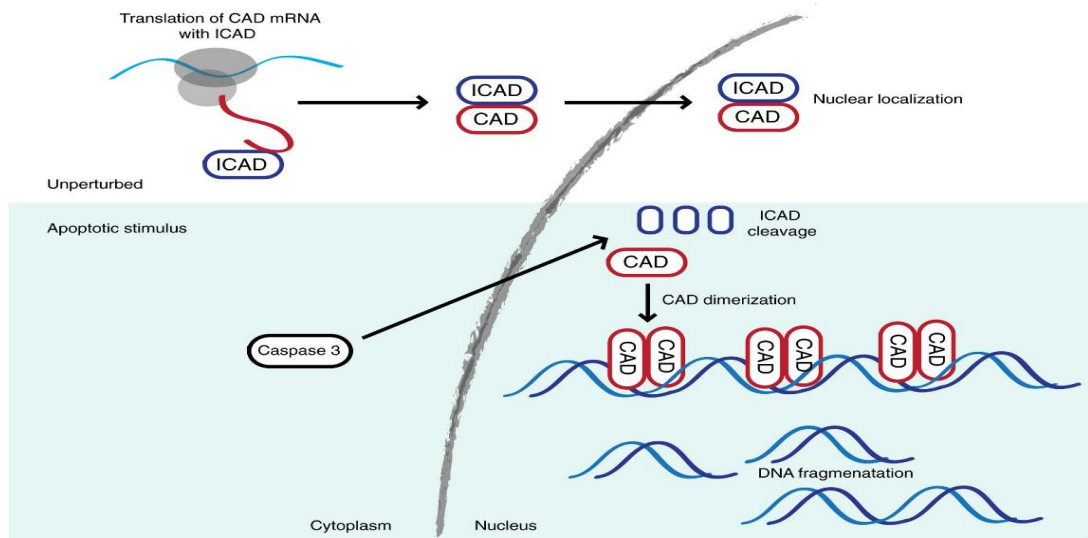
| Apoptozda Rol Oynayan Kaspazlar  | İnflamasyonda Rol Oynayan Kaspazlar   |
|--|---|
| Başlatıcı Kaspazlar:<br>• Kaspaz-II                      • Kaspaz-IX<br>• Kaspaz-VIII                 • Kaspaz-X | • Kaspaz-I<br>• Kaspaz-IV<br>• Kaspaz-V<br>• Kaspaz-XI<br>• Kaspaz-XII<br>• Kaspaz-XIII<br>• Kaspaz-XIV |
| Efektör Kaspazlar:<br>• Kaspaz-III                    • Kaspaz-VII<br>• Kaspaz-VI                                |   |

#### 2.4.4.1.Kaspaz-3

Kaspazlar; NH2 terminal subunit, büyük subunit ve küçük bir subunit olmak üzere 3 subunit içeren prokaspazlar (30-50 kD) olarak sentezlenir. Enzimin aktif merkezini büyük ve küçük alt birimlerin etkileşime girmesiyle oluşur [98].

Kaspaz-3 enzimi sistein aspartik asit proteaz ailesi üyelerinden efektör kaspazlardan bir tanesidir. 32 kDa ağırlığında inaktif zimojen bir enzim olan kaspaz-3, apoptotik sinyal geldiği zaman kesilerek 12 kDa ve 17 kDa ağırlığında iki alt ünitelerine ayrılır. Bu iki alt ünite kendi arasında tetrametrik bir yapı oluşturarak kaspaz-3 enzimini aktif hale geçirir [99].

Kaspaz-3 apoptotik hücrelerde hem kaspaz-8 aracılığıyla ekstrinsik yolakta hem de kaspaz-9 aracılığıyla intrinsik yolakta aktive edilir. Kaspaz-3 apoptoz mekanizmasındaki kromatin yoğunlaşması ve oligonükleozomal DNA fragmentasyonundan sorumludur. Aktifleşen kaspaz-3 ICAD'ı inaktifleştirip CAD'ı aktive ederek kromatinin yoğunlaşması ve DNA'nın nükleozomal alt birimler halinde parçalanması gibi bir dizi irreversible olayı tetiklemektedir (Şekil 5). Apoptozda izlenen CAD'ın nükleaz etkinliğinin oluşabilmesi için dimerizasyona uğraması gerekmektedir. Fakat ICAD tarafından CAD'ın dimerizasyonu engellenmektedir. Kaspaz-3, iki aspartik asit kalıntısını parçalayarak ICAD'i etkisiz hale getirir, CAD ile etkileşiminin stabilizasyonunu bozarak CAD dimerizasyonuna sağlar ve DNA fragmentasyonuna neden olur [20].



Şekil 5. CAD'nin düzenlenmesi ve apoptotik aktivasyonu [20]

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Çalışma Grubu**

Bu çalışmaya uykuda solunum bozuklukları ile ilgili semptomları olan ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği Uykuda Solunum Bozuklukları Laboratuvarına 6 ay içinde (Ekim 2022- Mart 2023) başvuran ardışık 141 hasta dahil oldu. Standart olarak uygulanan tüm gece yapılan polisomnografi sabahı alınan rutin kan örnekleri kaspaz-3 ölçümleri için saklandı. Polisomnografi sonucuna göre OUA tespit edilip CPAP tedavisi uygulanmasına karar verilen olgular 3 aylık CPAP tedavisi sonrası kontrole çağrıldı. Kontrole gelen hastaların CPAP tedavisine uyumları değerlendirildi ve rutin kan kontrolleri yanında tedavi sonrası kaspaz-3 değişimleri değerlendirmek için yeniden kan örnekleri alındı. Tüm hastalardan çalışma ile ilgili bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmamız Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklendi (Proje No:2023.04.03.1371) ve Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Komitesinden etik onay alındı (Tarih:17.10.2022 ve karar no:2022/161).

#### **3.2. Uyku Çalışması**

PSG endikasyonu konmuş tüm hastalara uyku laboratuvarında tüm gece yapılan PSG (Philips Respironics Model: Alice-6 PSG, Germany) uygulandı. Uyku laboratuvarına gelecekleri gün içinde uyumamaları, kafeinli içecek ve yiyecekleri almamaları ve alkol kullanmamaları belirtildi. Gece saat 22.00'de uyku laboratuvarına gelen hastalar hazırlanarak saat 23.00'de kayıta başlandı. Kayıt sabah hastaların uyandığı saatte sonlandırıldı. PSG ile EEG, EOG, çene ve bilateral tibiyal EMG ve EKG kaydedildi. Hava akımı nazal termistörü, oksijen saturasyonu parmak oksimetresi, solunum eforu ise torakoabdominal 'piezoelektrik' kemerlerle ölçüldü. En az 4 saatlik uyku süresi olan hastaların kayıtları manuel olarak skorlandı. Uyku evreleri 30 saniyelik epoklarla Rechtschaffen ve Kales kriterlerine göre değerlendirildi [100]. Uyku laboratuvarında tüm gece yapılan full PSG kayıtları Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2014 kriterlerine göre manuel olarak

skorlandı [101].

Apne: 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, obstrüktif apne; solunum çabasının apne ile eş zamanlı olarak devam etmesi ya da artması hipopne ise 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30'dan fazla azalma ve buna %3 desatürasyon veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlandı.

Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflandırması-Üçüncü Baskı'ya göre aşağıdaki A+B kriterlerinin ya da sadece C kriterinin olması ile OUA tanısı kondu ve CPAP tedavisi verildi [1].

**A.** Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması:

- Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
- Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
- Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması
- Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus (DM), duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması

**B.** PSG Apne-hipopne indeksi (AHI)  $\geq 5$ /saat olması

**C.** PSG'de AHI  $\geq 15$ /saat olması.

OUA şiddeti: AHI; 5-15 ise hafif, 16-30 ise orta,  $\geq 30$  ise ağır olarak değerlendirildi.

Uyku laboratuvarına yatan hastalara rutin olarak sigara kullanımı öyküleri sorgulandı. Boy, kilo ölçümü ve Epworth uykululuk ölçeği kullanılarak gündüz aşırı uyku hali değerlendirildi. Ek hastalıklar (Diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, nöropsikiyatrik hastalıklar, solunum sistemi hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve maligniteler) sorgulandı. Hastalardan rutin olarak alınan kan örneklerinde hemogram, ferritin, TSH (Tiroid Stimulan Hormon) bakıldı.

PSG ile uyku apnesi tanısı konan ve AHI'si  $>30$  olan ağır OUA olan hastalara PAP tedavisi rutin olarak verildi. AHI 5-30 arasında olup belirgin semptomu (Gündüz aşırı uyku hali) olan ve/veya kardiyovasküler risk faktörleri (diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı vs.) olan hastalara da PAP tedavisi başlandı.

### 3.3. Serum Kaspaz-3 Düzeyinin Ölçülmesi

Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 15 dakika santrifüj edilmiştir. Bunun sonucunda elde edilen serumlar eppendorf tüplere kısımlandırılarak ölçümlerin yapılacağı güne kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir.

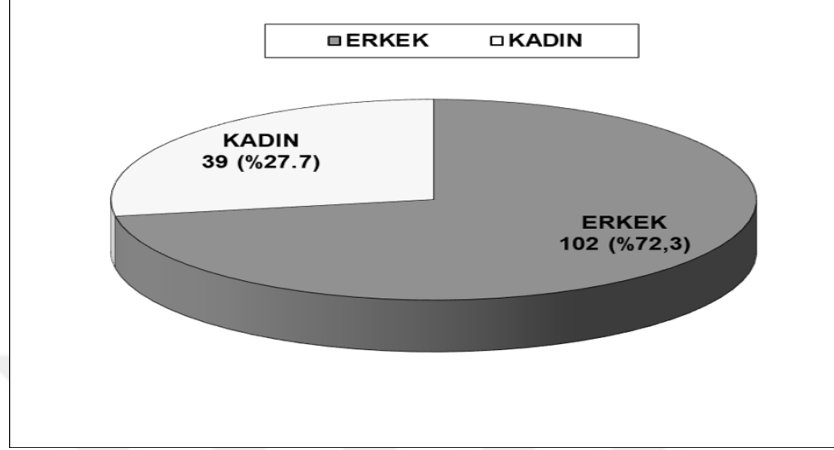
Ortaya çıkan serumlardaki kaspaz-3 düzeyleri ELİSA prensibine dayanan ticari bir kit (Elabscience Human Caspase-3 ELISA Kit Cat No: E-EL-H0017) ile ölçülmüştür. Bu ELISA kiti, Sandviç-ELISA prensibini kullanır. Bu kitte sağlanan mikro ELISA plakası, İnsan caspase-3'e özgü bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler, mikro ELISA plaka oyuklarına eklendi ve spesifik antikor ile birleştirildi. Daha sonra İnsan caspase-3 ve Avidin-horseradish peroksidaz (HRP) konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikoru, her bir mikro plaka kuyucuğuna art arda eklendi ve inkübe edildi. Serbest bileşenler yıkandı. Substrat solüsyonu her kuyucuğa eklendi. Yalnızca İnsan caspase-3, biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren oyuklar mavi renkte görüldü. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma solüsyonu eklenerek sonlandırıldı ve renk sarıya döndü. Optik yoğunluk (OD), 450 nm  $\pm$  2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. OD değeri, İnsan caspase-3 konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerin OD'sini standart eğriyle karşılaştırarak örneklerdeki insan kaspaz-3 konsantrasyonu ng/ml olarak belirlendi.

### 3.4. İstatistiksel Analiz

Polisomnografik sonuçlara göre OUA olan ve olmayan hastaların demografik, klinik özellikleri, hemogram ve kaspaz-3 düzeyleri SPSS 21 paket programı kullanılarak karşılaştırıldı. Polisomnografiye göre belirlenen grupların kategorik verilerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ikili grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi uygulandı. OUA şiddetine göre alt grupların sayısal verilerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İkili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Ayrıca kaspaz-3 ve klinik parametreler arasında korelasyon olup olmadığına Spearman's korelasyon analizi ile bakıldı. OUA nedeniyle CPAP tedavisi uygulanan olgularda tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları Wilcoxon testiyle yapıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılık sınırı kabul edildi.

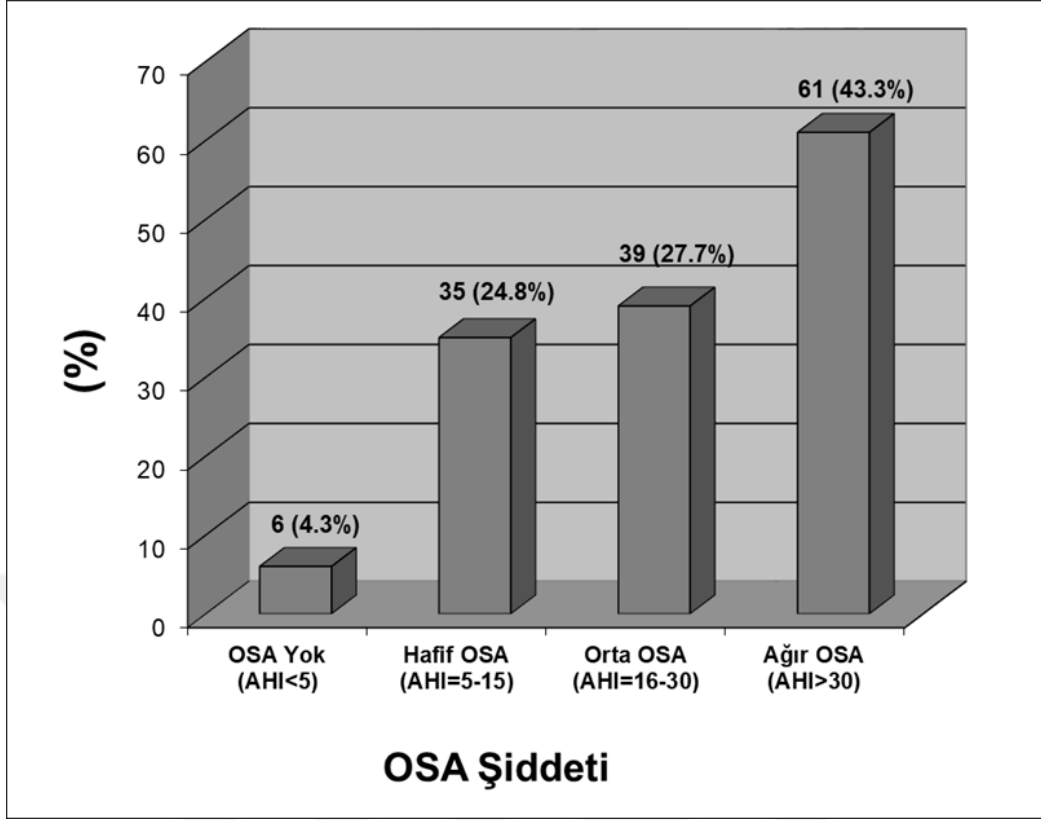
#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 39'u kadın (%27,7) 102'si erkek (%72,3) toplam 141 olgu dahil oldu (Şekil 6). Olguların yaş ortalaması  $49\pm 12$  (min-17, max-77) idi.



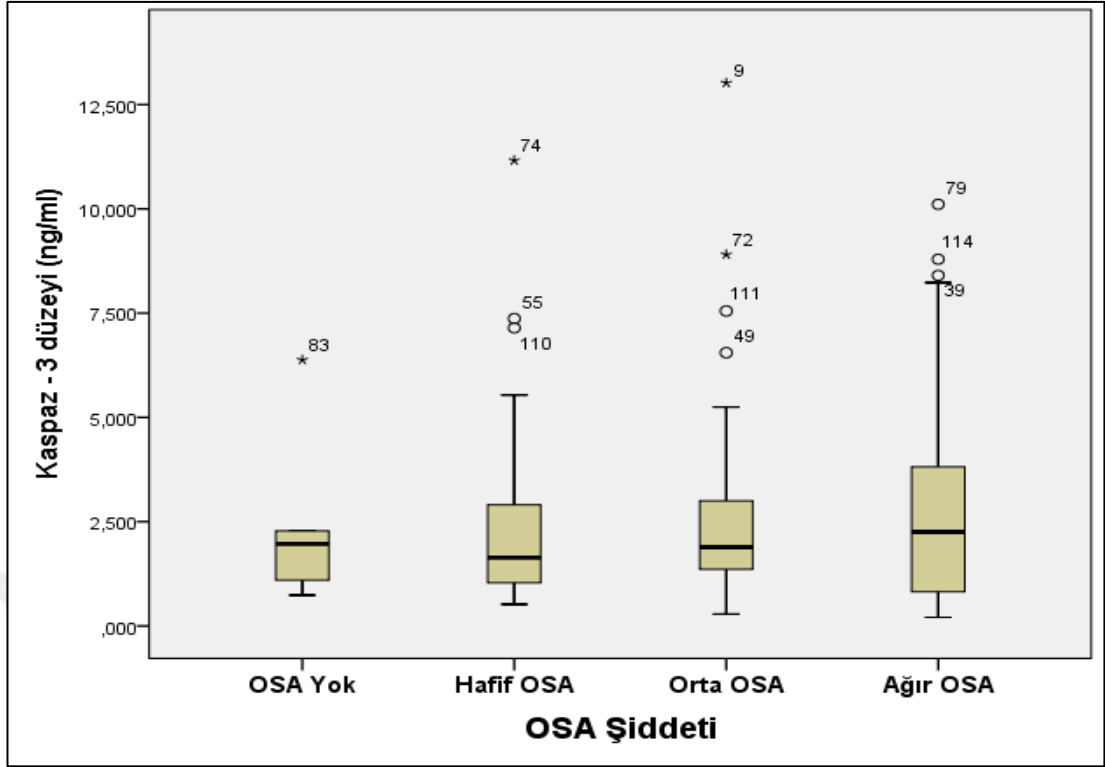
**Şekil 6.** Çalışmaya dahil olan olguların cinsiyet dağılımı

PSG sonuçlarına göre olguların %95,7'sinde (135/141) OUA tespit edildi. Hafif OUA 35 (%24,8), orta OUA 39 (%27,7) ağır OUA 61 (%43,3) olgu idi (Şekil 7).



**Şekil 7.** Çalışmaya dahil olan olgularda PSG sonuçlarına göre OUA varlığı ve şiddeti

OUA varlığı ve şiddetine göre bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 1’de özetlenmiştir. OUA şiddeti arttıkça medyan yaşın anlamlı olarak arttığı görüldü. Ağır OUA olgularında sigara kullanım miktarı yüksekti. VKİ ve Epworth uykululuk değerinin OUA varlığı ve şiddeti ile anlamlı olarak arttığı tespit edildi. OUA varlığı ve şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında PSG’de uyku etkinliği yönünden anlamlı fark bulunmadı. Maksimum oksijen desatürasyon süresi, uyku sırasında %90’ın altındaki oksijen satürasyonu miktarı ve oksijen desatürasyon indeksi OUA şiddeti arttıkça anlamlı olarak artmakta idi. OUA varlığı ve şiddetine göre ayrılmış gruplar arasında hemogram parametreleri, TSH, ferritin ve kaspaz-3 enzimi düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Şekil 8 ve Tablo 13).



**Şekil 8.** PSG sonuçlarına göre OUA varlığı ve şiddetine göre kaspaz-3 düzeylerinin karşılaştırılmasının boksör torbası grafiği ile gösterimi (Kruskal Wallis testi,  $p=0,983$ )

**Tablo 13.** OUA varlığı ve şiddetine göre yaş, VKİ, hemogram, polisomnografik bulgular ve kaspaz-3 düzeyinin karşılaştırılması

|  | Medyan (min-max)            |                                 |                                 |                                | p                |
|--|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------|
|  | OUA Yok<br>(AHİ < 5)<br>N=6 | Hafif OUA<br>(AHİ=5-15)<br>N=35 | Orta OUA<br>(AHİ=16-30)<br>N=39 | Ağır OUA<br>(AHİ > 30)<br>N=61 |                  |
| <b>Yaş (yıl)</b>                                 | 30 (17-58)                  | 47 (28-65)                      | 53 (23-77)                      | 49 (27-67)                     | <b>0.014</b>     |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>                    | 24.7 (18.5-30.1)            | 29.4 (22.0-41.1)                | 30.1 (24.2-54.3)                | 35.1 (25.1-48.4)               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sigara (p-yıl)</b>                            | 0 (0-15)                    | 5 (0-45)                        | 0 (0-35)                        | 11 (0-90)                      | <b>0.007</b>     |
| <b>Epworth uykululuk skalası skoru</b>           | 5 (2-10)                    | 6 (0-16)                        | 9 (0-23)                        | 12 (0-24)                      | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Polisomnografik Özellikler</b>                |                             |                                 |                                 |                                |                  |
| <b>Uyku etkinliği (%)</b>                        | 78.8 (62.2-88.1)            | 84.7 (56.2-99.3)                | 83.0 (57.4-98.6)                | 85.3 (56.4-98.9)               | 0.350            |
| <b>Max desatürasyon süresi (sn)</b>              | 41 (20 -51)                 | 57 (39 -104)                    | 67 (43-118)                     | 66 (40 -114)                   | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Uykuda desatürasyon (&lt;%90 %)</b>           | 0.0 (0.0-2.6)               | 1.0 (0.0-35.0)                  | 2.9 (0.0-76.8)                  | 21.9 (0.2-79.6)                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Desatürasyon indeksi</b>                      | 1.1 (0.2-4.5)               | 8.8 (1.8-16.5)                  | 19.8 (12.0-31.2)                | 53.8 (4.7-111.4)               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Hemogram</b>                                  |                             |                                 |                                 |                                |                  |
| <b>Hematokrit (%)</b>                            | 46.1 (38.9-49.8)            | 41.7 (35.0-50.0)                | 42.6 (30.1-48.0)                | 42.1 (30.5-52.2)               | 0.166            |
| <b>Hemoglobin (g/dl)</b>                         | 15.28 (12.83-17.45)         | 14.08 (11.43-17.75)             | 14.35 (9.57-16.67)              | 14.38 (10.13-17.90)            | 0.297            |
| <b>Lökosit (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>   | 7.82 (6.22-18.66)           | 7.25 (3.13-12.26)               | 6.76 (4.08-13.74)               | 7.65 (4.57-14.99)              | 0.074            |
| <b>Nötrofil (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>  | 3.80 (3.12-14.20)           | 3.89 (1.59-7.42)                | 3.59 (1.93-7.82)                | 4.30 (1.93-8.50)               | 0.069            |
| <b>Lenfosit (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b>  | 2.68 (2.24-3.68)            | 2.61 (1.09-4.18)                | 2.50 (1.13-5.02)                | 2.40 (1.40-5.07)               | 0.557            |
| <b>Eozinofil (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b> | 0.20 (0.13-0.64)            | 0.22 (0.06-0.63)                | 0.19 (0.05-0.90)                | 0.24 (0.05-0.59)               | 0.265            |
| <b>Trombosit (10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)</b> | 222 (179-279)               | 226 (10-473)                    | 229 (124-473)                   | 238 (91-390)                   | 0.957            |
| <b>TSH (ulU/mL)</b>                              | 1.70 (1.25-2.79)            | 1.88 (0.01-8.66)                | 2.40 (0.28-7.85)                | 1.64 (0.31-46.97)              | 0.749            |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>                          | 54.13 (14.30-132.80)        | 71.16 (6.80-240.10)             | 94.51 (5.06-393.80)             | 93.26 (5.15-320.80)            | 0.284            |
| <b>Kaspaz-3 (ng/ml)</b>                          | 1.966 (0.735-6.379)         | 1.637 (0.517-11.164)            | 1.887 (0.283-13.021)            | 2.253 (0.208-10.109)           | 0.983            |

VKİ: Vücut kitle indeksi; AHİ: Apne hipopne indeksi TSH: Tiroid stimulan hormon

OUA varlığı ve şiddetine göre bazı klinik özelliklerin karşılaştırılması Tablo 14'te özetlenmiştir. OUA şiddeti arttıkça erkek cinsiyet, gündüz aşırı uyku, sigara kullanım oranı ve ek hastalıkların bulunma oranları artmaktaydı. Ancak ki-kare testinde beklenen değer sorunu nedeniyle aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

**Tablo 14.** OUA varlığı ve şiddetine göre cinsiyet, sigara, gündüz aşırı uyku ve ek hastalıkların karşılaştırılması

|   | N        | OUA Yok<br>AHİ <5 | Hafif OUA<br>AHİ=5-15 | Orta OUA<br>AHİ=16-30 | Ağır OUA<br>AHİ> 30 | P                |
|---|----------|-------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|------------------|
| <b>Cins (Erkek/Kadın)</b>               | 102/39   | 4/2               | 19/16                 | 27/12                 | 52/9                | <b>0.011</b>     |
| <b>Sigara</b>                           |          |                   |                       |                       |                     |                  |
| <i>İçmemiş / İçiyor / bırakmış</i>      | 64/57/20 | 4/1/1             | 16/15/4               | 24/12/3               | 20/29/12            | 0.117            |
| <b>Gündüz aşırı uyku n (%)</b>          | 74/141   | 1 (%1.4)          | 11 (%14.9)            | 18 (%24.3)            | 44 (%59.5)          | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ek Hastalık</b>                      |          |                   |                       |                       |                     |                  |
| <b>Diyabet n (%)</b>                    | 33/141   | 0 (%0.0)          | 8 (%24.2)             | 7 (%21.2)             | 18 (%54.5)          | 0.289            |
| <b>Hipertansiyon n (%)</b>              | 66/141   | 1 (%1.5)          | 12 (%18.2)            | 20 (%30.3)            | 33 (%50.0)          | 0.111            |
| <b>Kardiyovasküler hastalık n (%)</b>   | 26/141   | 0 (%0.0)          | 3 (%11.5)             | 8 (%30.8)             | 15 (%57.7)          | 0.153            |
| <b>Kronik böbrek yetmezliği n (%)</b>   | 9/141    | 0 (%0.0)          | 0 (%0.0)              | 3 (%33.3)             | 6 (%66.7)           | 0.248            |
| <b>Nöropsikiyatrik bozukluklar n(%)</b> | 37/141   | 2 (%5.4)          | 11 (%29.7)            | 10 (%27.0)            | 14 (%37.8)          | 0.803            |
| <b>Astım/KOAH n (%)</b>                 | 32/141   | 2 (%6.3)          | 8 (%25.0)             | 12 (%37.5)            | 10 (%31.3)          | 0.359            |
| <b>Otoimmün hastalık n (%)</b>          | 7/141    | 0 (%0.0)          | 2 (%28.6)             | 4 (%57.1)             | 1 (%14.3)           | 0.251            |
| <b>Malignite n (%)</b>                  | 3/141    | 0 (%0.0)          | 1 (%33.3)             | 0 (%0.0)              | 2 (%66.7)           | 0.693            |

OUA: Obstrüktif uyku apne; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Olgular AHİ 15'in altı ve üstü olarak gruplandırıldığında AHİ≥15 olan grupta, gündüz aşırı uyku, ek hastalıklardan hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık ve kronik böbrek yetmezliği görülme oranları istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Yine AHİ≥15 olan grupta AHİ<15 olanlara göre erkekler kadınlardan anlamlı olarak daha fazla görüldü. AHİ 15'in altı ve üstü olan grupların sigara içme oranları benzer bulundu (Tablo 15).

**Tablo 15.** AHİ 15 altı ve üstü olanlarda cinsiyet, sigara, gündüz aşırı uykululuk ve ek hastalıkların karşılaştırılması

|  | N        | AHİ < 15   | AHİ ≥15    | p                |
|--|----------|------------|------------|------------------|
|  |          | N=41       | N=100      |                  |
| <b>Cins n (Erkek/Kadın)</b>              | 102/39   | 23/18      | 79/21      | <b>0.006</b>     |
| <b>Sigara</b>                            |          |            |            |                  |
| İçmemiş / İçiyor / bırakmış              | 64/57/20 | 20/16/5    | 44/41/15   | 0.845            |
| <b>Gündüz aşırı uykululuk n (%)</b>      | 74/141   | 12 (%16.2) | 62 (%83.8) | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ek Hastalık</b>                       |          |            |            |                  |
| <b>Diyabet n (%)</b>                     | 33/141   | 8 (%24.2)  | 25 (%75.8) | 0.485            |
| <b>Hipertansiyon n (%)</b>               | 66/141   | 13 (%19.7) | 53 (%80.3) | <b>0.021</b>     |
| <b>Kardiyovasküler hastalık n (%)</b>    | 26/141   | 3 (%11.5)  | 23 (%88.5) | <b>0.029</b>     |
| <b>Kronik böbrek yetmezliği n (%)</b>    | 9/141    | 0 (%0.0)   | 9 (%100.0) | <b>0.047</b>     |
| <b>Nöropsikiyatrik bozukluklar n (%)</b> | 37/141   | 13 (%35.1) | 24 (%64.9) | 0.345            |
| <b>Astım/KOAH n (%)</b>                  | 32/141   | 10 (%31.3) | 22 (%68.8) | 0.758            |
| <b>Otoimmün hastalık n (%)</b>           | 7/141    | 2 (%28.6)  | 5 (%71.4)  | 0.976            |
| <b>Malignite n (%)</b>                   | 3/141    | 1 (%33.3)  | 2 (%66.7)  | 0.870            |

OUA: Obstrüktif uyku apne; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Çalışma grubunda erkek ve kadınlarda medyan kaspaz-3 enzim düzeyleri benzerdi. Sigara kullanım durumuna göre kaspaz-3 düzeylerinde anlamlı fark yoktu. Çalışma grubunda diyabet, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği, nöropsikiyatrik hastalık, astım/KOAH gibi solunum sistemi hastalığı, otoimmün hastalık ve malignite varlığı kaspaz-3 düzeylerini anlamlı olarak değiştirmiyordu. Gündüz aşırı uykululuk hali olanlarda kaspaz-3 düzeyi anlamlı olarak yüksek, kardiyovasküler hastalığı olanlarda ise kaspaz-3 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu. (Tablo 16).

Çalışma popülasyonunda OUA varlığı ve şiddetine göre oluşturulan grupların ve ayrıca AHİ değerlerine göre oluşturulan çeşitli grupların medyan kaspaz-3 değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 17).

Çalışma grubunda OUA nedeniyle CPAP tedavisi başlanan ve 3 ay sonra kontrole gelen 31 olgunun CPAP tedavisi sonrası hemogram, TSH, ferritin ve kaspaz-3 değerleri tedavi öncesiyle karşılaştırıldı. CPAP tedavisi öncesi ve sonrası bakılan medyan hemogram parametreleri ve ferritin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. CPAP tedavi sonrası öncesine göre TSH değeri anlamlı olarak azaldı. OUA'da 3 aylık CPAP tedavisi sonrası kaspaz-3 enzim düzeyinin ise tedavi öncesine göre anlamlı olarak değişmediği tespit edildi (p=0,542, Tablo 18).

**Tablo 16.** Bazı klinik özelliklere göre kaspaz-3 düzeyinin karşılaştırılması

|                                    | N   | Kaspaz-3<br>medyan (min-max) | p            |
|------------------------------------|-----|------------------------------|--------------|
| <b>Cins</b>                        |     |                              |              |
| Erkek                              | 102 | 2.041 (0.208-13.021)         | 0.773        |
| Kadın                              | 39  | 1.887 (0.283-8.905)          |              |
| <b>Sigara</b>                      |     |                              |              |
| İçmemiş                            | 64  | 1.930 (0.208-13.021)         | 0.336        |
| İçiyor                             | 57  | 2.275 (0.233-11.164)         |              |
| Bırakmış                           | 20  | 1.444 (0.476-8.791)          |              |
| <b>Gündüz aşırı uykululuk</b>      |     |                              |              |
| Yok                                | 67  | 1.557(0.302-7.551)           | <b>0.046</b> |
| Var                                | 74  | 2.459(0.208-13.021)          |              |
| <b>Diyabet</b>                     |     |                              |              |
| Yok                                | 108 | 1.922 (0.208-13.021)         | 0.654        |
| Var                                | 33  | 2.424 (0.283-11.164)         |              |
| <b>Hipertansiyon</b>               |     |                              |              |
| Yok                                | 75  | 2.015 (0.233-13.021)         | 0.413        |
| Var                                | 66  | 1.930 (0.208-11.164)         |              |
| <b>Kardiyovasküler hastalık</b>    |     |                              |              |
| Yok                                | 115 | 2.123 (0.233-13.021)         | <b>0.041</b> |
| Var                                | 26  | 1.210 (0.208-11.164)         |              |
| <b>Kronik böbrek yetmezliği</b>    |     |                              |              |
| Yok                                | 132 | 1.922 (0.208-13.021)         | 0.248        |
| Var                                | 9   | 2.949 (0.302-10.109)         |              |
| <b>Nöropsikiyatrik bozukluklar</b> |     |                              |              |
| Yok                                | 104 | 2.158 (0.208-13.021)         | 0.431        |
| Var                                | 37  | 1.671 (0.448-6.379)          |              |
| <b>Astım/KOAH</b>                  |     |                              |              |
| Yok                                | 109 | 1.930 (0.208-13.021)         | 0.480        |
| Var                                | 32  | 2.237 (0.283-8.791)          |              |
| <b>Otoimmün hastalık</b>           |     |                              |              |
| Yok                                | 134 | 1.951 (0.233-13.021)         | 0.909        |
| Var                                | 7   | 2.285 (0.208-5.146)          |              |
| <b>Malignite</b>                   |     |                              |              |
| Yok                                | 138 | 1.994 (0.208-13.021)         | 0.573        |
| Var                                | 3   | 0.783 (0.684-5.250)          |              |

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

CPAP tedavisine uyum kriterleri ile kontrol kaspaz-3 değerleri arasındaki korelasyona bakıldığında; kaspaz-3 ile CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi ve gecede 1 saatten fazla CPAP cihazı kullanım yüzdesi arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $r=-0.397$ ,  $p=0.030$ ) (Şekil 9). Gecede 1 saatten fazla CPAP tedavisi kullanım yüzdesi arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı bulundu ( $r=-0.411$ ,  $p=0.024$ ) (Şekil 10).

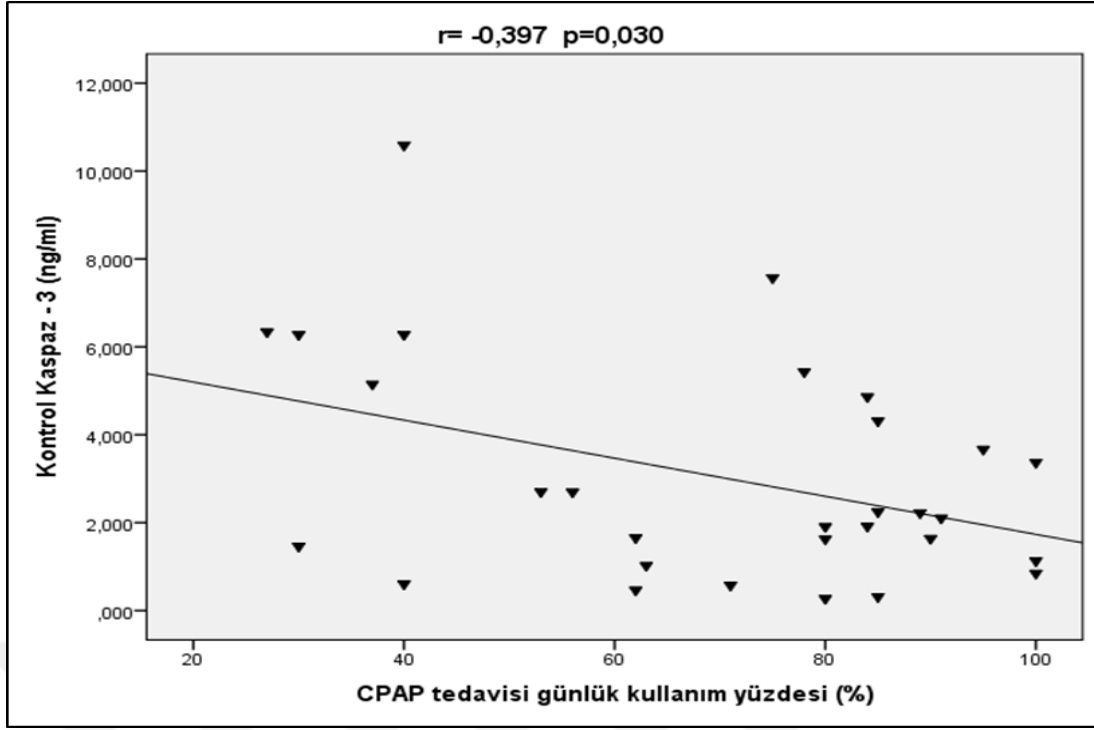
**Tablo 17.** OUA varlığı, şiddeti ve AHİ düzeylerine göre kaspaz-3 düzeyinin karşılaştırılması

|                    | N   | Kaspaz-3<br>medyan (min-max) | P     |
|--------------------|-----|------------------------------|-------|
| <b>OUA</b>         |     |                              |       |
| Yok (AHİ<5)        | 6   | 1.966(0.735-6.379)           | 0.906 |
| Var (AHİ ≥5)       | 135 | 1.972(0.208-13.021)          |       |
| <b>OUA şiddeti</b> |     |                              |       |
| Yok (AHİ<5)        | 6   | 1.966(0.735-6.379)           | 0.983 |
| Hafif (AHİ=5-15)   | 35  | 1.637(0.517-11.164)          |       |
| Orta (AHİ=16-30)   | 39  | 1.887(0.283-13.021)          |       |
| Ağır (AHİ>30)      | 61  | 2.253(0.208-10.109)          |       |
| <b>AHİ düzeyi</b>  |     |                              |       |
| AHİ<15             | 41  | 1.671(0.517-11.164)          | 0.718 |
| AHİ ≥15            | 100 | 2.095(0.208-13.021)          |       |
| <b>AHİ düzeyi</b>  |     |                              |       |
| AHİ<30             | 80  | 1.789(0.283-13.021)          | 0.719 |
| AHİ ≥30            | 61  | 2.253(0.208-10.109)          |       |

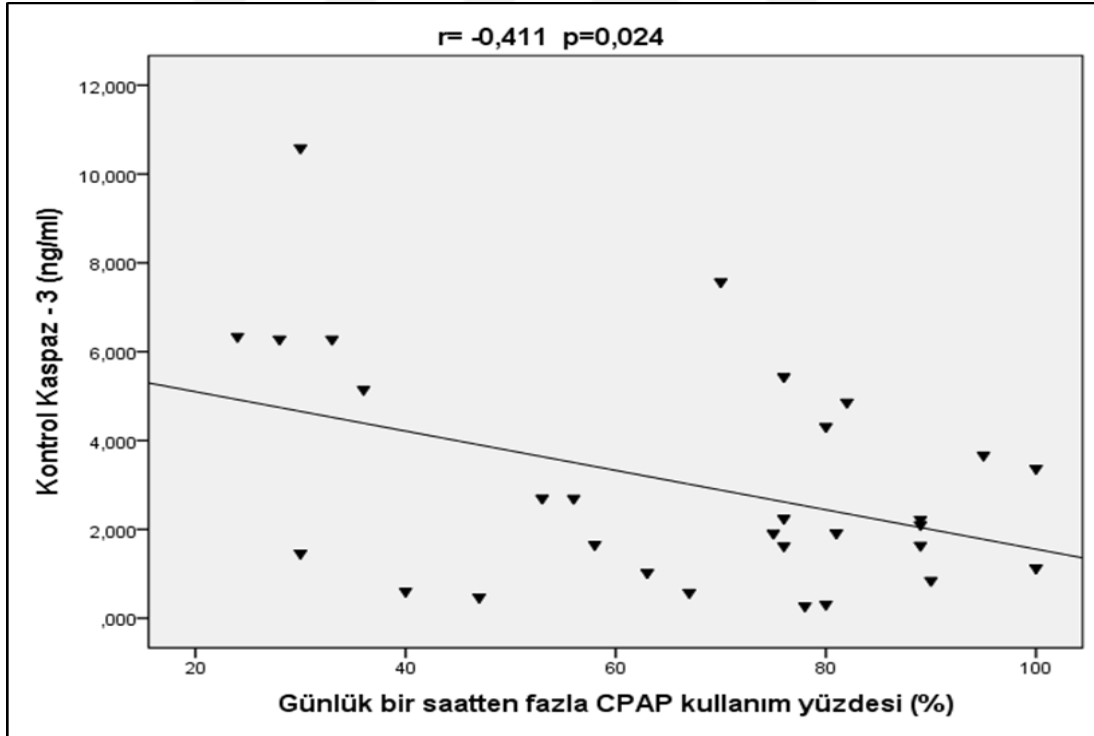
OUA: Obstrüktif uyku apne; AHİ: Apne-hipopne indeksi

**Tablo 18.** OUA'da CPAP tedavisi öncesi ve sonrası hemogram, TSH, ferritin ve kaspaz-3 değerlerinin karşılaştırılması

|   | Medyan (min-max)      |                        | P            |
|---|-----------------------|------------------------|--------------|
|   | Tedavi Öncesi<br>N=31 | Tedavi sonrası<br>N=31 |              |
| <b>Hemogram</b>                           |                       |                        |              |
| <b>Hematokrit (%)</b>                     | 42.40 (30.10-52.20)   | 41.40 (31.10-48.90)    | 0.787        |
| <b>Hemogloblin (g/dl)</b>                 | 14.35 (9.57-17.90)    | 13.88 (10.36-16.27)    | 0.446        |
| <b>Lökosit (<math>10^3/mm^3</math>)</b>   | 7.42 (3.13-18.66)     | 7.37 (5.11-12.09)      | 0.531        |
| <b>Nötrofil (<math>10^3/mm^3</math>)</b>  | 3.83 (1.59-14.20)     | 4.34 (2.32-9.73)       | 0.064        |
| <b>Lenfosit (<math>10^3/mm^3</math>)</b>  | 2.50 (1.09-5.07)      | 2.29 (1.41-4.31)       | 0.222        |
| <b>Eozinofil (<math>10^3/mm^3</math>)</b> | 0.22 (0.05-0.90)      | 0.18 (0.06-0.43)       | 0.523        |
| <b>Trombosit (<math>10^3/mm^3</math>)</b> | 229 (10-473)          | 253 (146-395)          | 0.133        |
| <b>TSH (ulU/mL)</b>                       | 1.89 (0.01-46.97)     | 1.55 (0.10-37.35)      | <b>0.027</b> |
| <b>Ferritin (ng/mL)</b>                   | 84.31 (5.06-393.80)   | 69.26 (10.38-327.60)   | 0.430        |
| <b>Kaspaz-3 (ng/ml)</b>                   | 1.972 (0.208-13.021)  | 2.103 (0.276-10.590)   | 0.542        |



Şekil 9. Kontrol kaspaz-3 düzeyi ile CPAP tedavisi günlük kullanım yüzdesi arasındaki korelasyon



Şekil 10. Kontrol kaspaz-3 düzeyi ile gece 1 saatten fazla CPAP kullanım yüzdesi arasındaki korelasyon

## 5. TARTIŞMA

Çalışmanın bulguları kaspaz-3 enzim düzeyleriyle OUA varlığı ve şiddeti arasında bir ilişki ortaya koyamamıştır. Buna karşın çalışma grubunda OUA şiddetinden bağımsız olarak Epworth uyku skalası skoruna göre gündüz aşırı uyku hali olanlarda kaspaz-3 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4). Yine çalışmamızda OUA nedeniyle CPAP tedavisi kullananlarda başlangıç düzeylerine göre 3 aylık tedavi sonrası kaspaz-3 düzeylerinde anlamlı bir değişim görülmedi. Ancak CPAP tedavi uyumunun göstergesi olarak CPAP tedavisi günlük kullanım ve gecede 1 saatten fazla kullanım yüzdesi arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeyinin anlamlı olarak azaldığı bulundu. Bu durum OUA'da CPAP tedavisinin, ancak tedavi uyumu iyi olanlarda kaspaz-3 düzeylerini azalttığına işaret etmektedir.

Çalışmamızın sonuçları her ne kadar kesin çıkarımlar yapmak için yeterli olmasa da OUA'da kaspaz-3 düzeyleri üzerinden apoptoz değerlendirmesiyle ilgili prospektif ilk klinik çalışma olması açısından değerlidir.

Shin ve ark. yaptığı bir çalışmada, yaşları 39-67 arasında değişen 82 OUA'lı erkek hasta ve OUA'sız olmayan 82 erkek kontrol grubunda apoptoz sırasında salınan hücresiz DNA konsantrasyonlarını inceleyerek OUA ile apoptoz arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Araştırmacılar, şiddetli OUA'lı hastaların, hafif-orta OUA'lı ve OUA'sız bireylere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek plazma DNA konsantrasyonlarına sahip olduğunu bulmuşlar. Araştırmacılar, OUA'nın artmış apoptoz ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlar [102]. Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan en önemli farkları koroner kalp hastalığı ve kanserin çalışmadan dışlama kriteri olarak kullanılması ve kontrol grubunu tamamen sağlıklı gönüllülerden oluşmasıdır.

Solh ve ark. yaptığı bir çalışmada ise, PSG ile tanı konmuş 14 OUA'sız olan hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalışılmış ve OUA tanısı konan hastalara 8 haftalık CPAP tedavisi verilmiştir. Bu çalışmada da sigara içmeyen, başka hastalıkları olmayan ve ilaç kullanmayan kişiler yer alıyordu. Kontrol grubu olarak ise yine hastanedeki bir sağlıklı yaşam kliniğinden, uykuda solunum bozukluğu olmayan, sigara içmeyen 10 sağlıklı gönüllü dahil edilmişti. Bu çalışmada OUA'lı hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında dolaşımdaki apoptotik endotel hücrelerinin yoğunluğunun arttığı bulunmuş ve CPAP tedavisi ile dolaşımdaki

apoptotik endotel hücrelerinde önemli bir düşüşe yol açtığı gösterilmiştir [103].

OUA'da özellikle kardiyovasküler komplikasyonların altında yatan temel patofizyolojik durum olarak intermittan hipoksi gösterilmektedir. Sıçanlarda yapılan bir hayvan deneyinde OUA'nın kritik bir özelliği olan uyku sırasında aralıklı hipoksinin neden olduğu Siklooksijenaz (COX)-2 up regülasyonu ve artan prostaglandin E2 (PGE2) doku seviyeleri gösterilmiştir. Bu durum hipokampüs ve korteks gibi duyarlı beyin bölgelerinde artan nöronal apoptoz ve nöro-davranışsal eksikliklerle ilişkilendirilmiştir [104].

Çalışmamızda, OUA hastalarında hastalığın şiddetine ve kontrol grubuna göre kaspaz-3 düzeylerinde farklılık gözlenmedi. Dolayısıyla OUA hastalarında kontrol grubuna göre artmış apoptotik süreçler önceki çalışmaların aksine gösterilemedi. Bizim çalışmamızdaki kontrol grubu sağlıklı gönüllüler değil bilakis OUA semptomları olan, klinik olarak OUA düşünülen ancak AHI <5 olan olgulardan oluşmaktaydı. Ayrıca bizim çalışmamızda apoptozu arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan bazı klinik durumlar (diyabet, kardiyovasküler hastalıklar vs.) çalışmadan dışlayıcı kriter olarak kullanılmamıştır. Dahası bu konuyla ilişkili çalışmalarda apoptozu potansiyel etkileme olasılığı nedeniyle ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanan ardışık tüm hastalar istisnasız çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm bu faktörler çalışmamızda OUA hastalarında hastalığın şiddeti ve kontrol grubuna göre kaspaz-3 düzeylerinin farklı bulunmamasının nedeni olabilir. Çalışmalar, çeşitli hücre tiplerinde ve dokularda apoptozun indüklenmesi için kaspaz-3 aktivasyonunun gerekli olduğunu göstermiştir. Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda kaspaz-3 aktivasyonunun, gözlenen nöronal apoptoziste rol oynadığı bulunmuştur [21], [22].

Apoptozis ile ilgili yapılan çalışmalarda kaspaz-3'ün apoptotik yolda merkezi bir rol oynayan kilit bir uygulayıcı kaspaz olduğu ve apoptoz ile ilişkili karakteristik morfolojik ve biyokimyasal değişikliklere yol açan çeşitli hücrel substratların bölünmesinden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır [105].

OUA'da hastalığın en önemli risk faktörlerinden biri olan ve OUA şiddeti arttıkça sıklığı artan obezitenin apoptozu arttırdığı çalışmalarla gösterilmiştir. Obeziteye sıklıkla yüksek leptin seviyeleri eşlik eder. Leptinin kaspaz-3'ün up regülasyonu ve Bcl-2'nin down regülasyonu yoluyla hücre proliferasyonunu inhibe

ettiğini ve apoptozu desteklediği bulunmuştur [106]. Yine başka bir deneysel çalışma aşırı oksidatif strese bağlı olarak obez farelerde düşük in vitro fertilizasyon oranlarının ve azalmış sperm motilitesinin testislerde apoptozu ve bozulmuş glukoz metabolizmasını arttırdığını ortaya koydu. Ayrıca bu çalışma, kaspaz-3 ekspresyonunun obezite şiddetine bağlı bir şekilde etki gösterdiğini, apoptozun obezitenin neden olduğu erkek kısırlığı ile yüksek oranda ilişkili olduğunu gösterdi [107]. Çalışmamızda OUA şiddeti arttıkça VKİ anlamlı olarak artmaktaydı. Buna rağmen OUA şiddeti arttıkça artan kaspaz-3 düzeyleri istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildi (Tablo 13).

Tip 2 diyabet hastalarında beta hücre kütesinin azaldığı ve bunun altında yatan mekanizmanın artmış beta hücre apoptozisi olduğuna yönelik kaspaz-3 ile ilgili çalışmaların sayısı her geçen gün artmaktadır [108]. Çalışmamızda OUA şiddetine göre belirlenen gruplar arasında diyabet sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hipertansiyon, miyokardiyal hücrelerin apoptozunu indükleyebilir ve ek olarak, kaspaz-3'ün aktivitesi, kardiyomiyosit apoptozu ile yakın bir korelasyona sahiptir [109]. Çalışmalar hipertansif insan kalbindeki farklı hücre tiplerinde apoptozun anormal şekilde arttığını ve antihipertansif tedavi ile değiştirilebileceğini düşündürmektedir [110]. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda kardiyomiyosit apoptozunda kaspazların önemli role sahip olduğu [111] ve miyofibriler proteinlerin bozulmasını kolaylaştırarak kalp yetmezliğinde ilerleyici kasılma fonksiyon kaybını teşvik ettiği gösterildi [112]. Bizim çalışmamızda AHİ > 15 olan olgularda hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık sıklığı AHİ<15 olanlardan anlamlı olarak daha yüksekti. Çalışmamızda kardiyovasküler hastalığı olanlarda kaspaz-3 düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü. Olgular antihipertansif ve diğer ilaç kullanım durumlarına göre alt gruplara ayrılmamıştı.

Literatürde astım [113], KOAH [114], nöropsikiyatrik hastalıklar [115], [116], otoimmün hastalıklar ve maligniteler [117], [118] gibi pek çok hastalıkta kaspaz-3 düzeyleri üzerinden apoptotik süreçlerdeki artış gösterilmiştir. Çalışmamızda bu ek hastalıkların eşlik etmesi kaspaz-3 düzeylerini anlamlı etkilemiyordu.

OUA hastalarında 3 ay süreyle CPAP tedavisi sonrası yapılan kan kontrollerinde kaspaz-3 değerinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak tedavi sonrası kontrole gelen ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgularda tedavi uyumu oldukça düşüktü. Tedavi uyumunu değerlendirmede hasta beyanı değil, CPAP

cihazının kendi SD hafıza kartındaki arşiv kayıtların faydalanıldı. Kontrole gelen hastalarda her gece CPAP kullanma yüzdesi ve gecede 1 saatten fazla kullanma yüzdesi tedavi uyum parametreleri olarak belirlendi. Tedavi uyumu arttıkça kontrol kaspaz-3 düzeylerinde azalma tespit edildi. Bu durum CPAP tedavisinin kaspaz-3 düzeylerini saatler içinde azalttığını ve kısa süreli tedavi aksatmalarında dahi kaspaz-3 kan seviyesinin saatler içinde artabileceğini düşündürmektedir. Nitekim son dönemde yapılan bir çalışmada genel anesteziik maddelerin BOS ve kan kaspaz-3 düzeylerine saatler içinde etki ettiği gösterilmiştir [119]. Bu konuda gelecekte yapılacak çalışmalarda kontrol kan örneklerinin alındığı günün hemen önceki gecede CPAP tedavi uyumunun dikkate alınması ve uyku laboratuvarında yapılan CPAP titrasyonu sonrası kan örneklerinin de ayrıca değerlendirilmesi yol gösterici olabilir. Ayrıca uykudan uyanma ile kan örnekleri alınması arasında geçen sürelerinde standardize edilmesi faydalı olabilir.

OUA semptomları nedeniyle tam PSG yapılan ardışık tüm olguların çalışmaya dahil edilmesi, hiçbir spesifik durumun dışlama kriteri olarak kullanılmaması ve tedavi sonrası self kontrol yapılması bu çalışmanın güçlü yanlarıdır. Ancak çalışmamızda önemli bazı limitasyonlar da bulunmaktadır. CPAP tedavisi sonrası kontrol yapılan olguların nispeten az olması, kontrol olgularında tedavi uyumunun düşük olması ve kontrole gelen OUA hastalarında uyanma saatiyle kan alma arasında geçen sürenin standart olmaması çalışmanın en önemli limitasyonlarıdır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmanın sonuçları OUA şiddetiyle kaspaz-3 düzeyleri arasında ilişkiyi ortaya koyamamıştır. Ancak tedavi uyumu arttıkça azalan kan kaspaz-3 seviyeleri OUA'da artmış apoptozu CPAP tedavisinin düzeltebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalar yapmaya ihtiyaç vardır.



## 7. KAYNAKLAR

- [1] M. J. Sateia, "International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications," *Chest*, vol. 146, no. 5, pp. 1387–1394, 2014, doi: 10.1378/CHEST.14-0970.
- [2] M. Anch, "The science of sleep. Anch MA, et all, eds Sleep: A scientific perspective New Jersey: Prentice Hall. 1988:1-21."
- [3] R. T. Malow B. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH Dement WC eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia WB Saunders; 2005, "Malow B. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, WB Saunders; 2005".
- [4] C. Iber Ancoli-Israel S. Chesson A. and Quan S.F., "American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine: Westchester. - References - Scientific Research Publishing." 2007.
- [5] T. Young, M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr, "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults," *N Engl J Med*, vol. 328, no. 17, pp. 1230–1235, 1993, doi: 10.1056/NEJM199304293281704.
- [6] "Köktürk O. (1998). OSAS epidemiyolojisi, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*; 46 (2): 193-01."
- [7] A. V Benjafield *et al.*, "Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis," *Lancet Respir Med*, vol. 7, no. 8, pp. 687–698, Aug. 2019, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5.
- [8] O. S. Kezban *et al.*, "Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for pulmonary thromboembolism?," *Chin Med J (Engl)*, vol. 125, no. 20, pp. 3712–8, Oct. 2012.
- [9] Y. Degirmenci, E. G. Balbay, A. Ozturk, H. Kececi, and M. Altan, "Obstructive Sleep Apnea Related Symptom Prevalence in Patients with Headache Presented to Neurology Outpatient Clinic: Results of a Preliminary Study\*," *Neurosci Med*, vol. 05, no. 04, pp. 177–182, 2014, doi:

10.4236/nm.2014.54020.

- [10] E. G. Balbay *et al.*, “Obstructive sleep apnoea syndrome in patients with primary open-angle glaucoma,” *Hong Kong Medical Journal*, Jun. 2014, doi: 10.12809/hkmj134021.
- [11] B. W. Row, L. Kheirandish, J. J. Neville, and D. Gozal, “Impaired Spatial Learning and Hyperactivity in Developing Rats Exposed to Intermittent Hypoxia,” *Pediatr Res*, vol. 52, no. 3, pp. 449–453, Sep. 2002, doi: 10.1203/00006450-200209000-00024.
- [12] D. J. Gottlieb *et al.*, “CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea,” *New England Journal of Medicine*, vol. 370, no. 24, pp. 2276–2285, Jun. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1306766.
- [13] C. B. Thompson, *Fundamental Immunology*. Lippincott-Raven Publishers, 1999; 90-8. 1999.
- [14] J. A. Neubauer, “Invited Review: Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia,” *J Appl Physiol*, vol. 90, no. 4, pp. 1593–1599, Apr. 2001, doi: 10.1152/jappl.2001.90.4.1593.
- [15] W. Fei, W. Jiao, X. Feng, X. Chen, and Y. Wang, “Intermittent hypoxia mimicking obstructive sleep apnea aggravates early brain injury following ICH via neuroinflammation and apoptosis,” *Mol Med Rep*, vol. 24, no. 5, p. 824, Sep. 2021, doi: 10.3892/mmr.2021.12464.
- [16] M. Y.-C. Chen, “Role of Sodium-Hydrogen Exchanger-1 (NHE-1) in the Effect of Exercise on Intermittent Hypoxia-Induced Left Ventricular Dysfunction,” *Chin J Physiol*, vol. 58, no. 4, pp. 254–262, Aug. 2015, doi: 10.4077/CJP.2015.BAE357.
- [17] A. Y. Yu, M. G. Frid, L. A. Shimoda, C. M. Wiener, K. Stenmark, and G. L. Semenza, “Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung,” *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, vol. 275, no. 4, pp. L818–L826, Oct. 1998, doi: 10.1152/ajplung.1998.275.4.L818.
- [18] Y. Liu *et al.*, “Effect of chronic intermittent hypoxia on biological behavior and hypoxia-associated gene expression in lung cancer cells,” *J Cell Biochem*, vol. 111, no. 3, pp. 554–563, Jun. 2010, doi: 10.1002/jcb.22739.
- [19] D. W. Nicholson, “Caspase structure, proteolytic substrates, and function

- during apoptotic cell death,” *Cell Death Differ*, vol. 6, no. 11, pp. 1028–1042, 1999, doi: 10.1038/SJ.CDD.4400598.
- [20] B. D. Larsen and C. S. Sørensen, “The caspase-activated DNase: apoptosis and beyond,” *FEBS J*, vol. 284, no. 8, pp. 1160–1170, 2017, doi: 10.1111/FEBS.13970.
- [21] L. A. Selznick *et al.*, “In Situ Immunodetection of Neuronal Caspase-3 Activation in Alzheimer Disease,” *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 58, no. 9, pp. 1020–1026, Sep. 1999, doi: 10.1097/00005072-199909000-00012.
- [22] J. H. Su, M. Zhao, A. J. Anderson, A. Srinivasan, and C. W. Cotman, “Activated caspase-3 expression in Alzheimer’s and aged control brain: correlation with Alzheimer pathology,” *Brain Res*, vol. 898, no. 2, pp. 350–357, Apr. 2001, doi: 10.1016/S0006-8993(01)02018-2.
- [23] K. A. Lee, “An overview of sleep and common sleep problems.,” *ANNA J*, vol. 24, no. 6, pp. 614–615, 1997.
- [24] T. Schäffer, “Respiratory physiology in sleep and wakefulness,” *Handb Clin Neurol*, vol. 98, no. C, pp. 371–381, 2011, doi: 10.1016/B978-0-444-52006-7.00024-1.
- [25] J. J. Lee and K. M. Sundar, “Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome,” *Lung*, vol. 199, no. 2, pp. 87–101, 2021, doi: 10.1007/S00408-021-00426-W.
- [26] T. I. Morgenthaler, V. Kagramanov, V. Hanak, and P. A. Decker, “Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome?,” *Sleep*, vol. 29, no. 9, pp. 1203–1209, 2006, doi: 10.1093/SLEEP/29.9.1203.
- [27] D. A. Hutter, B. K. Holland, and H. Ashtyani, “Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients,” *Sleep Med*, vol. 5, no. 5, pp. 501–506, 2004, doi: 10.1016/J.SLEEP.2004.05.005.
- [28] J. A. Dempsey, S. C. Veasey, B. J. Morgan, and C. P. O’Donnell, “Pathophysiology of Sleep Apnea,” *Physiol Rev*, vol. 90, no. 1, p. 47, 2010, doi: 10.1152/PHYSREV.00043.2008.
- [29] “Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.”
- [30] Ç. B. O. U. apne sendromu üst solunum yolu fizyopatolojisi T. Klinik. 2008;1:46-49., “Çiftçi B. Obstrüktif Uyku apne sendromu üst solunum yolu

- fizyopatolojisi Türkiye Klinik. 2008;1:46-49.”.
- [31] M. Bosi *et al.*, “Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: a review of the literature,” *Sleep Breath*, vol. 22, no. 3, pp. 579–592, 2018, doi: 10.1007/S11325-017-1613-3.
- [32] I. Papila, E. Acioglu, E. Karaman, and C. Akman, “Laryngeal chondroma presenting as a laryngopyocele,” *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 262, no. 6, pp. 473–476, 2005, doi: 10.1007/S00405-004-0844-7.
- [33] J. R. Stradling, “Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history.,” *Thorax*, vol. 50, no. 6, p. 683, 1995, doi: 10.1136/THX.50.6.683.
- [34] B. A. Phillips, M. I. Anstead, and D. J. Gottlieb, “Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing,” *Clin Chest Med*, vol. 19, no. 1, pp. 203–212, 1998, doi: 10.1016/S0272-5231(05)70442-1.
- [35] F. J. A. Kwan SYL Enarson DA Chan-Yeung M. Snoring obesity smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A380., “Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A380.”.
- [36] G. A. N. Schwab RJ Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company 1998;1617-37., “Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman’s Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.”.
- [37] C. Guilleminault, M. Partinen, K. Hollman, N. Powell, and R. Stoohs, “Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome,” *Chest*, vol. 107, no. 6, pp. 1545–1551, 1995, doi: 10.1378/CHEST.107.6.1545.
- [38] T. Young, R. Hutton, L. Finn, S. Badr, and M. Palta, “The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms?,” *Arch Intern Med*, vol. 156, no. 21, pp. 2445–2451, 1996.
- [39] S. Redline, P. V Tishler, M. G. Hans, T. D. Tosteson, K. P. Strohl, and K. Spry, “Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 155, no. 1, pp. 186–192,

- 1997, doi: 10.1164/AJRCCM.155.1.9001310.
- [40] D. W. Hudgel, "Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients," *J Appl Physiol (1985)*, vol. 61, no. 4, pp. 1403–1409, 1986, doi: 10.1152/JAPPL.1986.61.4.1403.
- [41] J. W. Bloom, W. T. Kaltenborn, and S. F. Quan, "Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity," *Chest*, vol. 93, no. 4, pp. 678–683, 1988, doi: 10.1378/CHEST.93.4.678.
- [42] D. W. Wetter, T. B. Young, T. R. Bidwell, M. S. Badr, and M. Palta, "Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing.," *Arch Intern Med*, vol. 154, no. 19, pp. 2219–2224, 1994.
- [43] J. Faber, C. Faber, and A. P. Faber, "Obstructive sleep apnea in adults," *Dental Press J Orthod*, vol. 24, no. 3, pp. 99–109, 2019, doi: 10.1590/2177-6709.24.3.099-109.SAR.
- [44] K. Martikainen, M. Partinen, H. Urponen, I. Vuori, P. Laippala, and J. Hasan, "Natural evolution of snoring: a 5-year follow-up study," *Acta Neurol Scand*, vol. 90, no. 6, pp. 437–442, 1994, doi: 10.1111/J.1600-0404.1994.TB02754.X.
- [45] L. Wiegand and C. W. Zwillich, "Obstructive sleep apnea," *Dis Mon*, vol. 40, no. 4, pp. 202–252, 1994, doi: 10.1016/0011-5029(94)90013-2.
- [46] M. W. Johns, "Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard," *J Sleep Res*, vol. 9, no. 1, pp. 5–11, 2000, doi: 10.1046/J.1365-2869.2000.00177.X.
- [47] S. R. Mallampati *et al.*, "A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study," *Can Anaesth Soc J*, vol. 32, no. 4, pp. 429–434, 1985, doi: 10.1007/BF03011357.
- [48] M. Friedman *et al.*, "Clinical predictors of obstructive sleep apnea," *Laryngoscope*, vol. 109, no. 12, pp. 1901–1907, 1999, doi: 10.1097/00005537-199912000-00002.
- [49] W. E. Fleming *et al.*, "Use of blood biomarkers to screen for obstructive sleep apnea," *Nat Sci Sleep*, vol. 10, pp. 159–167, 2018, doi: 10.2147/NSS.S164488.
- [50] R. J. Schwab and A. N. Goldberg, "Upper airway assessment: radiographic

- and other imaging techniques,” *Otolaryngol Clin North Am*, vol. 31, no. 6, pp. 931–968, 1998, doi: 10.1016/S0030-6665(05)70100-6.
- [51] Y. Hori, H. Shizuku, A. Kondo, H. Nakagawa, B. Kalubi, and N. Takeda, “Endoscopic evaluation of dynamic narrowing of the pharynx by the Bernouilli effect producing maneuver in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” *Auris Nasus Larynx*, vol. 33, no. 4, pp. 429–432, 2006, doi: 10.1016/J.ANL.2006.05.012.
- [52] K. O. O. U. A. S. Y. T. Yöntemleri. T. ve T. D. 2000; 48(1): 79-86., “Köktürk O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Yardımcı Tanı Yöntemleri. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48(1): 79-86.”
- [53] N. Foldvary-Schaefer and M. M. Grigg-Damberger, “Identifying interictal and ictal epileptic activity in polysomnograms,” *Sleep Med Clin*, vol. 7, no. 1, pp. 39–58, 2012, doi: 10.1016/J.JSMC.2012.01.002.
- [54] K. Y. Kanbay A. Genel Prensipler Kalibrasyon. Solunum 2013; 15: 10-3., “Kanbay A. Genel Prensipler, Kayıt Yöntemleri, Kalibrasyon. Solunum 2013; 15: 10-3.”
- [55] “Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Turkish Thoracic Journal. 2012;13.,” *Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu. Turkish Thoracic Journal. 2012;13..*
- [56] Y. uyku bozuklukları sınıflaması Ursavaş A Uykuda solunum bozukluklarında neler değişti? Ed: Karadağ M. Güncel Göğüs hastalıkları serisi 02 ASYOD yayınları 2014 139-51., “Yeni uyku bozuklukları sınıflaması, Uykuda solunum bozukluklarında neler değişti? Ed: Karadağ M. Güncel Göğüs hastalıkları serisi 02, ASYOD yayınları 2014, 139-51.”
- [57] T. ve T. D. 2000; 48: 273-89. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları, “Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48: 273-89.” *Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2000; 48: 273-89..*
- [58] P. Jennum, P. Tønnesen, R. Ibsen, and J. Kjellberg, “Obstructive sleep apnea: effect of comorbidities and positive airway pressure on all-cause mortality,” *Sleep Med*, vol. 36, pp. 62–66, 2017, doi: 10.1016/J.SLEEP.2017.04.018.
- [59] T. Oksanen *et al.*, “Do obesity and sleep problems cluster in the workplace? A

- multivariate, multilevel study,” *Scand J Work Environ Health*, vol. 39, no. 3, pp. 276–283, 2013, doi: 10.5271/SJWEH.3332.
- [60] J. J. Madrid-Valero, J. M. Martínez-Selva, and J. R. Ordoñana, “Sleep quality and body mass index: a co-twin study,” *J Sleep Res*, vol. 26, no. 4, pp. 461–467, 2017, doi: 10.1111/JSR.12493.
- [61] G. S. Hamilton and S. A. Joosten, “Obstructive sleep apnoea and obesity.,” *Aust Fam Physician*, vol. 46, no. 7, pp. 460–463, 2017.
- [62] L. J. Epstein *et al.*, “Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults.,” *J Clin Sleep Med*, vol. 5, no. 3, pp. 263–276, 2009.
- [63] S. F. Quan *et al.*, “Association of physical activity with sleep-disordered breathing,” *Sleep Breath*, vol. 11, no. 3, pp. 149–157, 2007, doi: 10.1007/S11325-006-0095-5.
- [64] I. Giannopoulou *et al.*, “Exercise is required for visceral fat loss in postmenopausal women with type 2 diabetes,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 3, pp. 1511–1518, 2005, doi: 10.1210/JC.2004-1782.
- [65] W. Tsutsumi, S. Miyazaki, Y. Itasaka, and K. Togawa, “Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep,” *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 54, no. 3, pp. 332–333, 2000, doi: 10.1046/J.1440-1819.2000.00701.X.
- [66] F. G. Issa and C. E. Sullivan, “Alcohol, snoring and sleep apnea,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 45, no. 4, pp. 353–359, 1982, doi: 10.1136/JNNP.45.4.353.
- [67] M. M. Mitler, A. Dawson, S. J. Henriksen, M. Sobers, and F. E. Bloom, “Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers,” *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 12, no. 6, pp. 801–805, 1988, doi: 10.1111/J.1530-0277.1988.TB01349.X.
- [68] R. Kashyap, L. M. Hock, and T. J. Bowman, “Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea,” *Sleep Breath*, vol. 5, no. 4, pp. 167–172, 2001, doi: 10.1007/S11325-001-0167-5.
- [69] T. Hadar, E. Yaniv, Y. Shvili, R. Koren, and J. Shvero, “Histopathological changes of the nasal mucosa induced by smoking,” *Inhal Toxicol*, vol. 21, no. 13, pp. 1119–1122, 2009, doi: 10.3109/08958370902767070.
- [70] R. D. Cartwright, F. Diaz, and S. Lloyd, “The effects of sleep posture and

- sleep stage on apnea frequency,” *Sleep*, vol. 14, no. 4, pp. 351–353, 1991, doi: 10.1093/SLEEP/14.4.351.
- [71] M. W. Calik, “Treatments for Obstructive Sleep Apnea,” *J Clin Outcomes Manag*, vol. 23, no. 4, pp. 181–192, 2016.
- [72] P. J. Strollo *et al.*, “Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea,” *N Engl J Med*, vol. 370, no. 2, pp. 139–149, 2014, doi: 10.1056/NEJMOA1308659.
- [73] T. Fleury Curado, A. Oliven, L. U. Sennes, V. Y. Polotsky, D. Eisele, and A. R. Schwartz, “Neurostimulation Treatment of OSA,” *Chest*, vol. 154, no. 6, p. 1435, 2018, doi: 10.1016/J.CHEST.2018.08.1070.
- [74] J. Beumer *et al.*, “Rehabilitation of Tongue and Mandibular Defects,” *Maxillofacial Rehabilitation: Prosthodontic and Surgical Management of Cancer-Related, Acquired and Congenital Defects of the Head and Neck, Third Edition*, pp. 61–154, 2011.
- [75] J. R. Ivanhoe, R. M. Cibirka, C. A. Lefebvre, and G. R. Parr, “Dental considerations in upper airway sleep disorders: A review of the literature,” *J Prosthet Dent*, vol. 82, no. 6, pp. 685–698, 1999, doi: 10.1016/S0022-3913(99)70010-7.
- [76] K. P. Strohl and S. Redline, “Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea,” *Am Rev Respir Dis*, vol. 134, no. 3, pp. 555–558, 1986, doi: 10.1164/ARRD.1986.134.3.555.
- [77] C. A. Kushida *et al.*, “Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders,” *Sleep*, vol. 29, no. 3, pp. 375–380, 2006, doi: 10.1093/SLEEP/29.3.375.
- [78] M. H. Sanders, J. M. Montserrat, R. Farré, and R. J. Givelber, “Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application,” *Proc Am Thorac Soc*, vol. 5, no. 2, pp. 161–172, 2008, doi: 10.1513/PATS.200709-150MG.
- [79] C. A. Kushida *et al.*, “Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea,” *J Clin Sleep Med*, vol. 4, no. 2, pp. 157–171, 2008.
- [80] A. Antonescu-Turcu and S. Parthasarathy, “CPAP and bi-level PAP therapy:

- new and established roles.,” *Respir Care*, vol. 55, no. 9, pp. 1216–1229, 2010.
- [81] J. F. R. Kerr, “History of the events leading to the formulation of the apoptosis concept,” *Toxicology*, vol. 181–182, pp. 471–474, 2002, doi: 10.1016/S0300-483X(02)00457-2.
- [82] J. C. Ameisen, “The origin of programmed cell death,” *Science*, vol. 272, no. 5266, pp. 1278–1279, 1996, doi: 10.1126/SCIENCE.272.5266.1278.
- [83] P. Golstein and G. Kroemer, “Cell death by necrosis: towards a molecular definition,” *Trends Biochem Sci*, vol. 32, no. 1, pp. 37–43, 2007, doi: 10.1016/J.TIBS.2006.11.001.
- [84] A. H. Wyllie, “Apoptosis: an overview,” *Br Med Bull*, vol. 53, no. 3, pp. 451–465, 1997, doi: 10.1093/OXFORDJOURNALS.BMB.A011623.
- [85] Z. T. Mountz JD, *Apoptosis and Autoimmunity. In: Koopman WJ ed. A Textbook of Rheumatology: Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams & Wilkins. 2001.*
- [86] N. Zhang, H. Hartig, I. Dzhagalov, D. Draper, and Y. W. He, “The role of apoptosis in the development and function of T lymphocytes,” *Cell Research 2005 15:10*, vol. 15, no. 10, pp. 749–769, 2005, doi: 10.1038/sj.cr.7290345.
- [87] C. Muñoz-Pinedo, “Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense,” *Adv Exp Med Biol*, vol. 738, pp. 124–143, 2012, doi: 10.1007/978-1-4614-1680-7\_8.
- [88] T. Kaufmann, A. Strasser, and P. J. Jost, “Fas death receptor signalling: roles of Bid and XIAP,” *Cell Death Differ*, vol. 19, no. 1, p. 42, 2012, doi: 10.1038/CDD.2011.121.
- [89] Y. Shi, “A structural view of mitochondria-mediated apoptosis,” *Nat Struct Biol*, vol. 8, no. 5, pp. 394–401, 2001, doi: 10.1038/87548.
- [90] S. Nagata, “Apoptosis by death factor,” *Cell*, vol. 88, no. 3, pp. 355–365, 1997, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81874-7.
- [91] Y. Tsujimoto, “Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria?,” *Genes Cells*, vol. 3, no. 11, pp. 697–707, 1998, doi: 10.1046/J.1365-2443.1998.00223.X.
- [92] M. O. Hengartner, “The biochemistry of apoptosis,” *Nature 2000 407:6805*, vol. 407, no. 6805, pp. 770–776, 2000, doi: 10.1038/35037710.
- [93] I. N. Lavrik, “Systems biology of apoptosis signaling networks,” *Curr Opin*

- Biotechnol*, vol. 21, no. 4, pp. 551–555, 2010, doi: 10.1016/J.COPBIO.2010.07.001.
- [94] J. Lou, L. G. Lenke, F. J. Ludwig, and M. F. O'Brien, "Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury," *Spinal Cord* 1998 36:10, vol. 36, no. 10, pp. 683–690, 1998, doi: 10.1038/sj.sc.3100632.
- [95] S. G. Cho and E. J. Choi, "Apoptotic signaling pathways: caspases and stress-activated protein kinases," *J Biochem Mol Biol*, vol. 35, no. 1, pp. 24–27, 2002, doi: 10.5483/BMBREP.2002.35.1.024.
- [96] S. Goldar, M. S. Khaniani, S. M. Derakhshan, and B. Baradaran, "Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment," *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 16, no. 6, pp. 2129–2144, 2015, doi: 10.7314/APJCP.2015.16.6.2129.
- [97] T. J. Fan, L. H. Han, R. S. Cong, and J. Liang, "Caspase family proteases and apoptosis," *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, vol. 37, no. 11, pp. 719–727, 2005, doi: 10.1111/J.1745-7270.2005.00108.X.
- [98] N. A. Thornberry and Y. Lazebnik, "Caspases: enemies within," *Science*, vol. 281, no. 5381, pp. 1312–1316, 1998, doi: 10.1126/SCIENCE.281.5381.1312.
- [99] I. N. Lavrik, A. Golks, and P. H. Krammer, "Caspases: pharmacological manipulation of cell death," *J Clin Invest*, vol. 115, no. 10, pp. 2665–2672, 2005, doi: 10.1172/JCI26252.
- [100] T. Hori *et al.*, "Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard," *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 55, no. 3, pp. 305–310, Jun. 2001, doi: 10.1046/j.1440-1819.2001.00810.x.
- [101] R. K. Malhotra *et al.*, "Polysomnography for Obstructive Sleep Apnea Should Include Arousal-Based Scoring: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement," *Journal of Clinical Sleep Medicine*, vol. 14, no. 07, pp. 1245–1247, Jul. 2018, doi: 10.5664/jcsm.7234.
- [102] C. Shin *et al.*, "Increased cell-free DNA concentrations in patients with obstructive sleep apnea," *Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 62, no. 6, pp. 721–727, Dec. 2008, doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01876.x.

- [103] A. A. El Solh, M. E. Akinnusi, F. H. Baddoura, and C. R. Mankowski, "Endothelial Cell Apoptosis in Obstructive Sleep Apnea," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 175, no. 11, pp. 1186–1191, Jun. 2007, doi: 10.1164/rccm.200611-1598OC.
- [104] R. C. Li *et al.*, "Cyclooxygenase 2 and Intermittent Hypoxia-induced Spatial Deficits in the Rat," *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 168, no. 4, pp. 469–475, Aug. 2003, doi: 10.1164/rccm.200211-1264OC.
- [105] S. Elmore, "Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death," *Toxicol Pathol*, vol. 35, no. 4, pp. 495–516, Jun. 2007, doi: 10.1080/01926230701320337.
- [106] X. Lin *et al.*, "High Leptin Level Attenuates Embryo Development in Overweight/Obese Infertile Women by Inhibiting Proliferation and Promotes Apoptosis in Granule Cell," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 49, no. 07, pp. 534–541, Jul. 2017, doi: 10.1055/s-0043-107617.
- [107] J. Han *et al.*, "Obesity induces male mice infertility via oxidative stress, apoptosis, and glycolysis," *Reproduction*, vol. 166, no. 1, pp. 27–36, May 2023, doi: 10.1530/REP-23-0097.
- [108] A. E. Butler, J. Janson, S. Bonner-Weir, R. Ritzel, R. A. Rizza, and P. C. Butler, " $\beta$ -Cell Deficit and Increased  $\beta$ -Cell Apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes," *Diabetes*, vol. 52, no. 1, pp. 102–110, Jan. 2003, doi: 10.2337/diabetes.52.1.102.
- [109] Q. Wang, Y. Cui, N. Lin, and S. Pang, "Correlation of cardiomyocyte apoptosis with duration of hypertension, severity of hypertension and caspase-3 expression in hypertensive rats," *Exp Ther Med*, Feb. 2019, doi: 10.3892/etm.2019.7249.
- [110] A. González *et al.*, "Stimulation of Cardiac Apoptosis in Essential Hypertension," *Hypertension*, vol. 39, no. 1, pp. 75–80, Jan. 2002, doi: 10.1161/hy0102.100788.
- [111] K. Schwarz, G. Simonis, X. Yu, S. Wiedemann, and R. H. Strasser, "Apoptosis at a distance: Remote activation of caspase-3 occurs early after myocardial infarction," *Mol Cell Biochem*, vol. 281, no. 1–2, pp. 45–54, Jan. 2006, doi: 10.1007/s11010-006-0233-1.
- [112] B. Yang, D. Ye, and Y. Wang, "Caspase-3 as a therapeutic target for heart

- failure,” *Expert Opin Ther Targets*, vol. 17, no. 3, pp. 255–263, Mar. 2013, doi: 10.1517/14728222.2013.745513.
- [113] J. Wang, H. Sun, and Y. Liu, “The proliferative and anti-apoptosis functions of KGF/KGFR contributes to bronchial epithelial repair in asthma,” *Pulm Pharmacol Ther*, vol. 63, p. 101931, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.pupt.2020.101931.
- [114] G. Chiappara, M. Gjomarkaj, S. Sciarrino, P. Vitulo, L. Pipitone, and E. Pace, “Altered expression of p21, activated caspase-3, and PCNA in bronchiolar epithelium of smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease,” *Exp Lung Res*, vol. 40, no. 7, pp. 343–353, Sep. 2014, doi: 10.3109/01902148.2014.928836.
- [115] E. Dirican, H. Özcan, S. Karabulut Uzunçakmak, and U. Takım, “Evaluation Expression of the Caspase-3 and Caspase-9 Apoptotic Genes in Schizophrenia Patients,” *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, vol. 21, no. 1, pp. 171–178, Feb. 2023, doi: 10.9758/cpn.2023.21.1.171.
- [116] M. Mogi *et al.*, “Caspase activities and tumor necrosis factor receptor R1 (p55) level are elevated in the substantia nigra from Parkinsonian brain,” *J Neural Transm*, vol. 107, no. 3, pp. 335–341, Mar. 2000, doi: 10.1007/s007020050028.
- [117] J. young Yoo *et al.*, “Expression of Caspase-3 and c-myc in Non-Small Cell Lung Cancer,” *Cancer Res Treat*, vol. 36, no. 5, p. 303, 2004, doi: 10.4143/crt.2004.36.5.303.
- [118] X. Pu *et al.*, “Caspase-3 and caspase-8 expression in breast cancer: caspase-3 is associated with survival,” *Apoptosis*, vol. 22, no. 3, pp. 357–368, Mar. 2017, doi: 10.1007/s10495-016-1323-5.
- [119] M. Balasubramanian *et al.*, “Effect of General Anesthetics on Caspase-3 Levels in Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Preliminary Study,” *J Neurosurg Anesthesiol*, vol. 33, no. 2, pp. 172–176, Apr. 2021, doi: 10.1097/ANA.0000000000000648.