



T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU  
HASTALARDA POZİTİF BASINÇ TEDAVİSİNİN  
BÖBREK FONKSİYONLARI, KAN BASINCI VE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ALPER KOÇ

DÜZCE-2015





T.C.  
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMLU  
HASTALARDA POZİTİF BASINÇ TEDAVİSİNİN  
BÖBREK FONKSİYONLARI, KAN BASINCI VE  
ENDOTEL DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. ALPER KOÇ  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. TANSU SAV

DÜZCE-2015

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, insani ve ahlaki değerlerini örnek aldığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum tez hocam sayın Doç. Dr. Tansu SAV'a,

Tez çalışmamda her türlü desteğini ve değerli katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Leyla YILMAZ AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle büyük emekleri geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Zerrin BİCİK BAHÇEBAŞI, Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Doç. Dr. Fatih ERMİŞ, Doç. Dr. Ali KUTLUCAN, Doç. Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ, Doç. Dr. Esin KORKUT, Yrd. Doç. Dr. Durdu Mehmet KÖŞ, Yrd. Doç. Dr. Birgül ÖNEÇ, Yrd. Doç. Dr. Kürşad ÖNEÇ ve Yrd. Doç. Dr. Türkay AKBAŞ'a,

İhtisas sürem boyunca devam ettiğim rotasyonlar sırasında birlikte çalışma fırsatı ve şansını bulduğum sayın hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, Diyaliz Ünitesi, Dahiliye Yoğun Bakım ve Kliniğimiz hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

Desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili eşime, aile büyüklerime, kardeşlerime, Rüzgar ve Güneş'e

Bu çalışma, Düzce Üniversitesi BAP-2015.04.03.304 numaralı Bilimsel Araştırma Projesiyle desteklenmiştir. Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne,

Teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dr. Alper KOÇ

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Günlük yaşantımızın yaklaşık üçte birini geçirdiğimiz uyku sağlıklı bir yaşam için vazgeçilmez bir süreçtir. Uykuda gözlenen hastalıkların önemli bir grubunu uykuda solunum bozuklukları oluşturmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın görülen obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS)'dur. Hava yolu tıkanıklığına bağlı olarak oluşan patolojiler ve bu patolojilere karşı organizmanın vermiş olduğu yanıtı bağlı olarak başta kardiovasküler sistem olmak üzere, birçok organ ve sistem etkilenmektedir. Bu çalışmada OSAS semptomları nedeniyle ilk kez polisomnografi (PSG) uygulanan ve OSAS tanısı konulan hastaların böbrek fonksiyonlarını, ambulatuvar kan basıncı izlemlerini (AKBİ), endotel disfonksiyon göstergesi olarak serum asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeylerini, rutin biyokimya ve hemogram tetkiklerinin sağlıklı gönüllü (SG)'lerle olan farkını ve sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) tedavisiyle bu parametrelerdeki değişimi göstermeyi amaçladık.

**Hastalar ve Metod:** Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nda Eylül 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında ilk kez tanı amaçlı PSG uygulanan erişkin yaş grubundaki 233 hasta değerlendirildi. PSG sonucuna göre OSAS tanısı konulan ve CPAP tedavisi planlanan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar AHİ, pozisyon ve REM oranlarına göre; 25'i Pozisyonel/Rem bağımlı (Grup 1) 7'si orta (Grup 2), 22'si ağır (Grup 3) olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmayı tamamlayan 39 hasta [Grup 1 (n=17), Grup 2 (n=7), Grup 3 (n=15)] istatistiksel değerlendirmeye alındı. Ayrıca kontrol grubu için tanıklı apnesi olmayan 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Bütün hastaların ve sağlıklı gönüllülerin böbrek fonksiyon testleri, AKBİ, ADMA düzeyleri, rutin biyokimya ve hemogram tetkikleri bakıldı. Üç ay CPAP tedavisi sonrası tetkikler tekrarlanarak tedavi öncesiyle karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hasta gruplarında SG'lere kıyasla kreatinin anlamlı yüksekti ancak CPAP tedavisiyle değişim izlenmedi. Proteinüri bakımından hasta grupları sağlıklı gönüllülerle benzerdi ve CPAP tedavisiyle değişiklik izlenmedi. Grup 3 hastaların ALT ve AST düzeyi normal sınırlarda olmakla birlikte SG'lerden anlamlı derece yüksekti ancak CPAP tedavisiyle anlamlı bir değişiklik görülmedi. Hasta grupları ve SG'ler tedavi öncesinde bilirubin seviyeleri bakımından benzerdi, CPAP tedavisiyle Grup 1 ve Grup 2 hastaların indirekt bilirubin seviyelerinde anlamlı bir düşüş izlendi.

Grup 3 hastaların tedavi öncesinde sistatin c düzeyi sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksekti ve CPAP tedavisiyle anlamlı düşüş görüldü. Hasta grupları tedavi öncesi serum ADMA düzeyleri bakımından benzerdi ve tedaviyle değişim izlenmedi. Hasta gruplarında kreatinin tabanlı tahmini glomerul filtrasyon hızı (eGFH<sub>kr</sub>) tedavi öncesinde sağlıklı gönüllülerden daha düşüktü ve CPAP tedavisiyle değişiklik izlenmedi. Grup 3 hastaların tedavi öncesinde sistatin c tabanlı tahmini glomerul filtrasyon hızı (eGFH<sub>sis</sub>) düzeyi sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede düşüktü ve CPAP tedavisiyle anlamlı artış gösterdi. Grup 3 hastaların tedavi öncesinde gündüz ortalama kan basıncı ve gündüz sistolik kan basıncı sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksekti ve CPAP tedavisiyle anlamlı düşüş gösterdi. Hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde nondipper kan basıncı %64,7 idi. Tedavi öncesinde nondipper kan basıncı olanların %72'sinde tedaviden sonra dipper kan basıncı saptandı.

**Sonuç:** OSAS birçok organ ve sistemi etkileyen, yaşam kalitesini bozan ve günlük performansı düşüren mortalite ve morbiditeyi arttıran sistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada OSAS'lu hastalarda eGFH<sub>kr</sub>'nin azaldığını, ağır OSAS grubunda sistatin c'nin arttığını, OSAS'lularda nondipper kan basıncının yüksek sıklıkta görüldüğü ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğu izlendi. CPAP tedavisinin eGFH<sub>kr</sub>'ni etkilemediği, sistatin c düzeylerini düşürdüğü, eGFH<sub>sis</sub>'ni arttırdığı, nondipper kan basıncını düzelttiği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Böbrek Fonksiyonları, Asimetrik Dimetilarjinin, Sistatin C, Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi, Endotel Disfonksiyonu, Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı

## ABSTRACT

**Introduction and Aim:** Sleep, constituting about one-third of our daily life, is an essential process for a healthy life. An important group of sleep-related disorders observed during sleep is respiratory disorders. Among these, most commonly seen is obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Depending on the pathologies of the airway obstruction and the response given by the organism against this pathologies, foremost cardiovascular, affecting many organs and systems constitutes. In this study, we aimed to show the renal functions, ambulatory blood pressure measurements (ABPM), serum asymmetric dimethyl arginine (ADMA) levels as an indicator of endothelial dysfunction and the difference in blood chemistry and complete blood count between healthy volunteers (HV) as well as the change in the parameters with continuous positive airway pressure (CPAP) therapy in patients whom polysomnography (PSG) performed for the first time due to OSAS symptoms and diagnosed as OSAS.

**Materials and Methods:** 233 adults patients who received diagnostic PSG for the first time in Duzce University Faculty of Medicine Hospital Sleep Laboratory between September 2013 and January 2015 were evaluated. 54 patients who were diagnosed OSAS according to the results of PSG, scheduled for CPAP therapy were included in the study. 54 patients were divided into 3 groups according to their AHI, position and REM rates; 25 Positional/Rem dependent (Group 1), 7 medium (Group 2), 22 severe (Group 3). 39 patients who completed the study [Group 1 (n = 17), group 2 (n = 7), Group 3 (n = 15)] were included in the statistical evaluation. In addition, 15 healthy volunteers without apnea were enrolled in the study as the control group. Renal function tests, ABPM, ADMA levels, complete blood count and routine biochemistry tests were performed to all patients and healthy volunteers. After three months of CPAP treatment, tests were repeated and compared with pre-treatment results.

**Results:** Creatinine levels were significantly higher in patients compared to HVs, but no change was observed with CPAP therapy. Patient groups were similar with healthy volunteers in terms of proteinuria and remained same after CPAP therapy. Group 3 patients being within the normal range of ALT and AST levels were significantly higher than HVs, but did not show significant change with CPAP therapy.

Patient groups were similar in terms of bilirubin levels with HVs and secondary to treatment with CPAP, significant decrease in unconjugated bilirubin levels were seen in Group 1 and Group 2. Cystatin C levels of Group 3 were significantly higher than healthy volunteers before treatment and significant decrease was seen with CPAP therapy. Patient groups were similar in baseline serum ADMA levels and did not show change with treatment. Creatinine-based estimated glomerular filtration rate  $eGFR_{cr}$  levels of patients were lower than healthy volunteers before treatment and no change was observed with CPAP treatment. Cystatin C-based estimated glomerular filtration rate ( $eGFR_{cyc}$ ) levels of Group 3 were significantly lower than healthy volunteers before treatment but increased significantly after CPAP therapy. Pre-treatment average daytime mean arterial blood pressure and average daytime systolic blood pressure of Group 3 was significantly higher than healthy volunteers and showed meaningful decline with CPAP treatment. When the patient groups were evaluated, non-dipper blood pressure was 64.7%. 72% of non-dippers had dipper blood pressure after treatment.

**Conclusion:** OSAS is a systemic disease that affects many organs and systems, impairs quality of life, and reduces the daily performance and increases morbidity and mortality. In this study, we found out lower  $eGFR_{cr}$  levels in patients with OSAS, increase in Cystatin C levels in severe OSAS group, high non-dipper hypertension prevalence in OSAS patients and deterioration in liver function tests. In addition, CPAP treatment did not influence  $eGFR_{cr}$ , lowered Cystatin C levels, increased  $eGFR_{cyc}$  and improved non-dipper blood pressure.

**Keywords:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Renal Function, Asymmetric dimethyl arginine, Cystatin C, Ambulatory Blood Pressure Monitoring, Endothelial Dysfunction, Continuous Positive Airway Pressure

## **TABLolar VE ŞEKİLLER**

Tablo 1: OSAS Fiziopatolojisini Etkileyen Faktörler

Tablo 2: OSAS Risk Faktörleri

Tablo 3: OSAS Klinik Özellikleri

Tablo 4: Epworth Uykululuk Ölçeği

Tablo 5: Standart Polisomnografi Parametreleri

Tablo 6: OSAS'nun AHI'ye Göre Sınıflandırılması

Tablo 7: OSAS'nda Genel Önlemler

Tablo 8: PAP Tedavisinin Etkileri

Tablo 9: ADMA'ı Yükselten Klinik Durumlar

Tablo 10: Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Önerilen Durumlar

Tablo 11: Ofis ve Ofis Dışı Ölçümlere Göre Hipertansiyonun Tanımı

Tablo 12: Çalışmaya Alınan Hastaların Algoritması

Tablo 13: Sağlıklı Gönüllü ve Hasta Gruplarının Yaş ve VKİ Ortalamalarının Karşılaştırılması

Tablo 14: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Epworth Uykululuk Ölçeği

Tablo 15: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Epworth Uykululuk Ölçeği

Tablo 16: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Hemogram Değerleri

Tablo 17: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 18: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Açlık Kan Şekeri

Tablo 19: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Açlık Kan Şekeri Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 20: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Değerleri

Tablo 21: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 22: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Spot İdrar Protein/Kreatinin Düzeyi Ortalamaları (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

Tablo 23: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Spot İdrar Protein/Kreatinin Düzeyinin Karşılaştırılması

Tablo 24: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Karaciğer Fonksiyon Testleri

Tablo 25: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 26: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Tiroid Fonksiyon Testleri

Tablo 27: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

Tablo 28: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Sistatin C Düzeyleri

Tablo 29: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sistatin C Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 30: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Serum ADMA Düzeyi Ortalamaları

Tablo 31: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum ADMA Düzeyinin Karşılaştırılması

Tablo 32: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının eGFH<sub>kr</sub> Ortalamaları

Tablo 33: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>kr</sub> Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 34: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının eGFH<sub>sis</sub> Ortalamaları

Tablo 35: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>sis</sub> Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 36: SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Kan Basıncı (mmHg) Ortalamaları

Tablo 37: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Basıncı (mmHg) Ortalamaları

Tablo 38: SG ve Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Dipper ve Nondipper Durumu

Tablo 39: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dipper ve Nondipper Durumu

Tablo 40: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hastalarda Dipper ve Nondipper Durumu

- Şekil 1 : OSAS'na Yatkınlık Oluşturacak Anatomik Bozukluklar
- Şekil 2 : Friedman Dil Pozisyonu
- Şekil 3 : PAP Tedavisi
- Şekil 4 : L-Arjinin, NMMA, ADMA ve SDMA 'in Moleküler Formülleri
- Şekil 5 : Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Grupların Epworth Uykululuk Ölçeği
- Şekil 6 : Gruplara Göre Apne Hipopne İndeksi Ortalamaları
- Şekil 7 : Gruplara Göre Desatürasyon İndeksi Ortalamaları
- Şekil 8 : Gruplara Göre Uyku Süresindeki Desatürasyon Ortalamaları
- Şekil 9 : Gruplara Göre En Düşük SpO<sub>2</sub> Ortalamaları
- Şekil 10: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sistatin C Düzeylerinin Karşılaştırılması
- Şekil 11: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum ADMA Ortalamaları
- Şekil 12: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>kr</sub> Ortalamaları
- Şekil 13: Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>sis</sub> Ortalamaları
- Ek Tablo 1: Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasındaki Yüzde Değişimleri

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
AKBİ	: Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptit
BNP	: Brain Natriüretik Peptit
BPAP	: İki Seviyeli Pozitif Havayolu Basıncı (Bilevel Positive Airway Pressure)
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı (Continuous Positive Airway Pressure)
CRP	: C-Reaktif Protein
DDAH	: Dimetilarginin Dimetilaminohidrolaz
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EEG	: Elektroensefalografi
eGFH <sub>kr</sub>	: Kreatinin Tabanlı Tahmini Glomerul Filtrasyon Hızı
eGFH <sub>sis</sub>	: Sistatin C Tabanlı Tahmini Glomerul Filtrasyon Hızı
EMG	: Elektromyografi
EOG	: Elektrokülografi
GFH	: Glomerul Filtrasyon Hızı
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
KB	: Kan Basıncı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NP	: Natriüretik Peptit
NMMA	: N <sup>G</sup> -Monometil-L-Arjinin
OCST	: Sınırlı Parametrelili Uyku Cihazı (Out-Of-Center Sleep Testing)
OHS	: Obezite Hipoventilasyon Sendromu

OKB	: Ortalama Kan Basıncı
OSAS	: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
PaCO <sub>2</sub>	: Parsiyel Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PAP	: Pozitif Airway Pressure
PRMT	: Protein Arjinin Metil Transferaz
PSG	: Polisomnografi
PTH	: Parathormon
RERA	: Solunum Çabasında Artışla İlişkili Arousal
sCD40L	: Soluble CD40 Ligand
SDMA	: Simetrik Dimetilarjinin
SG	: Sağlıklı Gönüllü
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TNF- $\alpha$	: Tümör Nekroze Edici Faktör- $\alpha$
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz .....	i
Özet .....	ii
İngilizce Özet (Abstract) .....	iv
Tablolar ve Şekiller .....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini .....	ix
1. Giriş ve Amaç .....	1
2. Genel Bilgiler .....	3
2.1. Obstruktif Uyku Apne Sendromu.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Fizyopatoloji.....	4
2.2.3. Risk Faktörleri.....	8
2.1.4. Klinik Bulgular.....	9
2.1.5. Tanı Yöntemleri.....	11
2.1.6. Tanı Kriterleri ve Farklı Tipleri.....	15
2.1.7. Tedavi.....	17
2.2. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA).....	20
2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi.....	22
2.4. Sistatin C.....	24
3. Gereç ve Yöntem .....	26
3.1. Çalışma Grubu .....	26
3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	27
3.3. Uyku Çalışması.....	27
3.4. Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu .....	28
3.5. İstatiksel Analiz.....	28
4. Bulgular .....	30
5. Tartışma.....	46
6. Sonuçlar .....	55
7. Kaynaklar .....	57
8. Ekler .....	70

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sağlıklı bir yaşam için vazgeçilmez olan uyku, günümüzün üçte biri kadarını kapsayan, metabolizmanın, motor aktivitesinin ve dış uyarılara yanıtın azaldığı, enerjinin korunduğu, sinir sisteminin gelişim ve onarımını sağlayan, geri dönüşümlü fizyolojik bir bilinç değişikliği sürecidir. Uyku bozuklukları ilk kez 1979 da “American Sleep Disorders Association” tarafından “uyku ve arousal bozuklukların tanısıl sınıflaması” olarak yayınlanmış, 1991’de “International Classification of Sleep Disorders” (ICSD), 2005 yılında ICSD-2 ve son olarak 2014 yılında ICSD-3 olarak güncellenmiştir (1). Uykuda gözlenen solunum bozuklukları, uyku bozuklukları içerisinde önemli bir yer tutmaktadır. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları ICSD-3’te; obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS), santral uyku apne sendromu, uyku ile ilişkili hipovekilasyon sendromları, uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu, izole semptom ve varyantlar (horlama, katatreni) olmak üzere beş ana başlık altında sınıflandırılmıştır. Bunlar içerisinde en sık görülen OSAS’dur.

OSAS uykuda üst solunum yolu (ÜSY) darlığına bağlı olarak solunum çabası devam ederken hava akımının tamamen veya tama yakın olarak durması ve bu tablonun tekrarlamasından ibarettir. ÜSY’nda oluşan bu darlık sonucu gelişen hiperkapni ve hipoksemi neticesinde uykuda bölünmeler oluşur. Ayrıca uyku esnasında oluşan solunum durmalarına bağlı olarak hipoksemi, intratorasik basınç dalgalanmaları, baroreseptör disfonksiyonu, oksidatif stres ve endotel disfonksiyonu gibi birçok organ ve sistemi etkileyen patolojiler oluşmaktadır. Bu patolojiler neticesinde gelişen hipertansiyon, kardiyak aritmiler, sol kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve serebrovasküler hastalıklar OSAS ile ilişkili olan başlıca hastalıklardır. Bu hastalarda artmış mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler olaylardır. Apne veya hipopne ataklarıyla oluşan hipoksi-reoksijenasyon esnasında oluşan oksidatif strese bağlı olarak vasküler endotel hasarı oluşmakta ve bu durum ateroskleroza yol açmaktadır.

OSAS tedavisinin temelini günümüzde sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure: CPAP) tedavisi oluşturmaktadır. CPAP kullanımı, uyku esnasında sürekli pozitif basınç sağlayarak hastanın üst hava yolunda obstrüksiyon oluşmasına engel olmaktadır.

Biz bu çalışmada polisomnografi ile OSAS tanısı konulan ve CPAP tedavisi başlanılan hastalarda çeşitli yöntemlerle böbrek fonksiyonlarını, ambulatuvar kan basıncı izlemi ile kan basıncı ölümlerini ve endotel disfonksiyon göstergesi olarak serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA) düzeylerini inceledik. Tedavi ncesi bu parametreleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırdık ve CPAP tedavisi sonrası, tedavi öncesine göre bu parametrelerde değişim olup olmadığını değerlendirdik.

## 2. GENEL BİLGİLER

Uyku sırasında görülen solunum bozuklukları apne, hipopne, solunum çabası ilişkili arousal, hipoventilasyon ve Cheyne-Stokes solunumudur.

**Apne:** Hava akımında en az 10 saniye süreyle %90 veya daha çok azalma olması veya tam olarak durmasıdır (2). Apne durumunda inspiratuar ve ekspiratuar hava akımı anormal olmasına rağmen, apne tanımlanırken inspiratuar hava akışı kullanılır. Uyku sırasında oluşan apne; obstrüktif apne, santral apne ve mikst apne olarak üç şekilde kategorize edilir.

**1) Obstrüktif Apne:** Hava akımının yokluğunda sürekli ve artan solunum çabasının olmasıdır.

**2) Santral Apne:** Hava akımı yokluğunda solunum çabasının yokluğudur.

**3) Mikst Apne:** İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli ve artan solunum çabası varlığı olmasıdır.

**Hipopne:** Hava akımının oronazal airflowmetre ile saptanan 10 sn veya daha uzun süre ile %30 veya daha fazla azalması, beraberinde oksijen saturasyonunun %3 veya daha fazla oranda düşmesi veya arousalların görülmesidir (2).

**Arousal:** Uyku sırasında daha hafif bir uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişlerdir (3).

**Solunum Çabasında Artışla İlişkili Arousal (RERA):** Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nazal basınç sinyalinde düzleşme sonrası arousal şeklinde tanımlanır.

**Hipoventilasyon:** Uyku sırasında en az 10 dakika süreyle parsiyel arteriyel karbon dioksit basıncı ( $\text{PaCO}_2$ )>55mmHg veya en az 10 dakika boyunca  $\text{PaCO}_2$ >50mmHg üzerinde ve uyanık yatar pozisyona kıyasla  $\text{PaCO}_2 \geq 10$ mmHg artış olmasıdır (2).

**Cheyne-Stokes Solunumu:** En az 40 saniyelik bir uyku siklusunda kreşendo-dekreşendo şeklinde soluma ile ayrılmış en az üç ardışık santral apne/hipopnelerin olması olarak tanımlanır. Bununla birlikte kreşendo-dekreşendo solunum modeli ile ilişkili saatte en az beş apne/hipopne olmalıdır (2).

**Apne İndeksi:** Uykuda bir saatte oluşan apnelerin toplam sayısıdır.

**Apne Hipopne İndeksi (AHİ):** Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısıdır.

**Arousal indeksi:** Uyku saati başına oluşan arousal toplam sayısıdır.

## **2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu**

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

OSAS uykuda görülen en yaygın solunum hastalığıdır. Erkeklerde kadınlardan daha yaygın olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda AHİ>5 alındığında OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda %9 olarak bildirilmiştir, AHİ>15 alındığında ise erkeklerde %9, kadınlarda %4 olarak bildirilmiştir (4). OSAS prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Ancak 65 yaşa kadar olan dönemde artış daha belirgin iken, 65 yaş üzerinde prevalans sabit seyretmektedir (5). 65 yaş üzeri 427 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada AHİ>5 alındığında OSAS prevalansı %62 bulunmuştur (6). 30-70 yaş aralığında 1520 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada hem erkeklerde hem de kadınlarda 50-70 yaş aralığında OSAS prevalansında belirgin artış olduğu görülmüştür (7). OSAS sıklığı ırk ve etnik yapıya göre de farklılık göstermektedir. Aynı yaş grubundaki Kafkaslarla karşılaştırıldığında Afrika kökenli Amerikalılar'da vücut ağırlığından bağımsız olarak OSAS daha yaygın olarak saptanmıştır (8). Asya ülkelerinde ise obezite daha nadir görülmesine rağmen OSAS prevalansı Amerika ile benzer bulunmuştur (9).

### **2.1.2. Fizyopatoloji**

OSAS, uyku sırasında solunum çabası devam ederken havayolunun önemli derecede veya tamamen kapanması ve bu durumun tekrarından ibarettir. Havayolu kapanması faringeal havayolu kollapsı sonucu meydana gelir. ÜSY'nda oluşan bu kollapsın anatomik, mekanik ve nöromusküler nedenlerden oluşan karmaşık bir mekanizması vardır. ÜSY'ndaki obstrüksiyonun mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla birlikte solunum kasları tarafından oluşturulan negatif basınç ve faringeal dilatör kas zayıflığı ile meydana geldiği düşünülmektedir (9). Temel olarak OSAS fizyopatolojisini etkileyen faktörler aşağıda özetlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** OSAS Fizyopatolojisini Etkileyen Faktörler (10)

1- Genel faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Antropometrik özellikler (yaş, erkek cinsiyet, obezite)</li><li>• Horlama</li><li>• İlaçlar (sedatif ve hipnotik ilaçlar)</li><li>• Genetik</li></ul>
2- Üst solunum yolları açıklığını azaltan nedenler <ul style="list-style-type: none"><li>• Spesifik anatomik lezyonlar (büyümüş tonsiller, mikrognatı)</li><li>• Boyun çapı</li><li>• Baş ve boyun pozisyonu (boyun fleksiyonu)</li><li>• Nazal obstrüksiyon</li></ul>
3- Mekanik faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Supin pozisyon</li><li>• Artmış üst solunum yolu kompliyansı</li><li>• Artmış üst solunum yolu direnci</li></ul>
4- Üst solunum yolu kas fonksiyonu <ul style="list-style-type: none"><li>• Anormal üst solunum yolu kas direnci</li><li>• Bozulmuş üst solunum yolu kas ve diyafragma ilişkisi</li></ul>
5- Üst solunum yolu refleksleri <ul style="list-style-type: none"><li>• Negatif basınca bozulmuş cevap</li><li>• Akciğerlerden bozulmuş feedback</li></ul>
6- Santral faktörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Azalmış kimyasal güdüler</li><li>• Artmış santral güdü peryodisitesi</li><li>• Solunum hacmine bozulmuş cevap</li></ul>
7- Arousal <ul style="list-style-type: none"><li>• Bozulmuş ‘arousal’ cevabı</li><li>• Postapneik hipoventilasyon</li></ul>

#### 2.1.2.1. Üst solunum yolu anatomisi

ÜSY burun deliklerinden trakeaya kadar uzanan yutma, konuşma ve solunum fonksiyonun gerçekleştirildiği karmaşık bir yapıya sahiptir. OSAS’lu hastalarda hava yolu obstrüksiyonu genellikle farenksde oluşmaktadır. Farenks ağız ve burun boşluğunun arkasında, kafa tabanı ve 6. servikal omur arasında yer alan tüp şeklinde yumuşak dokulardan oluşan anatomik bölgedir. Farenks nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere üç bölüme ayrılır (Şekil 1).

a) Nazofarenks: Nazal koanalar ve sert damak arasında yer alır.

b) Orofarenks: Nazofarenks ve hipofarenks arasında yer alır ve iki bölgeye ayrılır.

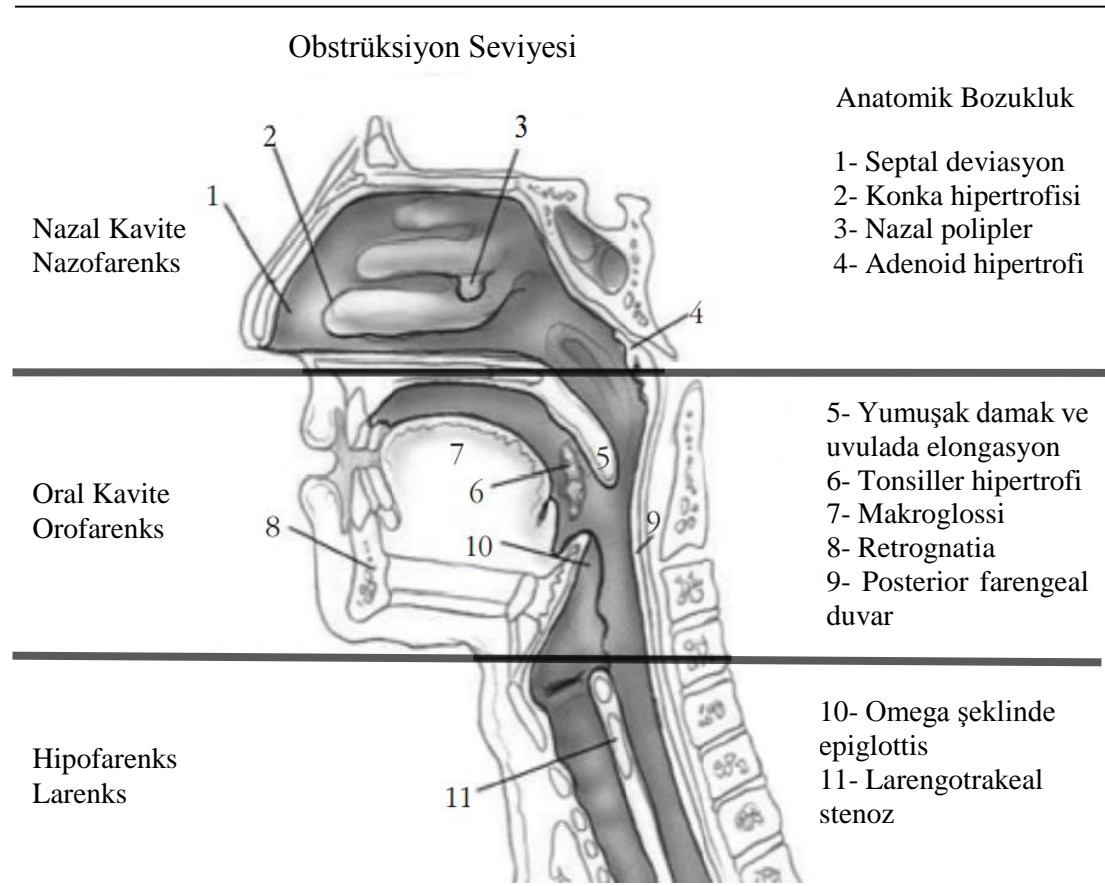
1- Velofarenks (retropalatal bölge): Sert damak ve yumuşak damağın distal kısmı arasında yer alır.

2- Retroglossal bölge: Yumuşak damağın distal sınırı ile epiglot arasında yer alır

c) Hipofarenks: Dil kökü ve larenks arasında kalır.

OSAS olan hastaların %75'inden fazlasında havayolu kollapsı velofaringeal bölgede meydana gelmektedir (11). Ancak bu darlık çoğu zaman tek bir bölgede oluşmaz. Bir veya daha çok bölgede obstrüksiyon görülebilir. Üst hava yollarında obstrüksiyon oluşturarak OSAS'na yatkınlık oluşturacak anatomik bozukluklar aşağıda özetlenmiştir (Şekil 1).

**Şekil 1.** OSAS'na Yatkınlık Oluşturacak Anatomik Bozukluklar (12)



ÜSY obstrüksiyonu fizyopatolojisinde rol oynayan faktörler arasında vazgeçilmez olanı, ya küçük lümeni olan, ya da artmış ekstralümenal basınç nedeni ile kollabe olmaya meyilli farenkstir. Farenksin kollabe olmasına yatkınlık oluşturan

durumlar; dilatör kaslarda meydana gelen zayıflık, lümen daralma, lümen içi hava akım hızında artış ve ekstralüminal basınçtır. Küçük farengeal lümen ve transmural basınç OSAS fizyopatolojisinde anahtar rol oynar (13).

#### 2.1.2.2. Anatomik Faktörler

##### 2.1.2.2.1. Spesifik anatomik lezyonlar

Spesifik anatomik lezyonlar sıklıkla çocuklarda görülmektedir. En sık görülen anatomik lezyon adenotonsiller hipertrofidir (14). Fasiyal dismorfizm ve mandibular anormallikler (koanal atrezi, mikrognati) OSAS oluşmasına yatkınlık oluşturur. Yine makroglossi ve faringeal yumuşak dokuda büyümeye neden olan infiltratif durumlarda da OSAS görülme sıklığı artmıştır.

##### 2.1.2.2.2. Boyun çapı

Boyun çevresindeki artış ile OSAS sıklığı artmaktadır (15). Erkeklerde 43cm, kadınlarda 38cm üzerinde hastalığın prevalansında anlamlı bir artış vardır (16). Boyun çevresi OSAS için bir risk faktörü olduğu gibi komplikasyon gelişimine de yatkınlık oluşturmaktadır (17).

##### 2.1.2.2.3. Nazal obstrüksiyon

Normal bir uykuda hava akımı burun yoluyla sağlanır. Septal deviasyon, nazal polip, akut ve kronik rinit gibi nazal konjesyonu artıran durumlarda hava akım rezistansında artış olur. Hava akımının sağlanabilmesi için nazal hava akım rezistansındaki artışa yanıt olarak artmış inspiratuvar yanıt oluşur. Bu durum hem hava akım hızının artışına hem de intralüminal basınç azalmasına neden olarak nazal tıkanıklığın daha alt bir segmentinin kollabe olmasına neden olur.

##### 2.1.2.3. Mekanik faktörler

Sağlıklı bireylerde uyanırken ve uykuda ÜSY açıktır. OSAS olanlarda farengeal hava yolu çapı uyanırken bile sağlıklı bireylere kıyasla küçüktür. ÜSY'nda tıkanıklık izlenmezken uyku esnasında ÜSY'nda tekrarlayan ciddi daralma ve tam tıkanıklıklar gelişir. Obezite hava yolunda yağ depolanması nedeniyle hava yolu lümeninde daralma oluşturarak ve ekstralüminal basıncı arttırarak hava yolu kollapsı

oluşturur (18). Ayrıca OSAS'lu hastalarda farenks mukozasındaki yüzey geriliminin azalmış olması kollaps gelişimini kolaylaştırmaktadır (19).

Postür yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nun kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OSAS'nun pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Hem apneik hem de nonapneik kişilerde yatar pozisyonda havayolu kesitsel alanı azalır ve havayolu direnci artar. Özellikle sırtüstü yatışlarda dilin ve palatal yapıların posteriora doğru kayması ve akciğer kompliyansının azalması ÜSY'nu daraltmaktadır. Lateral pozisyonda uyuyan OSAS'luların sırtüstü yatanlara göre farenks genişliği daha fazla bulunmuştur (20).

OSAS'unda ÜSY'nda hem mukozal hem de musküler dokularda inflamasyonda artış vardır (21). Bu durumun nedeni tekrarlayan hipoksinin neden olduğu sempatik sistem aktivasyonu ve oksidatif streştir (22). OSAS'lularda tekrarlayan ÜSY inflamasyonu hava yolunun kollabe olmasını kolaylaştırmaktadır.

#### 2.1.2.4. Nöromusküler fonksiyon

Kemik ve kıkırdak yapısı zayıf olan ÜSY'nun açıklığı, dilatör kaslar (genioglossus, tensör veli palatini ve hyoid üstü kaslar) sayesinde sağlanmaktadır. Bu kaslar içinde ÜSY dilatasyonu için en önemli olan genioglossus kasıdır (18). Bu kaslar inspirasyondan hemen önce kasılarak ÜSY'nun kollabe olmasına engel olur (10). OSAS patogenezindeki en önemli mekanizmalardan biri ÜSY dilatör kas aktivitesi yetersizliğidir (23). Dilatör kas fonksiyon bozukluğu, duysal nöronlarda nöropati, motor nöron denervasyonu ve kas kontraktıl fonksiyonlarındaki azalma ile açıklanmaktadır (11, 24).

#### 2.1.3. Risk faktörleri

OSAS için tanımlanmış en önemli risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, obezite kraniyofasiyal bozukluklar ve solunum yolu bozukluklarıdır. Sigara, burun tıkanıklığı, menopo ve aile öyküsünün de OSAS için ek risk faktörü olduğunu gösteren bildirimler de mevcuttur. Aşağıdaki Tabloda OSAS için risk faktörleri özetlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2.** OSAS Risk Faktörleri (21)



**Yaş:** Yaşla birlikte OSAS sıklığında bir artış olmakla birlikte altıncı ve yedinci dekattan sonra sabit bir görülme hızı oluşmaktadır (5). 65 yaş üzerinde bu azalmanın sebebinin OSAS'na bağlı mortalite nedeniyle rölatif bir azalma olabileceği de düşünülmektedir (25).

**Cinsiyet:** Mekanizması tam aydınlatılmamış olmakla birlikte OSAS erkeklerde kadınlardan iki-üç kat daha fazla görülmektedir (26). İleri yaşlarda bu farklılık azalmaktadır.

**Obezite:** Obezite hem erkeklerde hem de kadınlarda OSAS için ciddi bir risk faktörüdür (4, 26). Vücut kitle indeksi (VKİ)'ndeki artış ile OSAS prevalansında ciddi artış olmaktadır (25). Obezite hipoventilasyon sendromu (OHS) olan hastaların %80-90'ında OSAS da bulunmaktadır. Ayrıca boyun çevresindeki artış ile OSAS prevalansı arasında ilişki vardır (27). Boyun çevresi OSAS için belirleyici bir rol oynamasına rağmen OSAS tanısı için tek parametre olarak kullanılmamaktadır.

**Kraniyofasiyal ve üst solunum yolu anormallikleri:** Kraniyofasiyal ve üst solunum yolu yumuşak doku anormallikleri OSAS gelişmesine yatkınlık oluşturabilir (25). Anormal maksillar kemik yapısı veya kısa mandibula, geniş kraniyofasiyal kafa tabanı, tonsil hipertrofisi veya adenoid hipertrofi gibi durumlar OSAS'na yatkınlık oluşturur.

OSAS için diğer risk faktörleri burun tıkanıklığı, sigara ve alkol kullanımı, sedatif ilaç kullanımı, etnisite ve genetik faktörlerdir (28, 29). Yine VKİ ve yaştan bağımsız olarak postmenapozal kadınlarda OSAS görülme sıklığı artmıştır (30).

#### **2.1.4. Klinik bulgular**

Horlama, gündüz aşırı uyku hali ve tanıklı apne OSAS'nun en sık görülen semptomlarıdır. Horlama en yaygın görülen semptom olmakla birlikte spesifitesi

düşükken tanıklı apnenin OSAS için spesifitesi daha yüksektir (31). OSAS'nun klinik özellikleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** OSAS Klinik Özellikleri (32)

<ul style="list-style-type: none"><li>• Yüksek sesle horlama</li><li>• Gündüz uyku hali</li><li>• Tanıklı apne</li><li>• Dinlendirici olmayan uyku</li><li>• Boğulma ile uyanma</li><li>• Gece huzursuzluğu</li><li>• Sık uyanma, uykusuzluk</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Konsantrasyon eksikliği</li><li>• Bilişsel bozukluklar</li><li>• Ruhsal değişiklik</li><li>• Sabah baş ağrısı</li><li>• Canlı, garip, tehditkar rüyalar</li><li>• Gastroözofagial reflü</li><li>• Noktüri</li></ul>
--	---

#### 2.1.4.1 Horlama

Horlama uyku esnasında inspiyumun kısmi engellenmesi sonucu orofarenkste meydana gelen vibrasyonla oluşur. OSAS olan hastaların en erken ve en sık semptomudur. Hastalarda gündüz uyku hali oluşmadan ve uykuda solunum duraklaması yaşamadan yıllar önce horlama hikayeleri vardır (10). Horlama OSAS'lu hastalarda en yaygın görülen semptom olsa da habitual horlamanın oldukça yaygın olması nedeniyle hastalık için spesifitesi düşüktür. 36-50 yaş aralığındaki hastaların değerlendirildiği bir çalışmada erkeklerde horlama sıklığı %28,3-43,8, kadınlarda %6,3-18,8 olarak bildirilmiş ve yaşla birlikte artış gösterdiği saptanmıştır (33).

#### 2.1.4.2 Tanıklı apne

Hastaların doktora müracaatında en önemli semptom hastanın yakınları tarafından fark edilen apnedir. Ayrıca hasta apne veya hipopne periyodunda uyanırsa kendisinde boğulma hissi tarif edebilir.

#### 2.1.4.3 Gündüz aşırı uyku hali

OSAS'lu hastalar uyku esnasında yaşamış olduğu apne, hipopne ve arousallara bağlı olarak tekrarlayan uyku bölünmeleri yaşar. Bu nedenle hastalar gündüz aşırı uyku ihtiyacı hissederler. Oluşan bu uyku hali hastaların gündüz bilişsel (öğrenme becerisi, hafıza, dikkat, refleks davranışlar) ve motor fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Sosyal ve mesleki becerileri olumsuz etkileyen gündüz uyku hali iş ve trafik kazalarına

da sebebiyet verir (34). Bu durum özellikle ağır OSAS olgularında daha belirgindir. Gündüz aşırı uyku hali OSAS'lularda sık görülen ancak spesifik olmayan bir bulgudur (23). Gündüz aşırı uykululuk halinin değerlendirilmesi için çeşitli uyku sorgu formları kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kullanılan Epworth Uykululuk Ölçeği'dir (Tablo 4). Bu ölçekte toplam 8 durumda kişinin uyuklama olasılığı 0-3 puan arasında puanlanır. Toplamda 10 ve üzeri sonuçlar gündüz uyku hali için anlamlı sonuç olarak kabul edilir. Epworth Uykululuk Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun gündüz uykululuğunu göstermede etkin olduğu ülkemizde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (35).

**Tablo 4.** Epworth Uykululuk Ölçeği

	0	1	2	3
0= Hiçbir zaman uyuklamam 1= Uyuklama olasılığım az				
2= Uyuklama olasılığım orta derecede 3= Büyük olasılıkla uyurum				
1.) Otururken ve bir şeyler okurken				
2.) Televizyon seyrederken				
3.) Herkese açık bir yerde hareketsiz olarak otururken (Örneğin; tiyatro ya da bir toplantıda)				
4.) Ara vermeden en az bir saatlik bir araba yolculuğunda, yolcu olarak seyahat ederken				
5.) Koşullar uygun olduğunda, öğleden sonra dinlenmek için uzanınca				
6.) Birisiyle oturup, konuşurken				
7.) Alkol alınmamış öğlen yemeğinden sonra hareketsiz (sessiz bir ortamda) otururken				
8.) Trafikte kırmızı ışıkta birkaç dakika durduğunda (sürücü koltuğunda)				

## 2.1.5 Tanı Yöntemleri

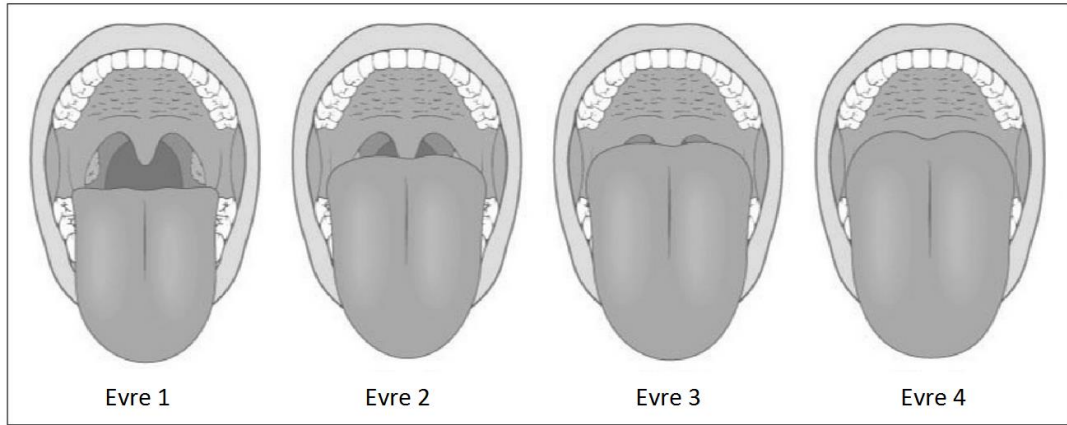
### 2.1.5.1 Fizik muayene

Fizik muayenenin OSAS'lu hastalarda önemli bir yeri olmasına rağmen hastalığa özgü bir muayene bulgusu bulunmamaktadır. Fizik muayenede hastalığa yatkınlık oluşturacak nazofarenks ve orofarenks patolojilerine yönelik değerlendirmeler yapılır. Burun muayenesinde OSAS'na yatkınlık oluşturacak septal deviasyon, nazal polip, konka hipertrofileri ve adenoid hipertrofisi gibi yapısal patolojiler ve rinosinüzit gibi inflamatuvar süreçler değerlendirilmelidir (36). Bu gibi

patolojilerin tanımlanması aynı zamanda hastanın tedavi planında uygun seçimin belirlenmesi için yol göstericidir. Özellikle burun yoluyla kullanılan CPAP cihazlarını tercih edecek olan hastalarda burun tıkanıklığının giderilmesi AHİ üzerine belirgin etki göstermezken yaşam kalitesini artırır (37).

Oral kavite muayene edilirken yumuşak damak, uvula, ağız içi protezler, dil ve dilin ağız içi pozisyonu değerlendirilmelidir. Dilin ağız içindeki boyutu ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilirken dil boyutu için dişlerin kapanma hizası kullanılır. Kapanma hizasının üzerine kadar taşan dil yerleşimlerinde büyük dilden bahsedilir. Dilin yumuşak damakla olan ilişkisi değerlendirilirken yaygın olarak Friedman skalası kullanılmaktadır (Şekil 2). Friedman skala bulgularıyla üst hava yolu açıklığı arasında ters bir ilişki vardır (38). Ayrıca hastalığın şiddetiyle korelasyon göstermektedir (39).

**Şekil 2.** Friedman Dil Pozisyonu



OSAS'lu hastalarda havayolu darlığı daha önceki bölümlerde tartışıldığı gibi farenksde oluşmaktadır. Bu nedenle bu hastaların muayenesinde farenksin endoskopik olarak incelenmesi gerekmektedir. Farenks hem havayolu genişliği hem de mukozal ve anatomik diğer lezyonlar açısından değerlendirilmelidir. Farenksin endoskopik incelemesi statik ve dinamik olarak yapılmaktadır. Hastalara Müller manevrası (ağız ve burun kapalıyken zorlu inspirasyon yaptırılması) yaptırılarak uyku sırasında tıkanıklığın olduğu bölge tahmin edilebilmektedir. Ayrıca bu muayene indüklenmiş uyku endoskopisi şeklinde yapılabilir (40). Tonsiller hem oral muayene hem de endoskopik muayene ile değerlendirilmelidir. Çünkü tonsillerin boyutu büyüdükçe hastalarda cerrahi başarı oranı artmaktadır.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) OSAS'na en sık eşlik eden hastalıktır. Bu nedenle hastalarda KOAH açısından alt solunum yolu muayenesi yapılmalıdır. Ayrıca akromegali, hipotiroidi, Tip 2 DM ve Marfan Sendromu gibi hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

#### 2.1.5.2 Radyolojik değerlendirme

OSAS tanı ve takibinde rutinde kullanılan bir radyolojik görüntüleme yöntemi bulunmamaktadır. Ancak hastalığın patofizyolojisini anlamaya yönelik ve tedavi yöntemi seçimini belirlemek amaçlı üst hava yollarını görüntülemeye bazı radyolojik tetkikler kullanılmaktadır. Bu amaçla özellikle yüz ve çene kemiklerinin yapısının anlaşılmasına yönelik direk grafiler ve uygulanacak cerrahi yöntemi belirlemek amaçlı bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi yöntemler kullanılmaktadır (41).

Sefalometrik grafi kraniofasiyal deformitelerin tanısında kullanılan X-ışınları kullanılarak gerçekleştirilen bir yöntemdir. Daha çok endoskopik muayenenin yapılamadığı çocukluk döneminde kullanılmaktadır. Sefalometrik grafi ile kafa tabanı, hyoid kemik pozisyonu, mandibula, farenksdeki hava açıklığı, dil boyutları ve uvula ölçüleriyle ilgili veri elde edilebilir (42).

#### 2.1.5.3 Polisomnografi

Polisomnografi (PSG) günümüzde OSAS tanısında altın standart olarak kullanılan tanı yöntemidir. Genellikle PSG tüm gece boyunca 6-8 saat boyunca yapılmaktadır. PSG uyku sırasında nörofizyoloji, kardiyak ve respiratuar parametrelerin gece boyunca eş zamanlı ve devamlı olarak kaydedilmesidir. Bu yöntemle uyku evreleri ve uyku esnasında organ ve sistemlere ait fonksiyonlar ve bu fonksiyonların uyku ile ilişkisi izlenebilmektedir. Standart PSG incelemesinde kaydedilmesi gereken parametreler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Standart Polisomnografi Parametreleri (43)

<ul style="list-style-type: none"><li>• Elektroensefalografi (EEG)</li><li>• Elektrokülografi (EOG)</li><li>• Elektromyografi (EMG-submental)</li><li>• Oral-nazal hava akımı</li><li>• Torakoabdominal solunum hareketleri</li><li>• Oksijen saturasyonu</li><li>• Elektrokardiografi (EKG)</li><li>• Elektromyografi (EMG-tibialis)</li><li>• Vücut pozisyonu</li></ul>
---

Uyku evrelerinin skorlanabilmesi için elektroensefalografi (EEG), elektrokülografi (EOG) ve submental yerleşimli elektromyografi (EMG) kanalına ihtiyaç vardır. Uyku EEG'si nörolojide kullanılan klinik EEG'den farklı olarak az sayıda elektrodun baş üzerine konmasıyla kaydedilir. PSG'de EOG kaydının yapılmasının başlıca iki nedeni vardır; REM döneminin karakteristik bulgusu olan hızlı göz hareketlerinin kaydı ve uyanıklıktan nonREM evre-1 uyku dönemine geçişte yavaş göz hareketlerinin tespit edilebilmesi. EMG kaydı ise kas tonusunu belirlemek için yapılmaktadır ve genellikle çeneye konulan bir kanal ile kayıt yapılmaktadır.

Uyku evreleri skorlanırken tüm uyku 30 saniyelik periyodları içeren sayfalara bölünür. Her bir sayfa epok olarak adlandırılır. Her epok ayrı ayrı değerlendirilir. Bir epokda birden fazla uyku evresi varsa epogun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanır.

Uyku 4 evreye ayrılarak incelenmektedir.

1. Evre 1 nonREM (N1): Yavaş göz hareketlerinin izlendiği, EEG'de teta dalgalarının (düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite) izlendiği epokta uyanıklık sonrası görülen uyku evresidir. Tüm gece uykusunun %2-5'ini oluşturur.
2. Evre 2 nonREM (N2): K kompleksi ve/veya uyku iğciğinin izlendiği nonREM uyku fazıdır. Tüm gece uykusunun %45-55'ini oluşturur.
3. Evre 3 nonREM (N3): EEG'de delta dalgalarının (yavaş dalga aktivitesi) izlendiği nonREM uyku evresidir. Epogun %20 de fazla delta dalgası içermesi N3 olarak kaydedilir. Tüm gece uykusunun %20-25'ini oluşturur.

4. REM (R) evresi: Hızlı göz hareketlerinin izlendiği, EEG’de testere dişi dalgaların görüldüğü ve EMG’de kas tonusunun en düşük izlendiği uyku evresidir. Tüm gece uykusunun %20-25’ini oluşturur.

PSG’de uyku evrelerine göre solunum olayları (apne, hipopne, RERA, arousal) ve solunum olaylarının pozisyonla olan ilişkisi değerlendirilir. Oksijen saturasyonundaki değişiklikler incelenir.

## **2.1.6 Tanı kriterleri ve farklı tipleri**

### 2.1.6.1 Tanı kriterleri

OSAS tanısı klinik semptomların varlığı ve solunum olaylarının (apne, hipopne, RERA) PSG veya sınırlı parametrelili uyku cihazlarıyla (out-of-center sleep testing: OCST) tespit edilmesiyle konulur. ICSD-3’e göre erişkinde OSAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır (1).

#### A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

1. Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
2. Hastanın uykusundan nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
3. Habitüel horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin hastanın yatak partneri tarafından tanımlanması
4. Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması.

B. PSG veya OCST’de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA

C. PSG veya OCST’de saatte 15 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA varlığı

OSAS apne ve hipopnelerin sıklığına göre derecelendirilir. Ayrıca AHİ’nin uyku evreleri ve pozisyon ile olan ilişkisi OSAS’nun farklı tiplerinin tanınmasını ve belirlenmesini sağlar. OSAS’nun AHİ’ye göre sınıflanması şu şekildedir (Tablo 6).

**Tablo 6.** OSAS'nun AHI'ye Göre Sınıflandırılması

AHI	OSAS Derecesi
< 5	Normal
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

#### 2.1.6.2 OSAS'nun tipleri

##### Klasik tip OSAS

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

##### Pozisyon bağımlı OSAS

OSAS tanılı hastada (AHI>5) nonsupin AHI'nin normal olması koşuluyla supin AHI'nin nonsupin AHI'den en az 2 kat fazla olması pozisyon bağımlı OSAS olarak adlandırılır (44).

##### REM bağımlı OSAS

OSAS tanısı olan bir hastanın REM-AHI/nonREM-AHI = 2 veya daha fazla ise veya AHI>5 olan bir hastada nonREM-AHI'nin normal olması REM bağımlı OSAS olarak adlandırılır (45). REM bağımlı OSAS hafif ve orta olgularda daha sık görülür (46). Bütün OSAS'luların yaklaşık üçte biri kadarı REM bağımlı tipi oluşturur. Kadınlarda erkeklerden daha sık ve genç OSAS'lularda yaşlılardan daha fazla görülmektedir (47).

##### Pozisyon ve REM bağımlı OSAS

Pozisyon bağımlı ve REM bağımlı OSAS durumlarının birlikte olmasıdır. Hastalarda apne ve hipopne en sık supin pozisyonunda ve uykunun REM evresinde görülür.

## Kompleks OSAS

OSAS tanısı konulup pozitif basınç tedavisi başlanılan hastaların bir kısmında daha önceden olmayan santral apne veya Cheyne-Stokes Solunumu gelişmesi veya var olan santral apnelerin artmasıyla karakterize olan tablo kompleks OSAS olarak adlandırılır (48).

## Overlap Sendromu

OSAS'na KOAH, astım veya interstisyel akciğer hastalığı gibi solunum sistemi hastalıklarının eşlik etmesidir. Bunlar içerisinde OSAS'na en sık eşlik eden KOAH'dır.

## 2.1.7 Tedavi

OSAS kesin tanısı PSG ile konulduktan sonraki basamak hastanın tedavisidir. OSAS tedavisi uzun vadeli ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Tedavinin ilk basamağı genel önlemlerdir (Tablo 7).

**Tablo 7.** OSAS'nda Genel Önlemler

- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Kilo verme</li><li>• Sigara bırakma</li><li>• Alkol ve sedatif ilaçlardan sakınılması</li><li>• Pozisyonel eğitim</li><li>• Eşlik eden hastalıkların tedavisi</li></ul> |
|---|

### 2.1.7.1 Genel önlemler

OSAS sıklığı her iki cinsiyette obezite ile artış göstermekte ve hastalığın ağırlığını arttırmaktadır (4, 26). Bu nedenle kilo verme tedavide oldukça etkin bir yöntemdir (49). Hastalara kilo vermeye yönelik olarak yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz ve düşük kalorili diyet önerilmelidir. Sigara, alkol ve sedatif ilaçların tüketimi OSAS kliniğinin ağırlaşmasına yol açmaktadır (28, 29). Bu nedenle hastaların sigara ve alkol tüketiminin durdurulması mutlaka önerilmelidir.

Hastalar sırt üstü yatarken yer çekiminin etkisiyle dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek farengial açıklığı küçültür ve bu durum farenks lümenini daraltarak ve hava akım hızının artışına bağlı lümen içi basıncı azaltarak farenksin

kollabe olmasını kolaylaştırır. Bu nedenle hastalarda supin pozisyonda apne görülme sıklığı artar. Hastaların yatış pozisyonunu değiştirerek AHI'nde belirgin iyileşmenin sağlandığı bilinmektedir. Hastalara pozisyon eğitimi, akustik sinyaller, elektrik şokları veya rahatsızlık veren diğer cihazlarla verilebilir.

OSAS hastalarının hipotiroidi ve akromegaliye yönelik semptomları sorgulanmalı ve fizik muayene bulguları araştırılmalıdır.

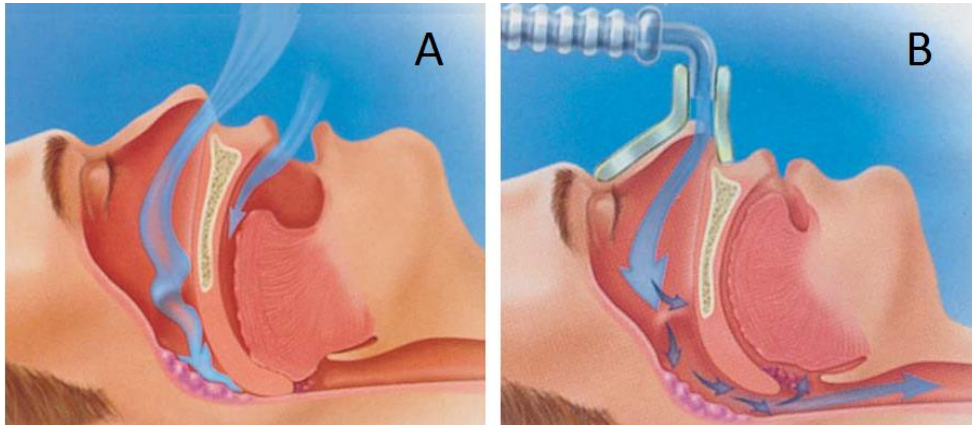
#### 2.1.7.2 ÜSY muayenesi

OSAS tanısı alan her hasta mutlaka ÜSY darlığı veya obstrüksiyonu açısından muayene edilmelidir. Seçilmiş vakalarda cerrahi girişimler planlanmalıdır.

#### 2.1.7.3 Pozitif basınç tedavisi

OSAS'nun altın standart tedavi yöntemi pozitif havayolu basıncı (PAP) tedavisidir. Hastalarda temel patoloji ÜSY'nda gelişen darlık nedeniyle hava yolunun uyku esnasında tıkanması olduğundan (Şekil 3A), PAP tedavisi ile ÜSY'na sürekli pozitif basınçlı hava vererek mekanik bir stent etkisiyle solunum yolunun kollapsına engel olunmaktadır (Şekil 3B).

**Şekil 3.** PAP tedavisi (50)



PAP tedavisinin ÜSY kaslarına etkisi olmadığından hastalığı tedavi edici etkisi yoktur. Hastalar sadece cihazı kullandığı süre boyunca fayda görmektedir. Hastaların tüm kullanım süresinin %70'den fazla olması ve gecede en az 4 saat kullanımı önerilmektedir (21). PAP tedavisinin organ ve sistemler üzerine olan etkisi şu şekilde özetlenebilir (Tablo 8).

**Tablo 8.** PAP Tedavisinin Etkileri (51)

Kanıt Düzeyi Yüksek
<ul style="list-style-type: none"><li>• AHI'nde azalma</li><li>• Subjektif uyku hali iyileşmesi</li><li>• Objektif uyku hali iyileşmesi</li></ul>
Kanıt Düzeyi Düşük
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yaşam kalitesinde artış</li><li>• Gece uyku kalitesinde artma</li><li>• Bilişsel fonksiyonlarda artış</li><li>• Kan basıncında azalma</li><li>• Pulmoner arter basıncında azalma</li><li>• Kardiyovasküler olayların riskinin azalması</li><li>• Araç kaza riskinin azalması</li><li>• Sempatik aktivitede azalma</li><li>• İnflamatuvar mediatörlerin azalması<ul style="list-style-type: none"><li>-Gece hemokonsantrasyonda azalma</li><li>-Azalmış sabah fibrinojen düzeyi</li><li>-Vasküler endotelial büyüme faktörlerinde azalma</li><li>-Adezyon molekülleri ve reaktif oksijen ürünlerinde azalma</li><li>-Trombosit aktivasyonu /agregasyonda azalma</li><li>-C-reaktif protein ve interlökin-6 düzeyinde azalma</li></ul></li><li>• Kardiyoversiyon sonrası atriyal fibrilasyon nüksünde azalma</li><li>• Konjestif kalp yetmezliği ve OSAS hastalarında ejeksiyon fraksiyonunda iyileşme</li></ul>

OSAS tedavisinde kullanılan PAP cihazları aşağıda özetlenmiştir.

### **CPAP**

Sürekli pozitif havayolu basıncı, PAP cihazların ilki ve OSAS tedavisinin standart, güvenli ve en etkin tedavi yöntemidir. İlk kez 1981 yılında kullanılan CPAP

yüksek devirli motor sayesinde hortum ve oronazal/nazal maske aracılığıyla, oda havasını ayarlanabilir basınçla hastaya verilmesini sağlayan bir cihazdır (52).

CPAP tedavisi OSAS'lu hastalarda ilk denenmesi gereken tedavi yöntemidir. Uygun şekilde kullanılan CPAP obstrüktif olayların oluşmasını engeller. Hastalarda apne/hipopnelerin ve horlamanın sonlanmasına, solunum çabasının ve kardiyak olayların düzelmesine ve oksijen saturasyonun normalleşmesine neden olur (50).

### **Otomatik CPAP**

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

### **BPAP**

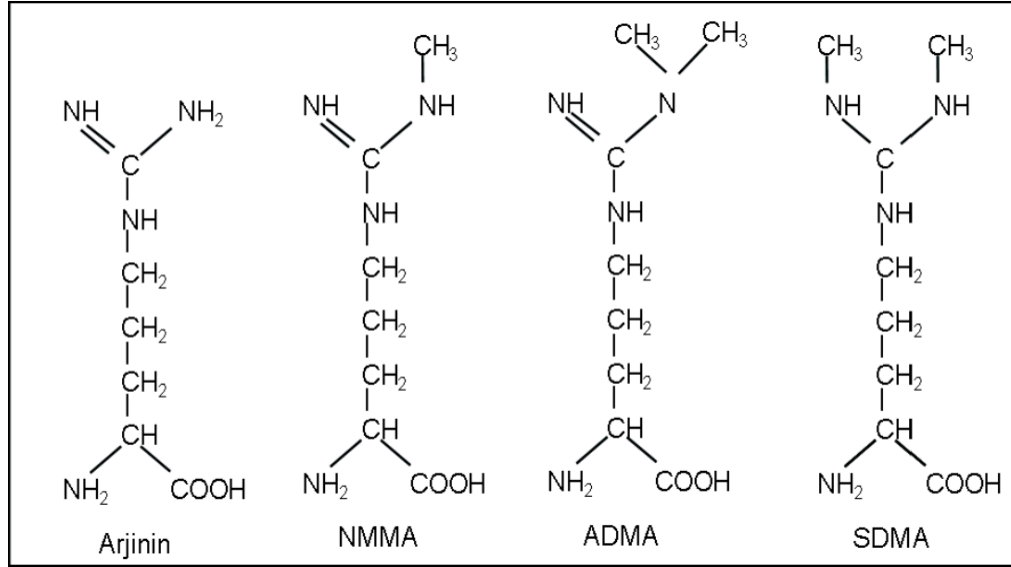
İki seviyeli PAP (Bilevel Positive Airway Pressure: BPAP) ilk kez 1990 yılında kullanıma girmiştir (53). CPAP'tan farkı solunum siklusunda inspirasyon (Inspiratory Positive Airway Pressure: IPAP) ve ekspirasyonda (Expiratory Positive Airway Pressure: EPAP) farklı basınç ayarları yapılmasına olanak sağlamasıdır (54). OSAS'lu hastalarda ilk tercih CPAP olmalı ve KOAH (overlap sendromu), obezite hipoventilasyon sendromu ve restriktif akciğer hastalıkları gibi ek hastalıkların olması durumunda veya basınç intoleransı gibi durumlarda BPAP cihazları tercih edilmelidir (50).

## **2.2. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA) ilk olarak 1970 yılında idrarla atılan metillenmiş arjininler olarak tanımlanmış ve 1992 yılında endojen NOS inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (55, 56). ADMA vasküler endotel hücreler de dahil birçok dokuda normal protein döngüsü sırasında arginin kalıntılarının metilizasyonu ile oluşmaktadır. Arginin metilizasyonunu protein arjinin metil transferaz (PRMT) enzimi yapmaktadır (57). PRMT'nin iki tipi vardır. Her iki tip enzimi arjininin monometillenmesini sağlar ve N<sup>G</sup>-monometil-L-arjinin (NMMA) oluşur. İkinci

metilizasyon Tip-1 PRMT ile ADMA oluşurken, Tip-2 PRMT ile simetrik dimetilargininin (SDMA) oluşmaktadır (Şekil 4) (58).

**Şekil 4.** L-Arjinin, NMMA, ADMA ve SDMA'nın Moleküler Formülleri (58)



ADMA'nin vücuttan uzaklaştırılması üç şekilde olmaktadır. Temel yolak hücre içerisinde dimetilargininin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından yıkılmasıdır. Hücre dışına çıkan ADMA'nın bir kısmı değişmeden idrarla atılmakta, az bir kısmı da dimetilargininin pirüvat aminotransferaz enzimi ile yıkılmaktadır (59). DDAH enzim fonksiyonundaki bozulma serum ADMA seviyesindeki ana artış nedeni olsa da böbrek fonksiyonlarının azaldığı durumlarda da serum ADMA seviyeleri artar. Kronik böbrek yetmezliğinde idrarla ADMA atılımı azaldığından serum konsantrasyonunda artış olur. 225 hemodiyaliz hastanın ortalama 33,4 ay süreli takibinde toplam 120 kardiyovasküler olay nedeniyle 81(%36) hastada ölüm gerçekleştiği görülmüş ve bu hastaların ADMA düzeyi ile kardiyovasküler olayları ve mortalite arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir (60). Başka bir çalışmada diyalize girmeyen eGFH<60 ml/dk olan 181 KBY hastası, böbrek hastalığı öyküsü olmayan 46 kontrol grubu kişiyle karşılaştırılmış, KBY olanlarda serum ADMA düzeyi daha yüksek saptanmıştır (61). Yine aynı çalışmada hastaların (n=164) bir yıllık takibinde serum ADMA düzeyi ile eGFH düşüşünün korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli moleküllerden biri nitrik oksittir (NO). Serbest ADMA, endotelial nitrik oksit sentaz (NOS)'ın endojen yarışmalı inhibitörüdür ve endotelial NOS'ın üretimini azaltmaktadır (62). Serumda artmış ADMA, nitrik oksit seviyesinde azalmaya yol açarak endotel disfonksiyonu yapmaktadır. NO'nun vasküler düz kasın gevşemesi, trombosit aktivasyonunun inhibisyonu, vasküler düz kas proliferasyonunun inhibisyonu ve lökosit adezyon inhibisyonu gibi birçok fonksiyonu vardır. NO'nun azaldığı durumlarda yukarıdaki sayılan fonksiyonlarda oluşan yetersizliğe bağlı başta kardiyovasküler sistem olmak üzere birçok organ ve sistem fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. ADMA yüksekliğinin görüldüğü durumlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo 9).

**Tablo 9.** ADMA'yi Yükselten Klinik Durumlar (61, 63-65)



### **2.3. Ambulatuvar Kan Basıncı İzlemi**

Hastalar normal günlük aktivitelerini sürdürürken taşınabilir bir elektronik alet sayesinde, programlanan aralıklarla gece ve gündüz kan basıncı ölçümünün belirlenebilen süre zarfında yapılmasına ambulatuvar kan basıncı izlemi (AKBİ) denilir. AKBİ'nin avantajları beyaz önlük hipertansiyonun dışlanabilmesi, antihipertansif tedavinin etkinliğinin ve tedaviye bağlı hipotansiyon gelişmesinin değerlendirilebilmesi, gece kan basıncı izleminin yapılabilmesi ve gün içi kan basıncındaki sirkadiyen ritmin değerlendirilebilmesidir. Ayrıca 2013 ESH/ESC klavuzunda AKBİ'nin ofis kan basıncı ölçümüne göre morbidite ve mortaliteyi

öngörmede daha başarılı olduğu belirtilmiştir (66). Aşağıdaki durumlarda kan basıncı ölçümlerinin AKBİ şeklinde yapılması önerilmektedir (Tablo 10).

**Tablo 10.** Ambulatuvar Kan Basıncı Ölçümü Önerilen Durumlar

- 
- Beyaz önlük hipertansiyonu şüphesi
  - Maskeli hipertansiyon şüphesi
  - Aynı ya da farklı muayenelerde ofis KB ölçümlerinin belirgin fark göstermesi
  - Otonom, postural, yemek sonrası, siesta ve ilaca bağlı hipotansiyon
  - Gebe kadınlarda şüpheli preeklampsi veya yüksek ofis KB
  - Gerçek ve yalancı dirençli hipertansiyonun belirlenmesi
  - Ofis ve ev KB ölçümleri arasında belirgin fark olması
  - Dipping durumunun değerlendirilmesi
  - KB değişkenliğinin değerlendirilmesi
  - Uyku apnesi, KBY veya diyabet gibi hastalığı olan kişilerde dipping yokluğu veya gece hipertansiyonu şüphesi
- 

Sağlıklı bireylerde gün içerisinde kan basıncı sirkadiyen bir ritim izler. Sabah saatlerinde en yüksek değerlerine ulaşan kan basıncı gün içerisinde yavaş bir düşüş göstermektedir ve gece en düşük seviyelerine inmektedir (67). Gece kan basıncındaki bu düşüş %10 ve üzerinde ise dipper, %10'un altında ise nondipper olarak adlandırılmaktadır. Gece kan basıncındaki bu fizyolojik düşüş ve ofis ölçümlerinin ev ölçümlerinden yüksek olması nedeniyle hipertansiyon tanımı 2013 ESH/ESC klavuzunda şu şekilde yapılmıştır (Tablo 11).

**Tablo 11.** Ofis ve Ofis Dışı Ölçümlere Göre Hipertansiyonun Tanımı (66)

		Sistolik (mmHg)		Diyastolik (mmHg)
Ofis	KB	≥140	ve/veya	≥90
Ambulatuvar	Gündüz (veya uyanık)	≥135	ve/veya	≥85
	Gece (veya uykuda)	≥120	ve/veya	≥70
	24 saat	≥130	ve/veya	≥80
Ev	KB	≥135	ve/veya	≥85

KB: Kan Basıncı

OSAS'lu hastalarda hipertansiyonun yaygın görülmesi ve sıklıkla dirençli hipertansiyonun etyolojisinde OSAS'nun yer alması nedeniyle bütün OSAS hastalarının kan basıncının takip edilmesi önerilmektedir (68-70). OSAS'lu hastalarda nokturnal hipertansiyon baskındır ve bu hastalarda artmış sıklıkta nondipper hipertansiyon görülür. Bu nedenle OSAS'lu hastaların kan basıncının AKBİ ile yapılması önerilmektedir (70).

#### 2.4. Sistatin C

Böbrek fonksiyon kapasitesinin değerlendirilmesinde en iyi yöntem glomerüler filtrasyon hızının (GFH) belirlenmesidir. Klinik pratikte böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem serum kreatinin seviyesinin ölçümü ve kreatinin klirensinin hesaplanmasıdır. Ancak kas kütlesi ve protein alımına bağlı kreatinin üretimi değişiklik gösterir. Tubüler sekresyonunun olması ve sekresyonunun enfeksiyon ve ilaçlardan etkilenmesi kreatinin seviyesini ve kreatinin klirensini etkilemektedir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının daha doğru tahmin edilmesi ve erken böbrek hasarının belirlenmesi için çeşitli moleküller araştırılmaktadır. Bunlar içerisinde en çok çalışılan molekül sistatin c'dir.

Sistatin c düşük molekül ağırlıklı, sistein proteaz inhibitörü bir proteindir. Glomerüllerden serbestçe filtre olur ve sekrete edilmez. Tubüllerden reabsorbe olarak metabolize edilir. Sistatin c'nin tüm çekirdekli hücrelerden üretildiği, üretim hızının sabit olduğu ve diyetten etkilenmediği düşünülmektedir (71). Ancak yaş, cinsiyet ve etnisiteden etkilenmektedir (72, 73). Sistatin c ile yapılmış çalışmalarda GFH'ni tahmin etmekte kreatinininden daha doğru sonuç verdiği gösterilmiştir (74, 75).

Özellikle GFH'daki hafif kayıplarda sistatin c, kreatininden daha doğru sonuçlar vermektedir (76, 77). Ayrıca sistatin c ve kreatinin kombine olarak kullanıldığı formüllerin GFH'nı daha doğru tahmin ettiği gösterilmiştir (78).

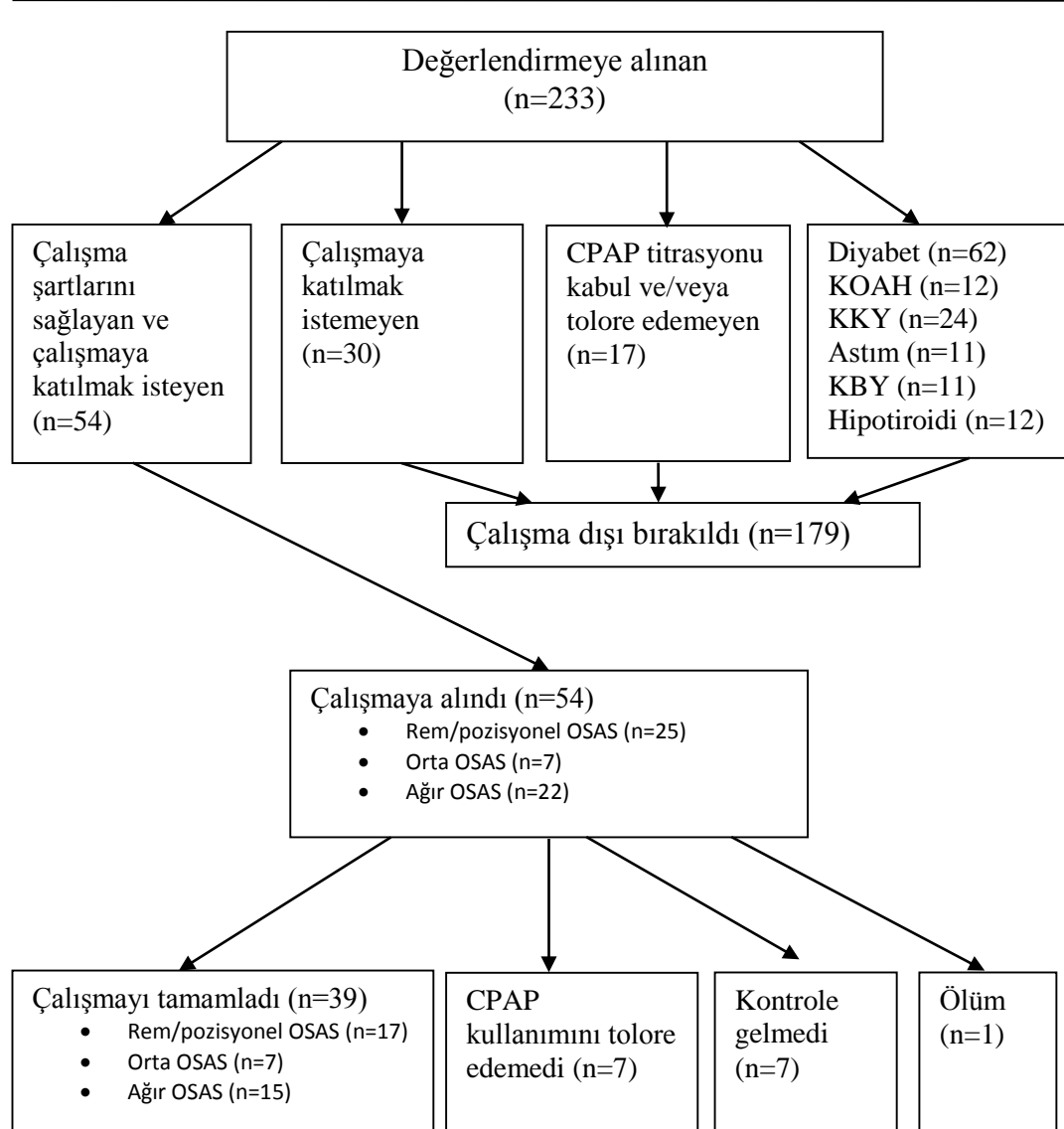
OSAS'lu hastalarda henüz serum kreatinini ve eGFH etkilenmeden sistatin c'nin erken böbrek hasarı belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür. Buna yönelik olarak yapılan çalışmalarda ağır OSAS'lu hastalarda serum kreatinini etkilenmeden sistatin c'nin yükseldiğini gösteren bildiriler mevcuttur (79, 80).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun izni alınarak ve Helsinki Deklerasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilen bu prospektif gözlemsel çalışmada, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Uyku Laboratuvarı'nda Eylül 2013-Ocak 2015 tarihleri arasında ilk kez tanı amaçlı PSG uygulanan erişkin yaş grubundaki ardışık 233 hasta değerlendirildi. Diyabet, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, astım, KOAH, hipotiroidi tanıları olan, diüretik ilaç kullanan ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Çalışmaya Alınan Hastaların Algoritması



PSG sonucuna göre OSAS tanısı konulan ve CPAP tedavisi planlanan hastalar içerisinde dışlama kriterlerini taşımayan 54 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca kontrol grubu için tanıklı apnesi olmayan 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Sağlıklı gönüllü grubundan Epworth Uykululuk Ölçeği 10 ve üzerinde olanlara PSG yapılarak uyku bozukluğu dışlandı. Tüm olgular çalışma öncesi yapılacak işlemler konusunda bilgilendirilerek yazılı onam belgeleri alındı. Sağlıklı gönüllülerin ve bütün hastaların CPAP tedavisi öncesinde kan ve idrar numuneleri alındı. 24 saatlik kan basıncı izlemi yapıldı. Hasta grubun CPAP tedavisinin 3. ayında tetkikleri tekrarlandı. Çalışmayı tamamlayan 39 hasta ve 15 sağlıklı gönüllü istatistiksel değerlendirmeye alındı.

### **3.2. Kan ve İdrar Örneklerinin Değerlendirilmesi**

Çalışmada kullanılan numuneler sabah 8:30-10:00 saatleri arasında alındı. Biyokimyasal parametreler için seperatörlü pıhtı aktivatörü içeren serum tüpleri kullanılarak uygun miktarda numune alındı. Biyokimyasal parametreler; BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor, AST, ALT, total ve direkt bilirubin, hormon parametreleri; TSH, serbest T<sub>4</sub> ve PTH, ROCHE COBAS 6000 Hitachi c501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otoanalizör cihazında ticari kitler (Roche Diagnostics, Germany) kullanılarak, hemogram ise BECMAN COULTER LH 780 (USA) cihazında ticari kitler kullanılarak bekletilmeden aynı gün çalışıldı. İdrar numuneleri DIRUI FUS-200 (China) cihazında bekletilmeden aynı gün çalışıldı. Aynı anda alınan kan numuneleri sistatin c ve ADMA için kullanılmak üzere 20 dk bekletildikten sonra tek bir hekim tarafından santrifüj edilerek, serumları ayrıldı, ependorf tüplerine porsiyonlanarak -80 °C’de saklandı. Sistatin c ve ADMA testleri ELİSA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile manuel olarak çalışıldı.

### **3.3. Uyku Çalışması**

Olgulara boy ve kilo ölçümleri yapıldı, gün içi uykululuk, horlama, gece uyanma sıklığı ve tanıklı apne semptomları sorgulandı. Gündüz uykululuk hali Epworth Uykululuk Ölçeği ile değerlendirildi ve toplam puanı 10’un üstünde olan ve çalışmayı kabul eden tüm olgulara uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi (SomnoMedics: Model: Somnoscreen PSG, Germany) uygulandı. Dört kanal EEG (elektroensefalografi), 2 kanal EOG (elektrookülografi), 2 kanal çene EMG (elektromyografi), ağız ve burun hava akımı (termistör ve nazal kanülle), toraks ve

abdomen hareketleri, vücut pozisyonu, horlama, EKG ve pulse oksimetre kayıtları alındı (en az 6 saat süreyle). Tüm kayıtlar bilgisayar ortamında manuel olarak skorlandı. Apne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımının tam kesilmesi, hipopne; 10 sn ve daha uzun süreyle ağız ve burunda hava akımında %30'den fazla azalma olması ve buna %4 desaturasyon ve/veya arousal eşlik etmesi olarak tanımlandı. Apne-hipopne indeksi  $\geq 5$  olan olgular OSAS kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar AHİ indeksi, pozisyon ve REM oranlarına göre; 25'i Pozisyonel/Rem bağımlı OSAS (Grup 1), 7'si orta OSAS (Grup 2), 22'si ağır OSAS (Grup 3), olarak 3 gruba ayrıldı. Çalışmayı tamamlayan 39 [Grup 1 (n=17), Grup 2 (n=7), Grup 3 (n=15)] hasta istatistiksel değerlendirmeye alındı.

### **3.4.Ambulatuvar Kan Basıncı Monitörizasyonu**

Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümleri için Scanlight III Version B (Medset Medizintechnik, Germany) hasta cihazları kullanıldı. Hastalar ölçümler öncesi işlem ve cihazlar konusunda bilgilendirildi. Normal günlük aktivitelerini yerine getirmeleri ve ölçümler sırasında hareketsiz kalmaları söylendi. Cihazlar 24 saat süre ile saat 08:00-24:00 arası (gündüz), saat 24:00-08:00 arası (gece) saatte bir ölçüm yapacak şekilde programlandı. Hastaların dominant olmayan kollarına manşon takılarak ölçümler başlatıldı. Sonuçlar bilgisayar destekli Padsy System Software Version 6.10a (Medset Medizintechnik, Germany) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların 24 saatlik, gündüz ve gece saatlerindeki sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı ve ortalama kan basıncı değerleri elde edildi. Gece kan basıncı ortalaması gündüz kan basıncı ortalamasından %10 ve üzerinde düşüş olanlar dipper kan basıncı olarak belirlendi. Gece kan basıncı ortalaması, gündüz kan basıncı ortalamasından %10 ve üzerinde düşüş olmayanlar nondipper kan basıncı olarak belirlendi. %25 ve üzerinde başarısız ölçümü olanlara yeniden ölçüm yapıldı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirme çalışmayı tamamlayan 39 hasta ve 15 sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ölçümlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan ve standart sapma olarak, kategorik yapıdaki verilere ait tanımlayıcı istatistikler ise sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal nitelikteki değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında

sayısal değişkenlerin ortalamaları bakımından karşılaştırmalarda ANOVA ve Kruskall Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise Post-hoc testi olarak Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır. Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrası sayısal değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında Paired t ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında kategorik değişkenlerin dağılımları bakımından karşılaştırmalar Pearson Kİ-Kare ve Fisher kesin testleri ile değerlendirilmiştir. Gruplarda ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavi sonrasında kategorik değişkenlerin görülme oranlarının karşılaştırılmasında ise Mc Nemar testi kullanılmıştır. Bazal değerlere göre yüzde değişimleri karşılaştırmak için (tedavi sonrası-tedavi öncesi)/tedavi öncesix100 formülü kullanılarak grup karşılaştırmalarında ANOVA ve Kruskall Wallis testleri kullanılmıştır. Farklılık çıkan grupların karşılaştırılmasında ise Tukey ve Dunn testlerinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 alınmış ve  $p \leq 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda NCSS 2007 ve SPSS (PASW 18) programları kullanılmıştır.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun özellikleri ve laboratuvar sonuçları şöyledi:

**Yaş:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 13).

**Vücut Kitle İndeksi:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi VKİ bakımından karşılaştırıldığında Grup 3 hastaların ortalaması, SG grubundan anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,05$ ), ancak diğer gruplar arasında VKİ ortalaması bakımından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

**Tablo 13.** Sağlıklı Gönüllü ve Hasta Gruplarının Yaş ve VKİ Ortalamalarının Karşılaştırılması

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Yaş	39,33±5,60	44,35±11,51	45,57±6,75	45,46±8,14
VKİ	28,49±3,67	30,59±3,91	31,21±2,27	34,19±6,27*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, \*:  $p<0,05$  (Sağlıklı gönüllülere göre)

**Cinsiyet:** Hastaların %12,8'i (5 kişi) kadın, %87,2'si (34 kişi) erkeklerden oluşmaktaydı. Sağlıklı Gönüllü Grubun %46,7'si (7 kişi) kadın, %53,3'ü (8 kişi) erkekti.

**Epworth Uykululuk Ölçeği:** Sağlıklı gönüllü ve diğer gruplar tedavi öncesi Epworth Uykululuk Ölçeği ortalaması bakımından karşılaştırıldığında Grup 3 hastaların Epworth Uykululuk Ölçeği ortalaması, SG Grubunun ortalamasından anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 14, Şekil 5). Ancak diğer gruplar arasında Epworth Uykululuk Ölçeği ortalaması bakımından anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ). Tedavi sonrası Epworth Uykululuk Ölçeği ortalaması, her üç grupta da tedavi öncesi Epworth Uykululuk Ölçeği ortalamasından anlamlı derecede daha düşüktü (her biri için  $p<0,05$ ) (Tablo 15). Epworth Uykululuk Ölçeği'nde yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 14.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Epworth Uykululuk Ölçeği

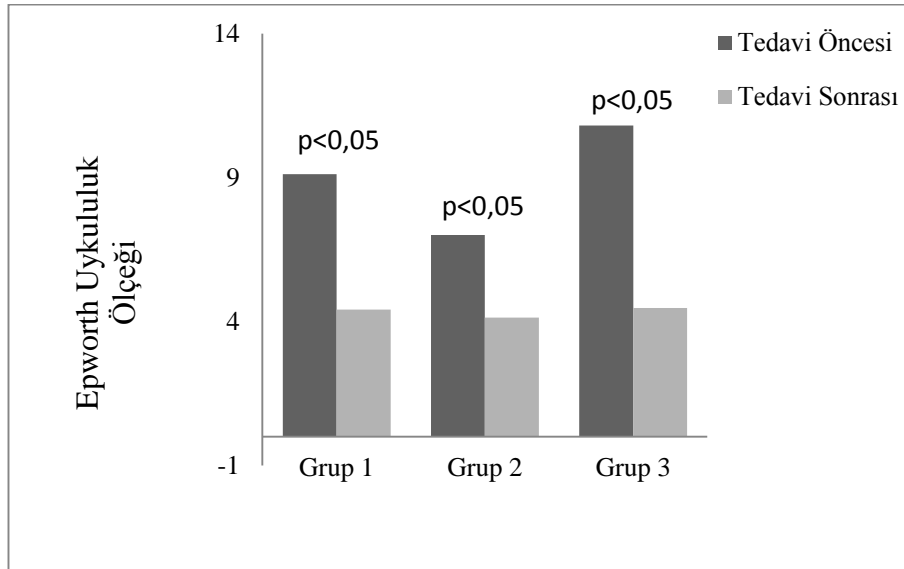
	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Epworth Uykululuk Ölçeği	4,86±4,61	9,11±4,68	7,00±4,24	10,80±5,74*

\*:p<0,05(Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 15.** Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Epworth Uykululuk Ölçeği

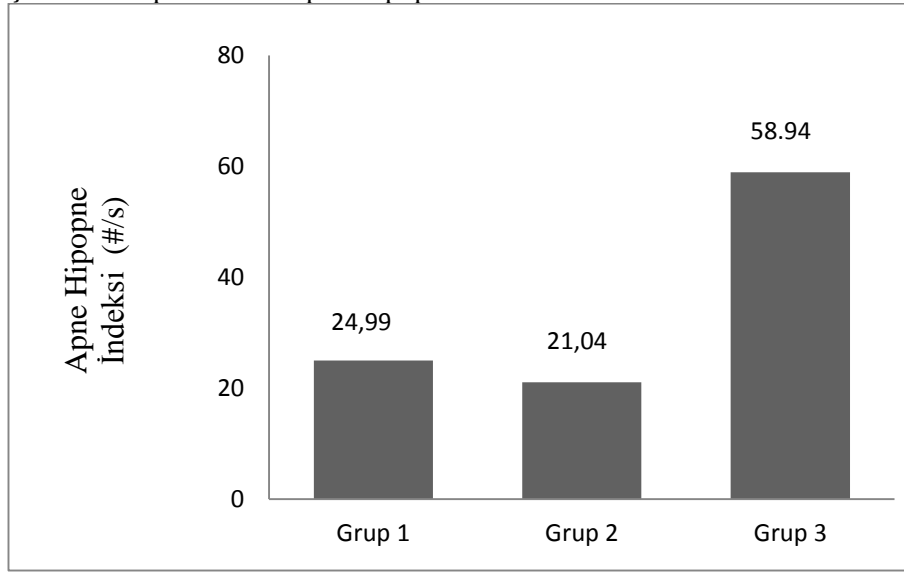
	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Epworth Uykululuk Ölçeği	9,11±4,68	4,41±2,62	<0,05	7,00±4,24	4,14±2,73	<0,05	10,80±5,74	4,46±2,53	<0,05

**Şekil 5.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Grupların Epworth Uykululuk Ölçeği



**Apne Hipopne İndeksi:** Grup 3 hastaların AHİ ortalamaları Grup 1 ve Grup 2 hastaların AHİ ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek iken (her biri için **p<0,05**), Grup 1 ile Grup 2 hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 6).

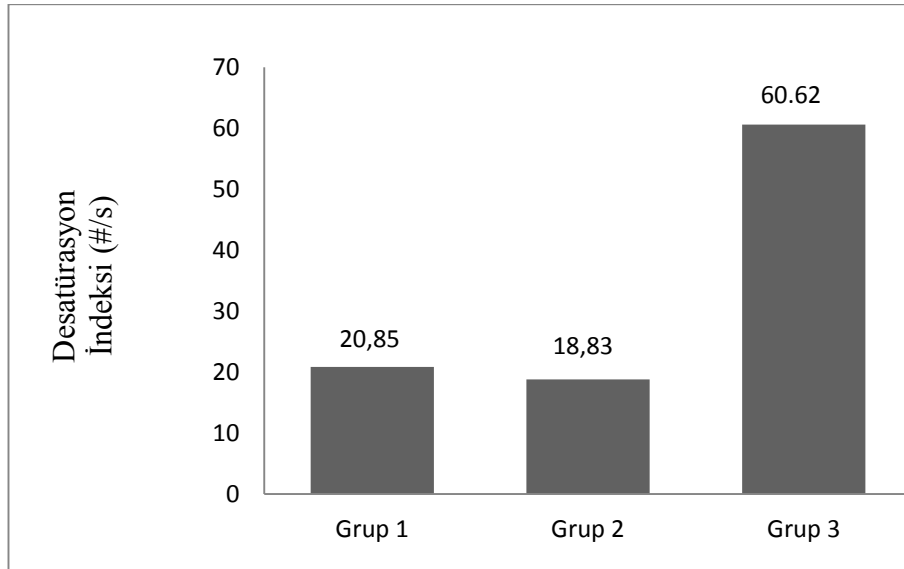
**Şekil 6.** Gruplara Göre Apne Hipopne İndeksi Ortalamaları



#: Apne hipopne epizodu, s: Saat

**Desatürasyon İndeksi:** Grup 3 hastaların desatürasyon indeksi ortalamaları Grup 1 ve Grup 2 hastaların desatürasyon indeksi ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek iken (her biri için  $p < 0,05$ ), Grup 1 ile Grup 2 hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ) (Şekil 7).

**Şekil 7.** Gruplara Göre Desatürasyon İndeksi Ortalamaları

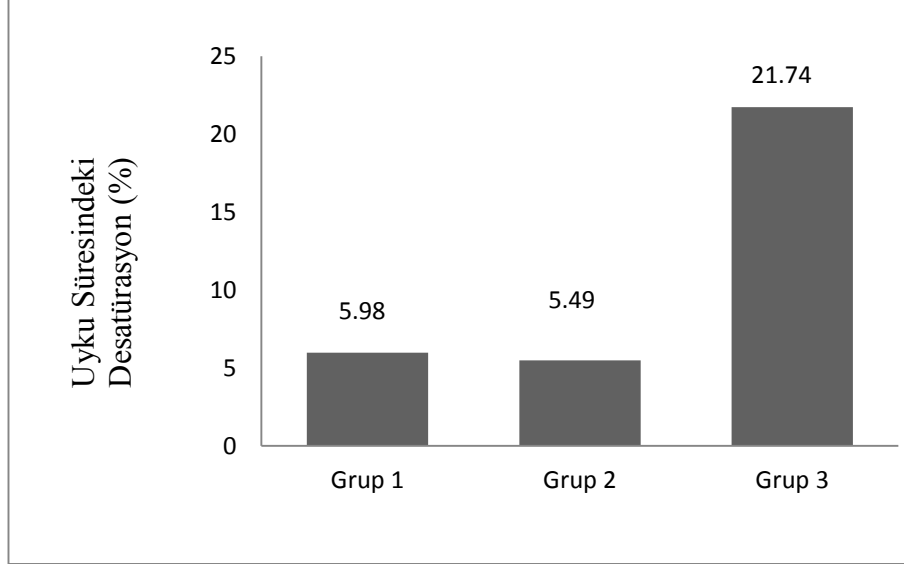


#: Desatürasyon epizodu, s: Saat

**Uyku Süresindeki Desatürasyon (%):** Grup 3 hastaların uyku süresindeki desatürasyon ortalamaları Grup 1 ve Grup 2 hastaların uyku süresindeki desatürasyon

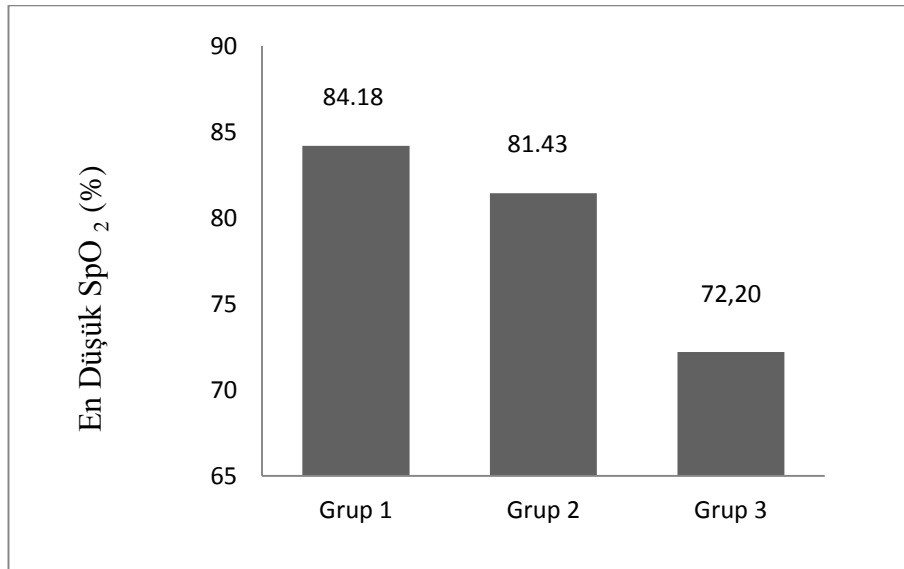
ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek iken (her biri için  $p<0,05$ ), Grup 1 ile Grup 2 hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ( $p>0,05$ ) (Şekil 8).

**Şekil 8.** Gruplara Göre Uyku Süresindeki Desatürasyon Ortalamaları



**En Düşük Oksijen Satürasyonu (SpO<sub>2</sub>):** Grup 2 ve Grup 3 hastaların en düşük SpO<sub>2</sub> ortalamaları Grup 1 hastaların en düşük SpO<sub>2</sub> ortalamasından anlamlı derecede daha düşük iken (her biri için  $p<0,05$ ), Grup 2 ile Grup 3 hastalar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Şekil 9).

**Şekil 9.** Gruplara Göre En Düşük SpO<sub>2</sub> Ortalamaları



**Hemogram Sonuçları:** Sağlıklı gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi hemogram parametrelerinin ortalamaları incelendiğinde, tedavi öncesi hemoglobin, beyaz küre ve trombosit ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 16). Tedavi öncesi ve tedavi sonrasında da hemoglobin, beyaz küre ve trombosit ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 17).

**Tablo 16.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Hemogram Parametreleri (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Hemoglobin (gr/dl)	14,09±2,41	14,94±1,13	14,58±1,85	15,34±1,58
Beyaz Küre (/mm <sup>3</sup> )	6087±1248	7498±1676	7432±1963	7456±1855
Trombosit (/mm <sup>3</sup> )	258±60	267±38	249±456	261±478

**Tablo 17.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Hemogram Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Hb (gr/dl)	14,94±1,13	15,01±1,29	>0,05	14,58±1,85	14,64±1,27	>0,05	15,34±1,58	15,28±1,42	>0,05
BK (/mm <sup>3</sup> )	7498±1676	7333±1300	>0,05	7432±1963	6801±2468	>0,05	7456±1855	7626±1371	>0,05
Tromb (/mm <sup>3</sup> )	267±38	262±45	>0,05	249±45	246±69	>0,05	261±47	256±48	>0,05

Hb: Hemoglobin, BK: Beyaz Küre, Tromb: Trombosit

**Açlık Kan Şekeri:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi açlık kan şekeri ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 18). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası açlık kan şekeri ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 19).

**Tablo 18.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Açlık Kan Şekeri (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	93,20±11,40	99,23±7,26	98,57±13,15	99,13±12,82

**Tablo 19.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Açlık Kan Şekeri Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	99,23±7,26	98,11±12,52	>0,05	98,57±13,15	101,00±9,41	>0,05	99,13±12,82	104,13±13,39	>0,05

**Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer gruplar tedavi öncesi böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitler açısından değerlendirildiğinde; kan üre nitrojeni (BUN), sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, fosfor ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 20). Ancak SG grubunun kreatinin ortalaması Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 hastaların kreatinin ortalamasından anlamlı derecede daha düşüktü ( **$p<0,05$** ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kreatinin, BUN, potasyum, klor, kalsiyum ve fosfor ortalamaları bakımından anlamlı fark gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 21). Grup 2 ve Grup 3 hastalarda tedavi sonrası sodyum ortalaması, tedavi öncesinden anlamlı derecede daha yüksekti ( **$p<0,05$** ). Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitlerin yüzde değişimleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 20.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Değerleri

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Kreatinin (mg/dl)	0,81±0,15	0,98±0,12*	0,91±0,16 *	0,95±0,12*
BUN (mg/dl)	11,43±3,23	12,88±1,99	13,86±4,81	12,07±2,58
Sodyum (mEq/L)	138,73±2,25	138,35±4,06	137,71±1,38	137,87±2,13
Potasyum (mEq/L)	4,35±0,32	4,32±0,36	4,46±0,20	4,36±0,48
Klor (mEq/L)	102,03±2,98	101,47±3,08	102,57±3,73	101,89±2,56
Kalsiyum (mg/dl)	9,44±0,37	9,47±0,40	9,54±0,15	9,43±0,38
Fosfor (mg/dl)	3,40±0,46	3,22±0,43	3,59±0,43	3,14±0,51

\*:p<0,05(Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 21.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolit Değerlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Kreatinin (mg/dl)	0,98±0,12	0,95±0,12	>0,05	0,91±0,16	0,88±0,10	>0,05	0,95±0,12	0,97±0,14	>0,05
BUN (mg/dl)	12,88±1,99	11,82±1,98	>0,05	13,86±4,81	14,43±2,3	>0,05	12,07±2,58	13,3±2,38	>0,05
Sodyum (mEq/L)	138,35±4,06	140,76±2,08	>0,05	137,71±1,38	140,57±1,40	<0,05	137,87±2,13	139,73±2,66	<0,05
Potasyum (mEq/L)	4,32±0,36	4,43±0,47	>0,05	4,46±0,20	4,31±0,24	>0,05	4,36±0,48	4,52±0,36	>0,05
Klor (mEq/L)	101,47±3,08	101,35±2,83	>0,05	102,57±3,73	102,00±1,41	>0,05	101,89±2,56	101,15±2,25	>0,05
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,40	9,47±0,39	>0,05	9,54±0,15	9,54±0,15	>0,05	9,43±0,38	9,38±0,52	>0,05
Fosfor (mg/dl)	3,22±0,43	3,23±0,49	>0,05	3,59±0,43	3,59±0,43	>0,05	3,14±0,51	3,16±0,43	>0,05

**Proteinüri:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi spot idrar protein/kreatinin düzeyi ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için p>0,05) (Tablo 22). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası spot idrar protein/kreatinin düzeyi ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık

gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 23). Spot idrar protein/kreatinin düzeyi yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 22.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Spot İdrar Protein/Kreatinin Düzeyi Ortalamaları (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/gr)	0,12±0,13	0,07±0,04	0,06±0,02	0,13±0,12

**Tablo 23.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Spot İdrar Protein/Kreatinin Düzeyinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
Spot İdrar Protein/Kreatinin (mg/gr)	0,07±0,04	0,08±0,10	>0,05	0,06±0,02	0,09±0,03	>0,05	0,13±0,12	0,11±0,12	>0,05

**Karaciğer Fonksiyon Testleri:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testleri incelendiğinde, tedavi öncesi total, indirekt ve direkt bilirubin ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 24). Ancak Grup 3 hastaların ALT ve AST ortalamaları SG grubunun ALT ve AST ortalamalarından anlamlı derecede daha yüksekti ( $p<0,05$ ). ALT, AST ve direkt bilirubin ortalamaları bakımından, tedavi öncesi ve tedavi sonrası arasında bütün gruplarda fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 25). Grup 2 hastalarda tedavi sonrası total bilirubin ortalaması, tedavi öncesinden anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Grup 1 ve Grup 2 hastaların indirekt bilirubin ortalaması tedavi öncesinden anlamlı derecede daha düşüktü ( $p<0,05$ ). Bilirubin düzeylerindeki yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 24.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Karaciğer Fonksiyon Testleri

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
ALT (IU/ml)	18,90±5,77	31,53±23,54	34,29±31,80	47,60±30,48*
AST (IU/ml)	19,83±5,62	30,47±18,02	26,14±12,77	34,47±14,14*
Total Bilirubin (mg/dl)	0,58±0,34	0,73±0,30	0,59±0,26	0,77±0,30
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,17±0,11	0,18±0,08	0,12±0,68	0,18±0,08
İndirekt Bilirubin (mg/dl)	0,42±0,26	0,55±0,25	0,46±0,21	0,59±0,25

\*:p<0,05 (Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 25.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
ALT (IU/ml)	31,53±23,54	35,36±48,27	>0,05	34,29±31,80	26,00±16,60	>0,05	47,60±30,48	43,13±23,49	>0,05
AST (IU/ml)	30,47±18,02	27,38±21,02	>0,05	26,14±12,77	22,37±8,15	>0,05	34,47±14,14	30,73±12,82	>0,05
Total Bilirubin (mg/dl)	0,73±0,30	0,63±0,39	>0,05	0,59±0,26	0,44±0,31	<0,05	0,77±0,30	0,70±0,42	>0,05
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,18±0,08	0,11±0,10	>0,05	0,12±0,68	0,16±0,88	>0,05	0,18±0,08	0,20±0,07	>0,05
İndirekt Bilirubin (mg/dl)	0,55±0,25	0,45±0,29	<0,05	0,46±0,21	0,28±0,22	<0,05	0,59±0,25	0,49±0,37	>0,05

**Tiroid Fonksiyon Testleri:** Sağlıklı gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri incelendiğinde, tedavi öncesi TSH ve serbest T4 ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için p>0,05) (Tablo 26). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası TSH ve serbest T4 ortalamaları bakımından anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05) (Tablo 27).

**Tablo 26.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Tiroid Fonksiyon Testleri (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
TSH (uIU/ml)	1,80±1,21	1,76±1,48	2,38±1,52	1,54±0,63
Serbest T4 (ng/dl)	1,12±0,25	1,16±0,21	0,96±0,28	1,06±0,26

**Tablo 27.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P
TSH (uIU/ml)	1,76±1,48	1,28±0,69	>0,05	2,38±1,52	2,48±1,72	>0,05	1,54±0,63	1,78±1,08	>0,05
Serbest T4 (ng/dl)	1,16±0,21	1,22±0,18	>0,05	0,96±0,28	1,19±0,22	>0,05	1,06±0,26	1,27±0,21	>0,05

**Sistatin C Düzeyi :** Sağlıklı gönüllü ve diğer gruplar tedavi öncesi sistatin c düzeyi bakımından karşılaştırıldığında Grup 3 hastaların sistatin c ortalamasının, SG grubunun sistatin c ortalamasından anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ) (Tablo 28). Tedavi sonrası Grup 3 hastaların sistatin c ortalaması tedavi öncesine göre daha düşük saptanırken ( $p<0,05$ ), diğer gruplarda anlamlı fark gözlemlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 29, Şekil 10). Sistatin c düzeyinde yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 28.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Sistatin C Düzeyleri

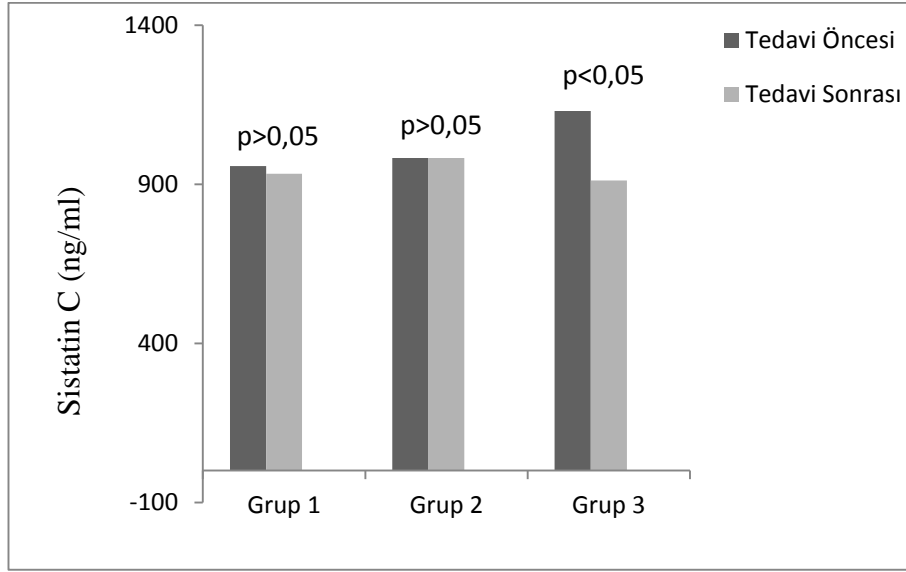
	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Sistatin C (ng/ml)	775,47±149,44	956,82±217,50	983,71±309,91	1138,20±292,29*

\*: $p<0,05$  (Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 29.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sistatin C Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Sistatin C (ng/ml)	956,82±217,50	932,76±257,03	>0,05	983,71±309,91	1007,14±186,38	>0,05	1138,20±292,29	912,46±236,46	<0,05

**Şekil 10.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Sistatin C Düzeylerinin Karşılaştırılması



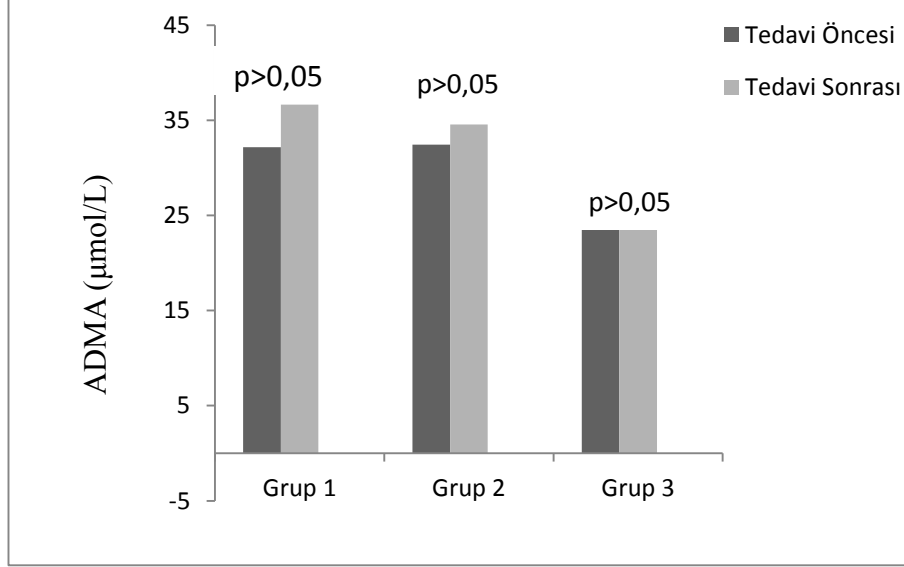
**Serum ADMA Düzeyi:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi serum ADMA düzeyi ortalamaları incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 30). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum ADMA düzeyi ortalamaları bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 31, Şekil 11). Serum ADMA miktarında yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

**Tablo 30.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Serum ADMA Düzeyi Ortalamaları (SG'e göre tüm gruplarda  $p>0,05$ )

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Serum ADMA Düzeyi ( $\mu\text{mol/L}$ )	30,73±10,66	32,18±30,54	32,43±16,60	24,60±10,76

**Tablo 31.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum ADMA Düzeyinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Serum ADMA Düzeyi( $\mu\text{mol/L}$ )	32,18 $\pm$ 30,54	36,65 $\pm$ 31,54	>0,05	32,43 $\pm$ 16,60	34,57 $\pm$ 16,78	>0,05	24,60 $\pm$ 10,76	24,20 $\pm$ 8,19	>0,05

**Şekil 11.** Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Serum ADMA Ortalamaları

**Kreatinin Tabanlı eGFH:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer grupların tedavi öncesi MDRD formülüyle kreatinin tabanlı eGFH ( $e\text{GFH}_{\text{kr}}$ ) ortalamaları karşılaştırıldığında SG grubunun  $e\text{GFH}_{\text{kr}}$  ortalaması, hasta gruplarının  $e\text{GFH}_{\text{kr}}$  ortalamasından anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ) (Tablo 32). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası  $e\text{GFH}_{\text{kr}}$  ortalamaları bakımından anlamlı fark gözlenmedi (her biri için  $p>0,05$ ) (Tablo 33, Şekil 12).  $e\text{GFH}_{\text{kr}}$  yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ) (Ek tablo 1).

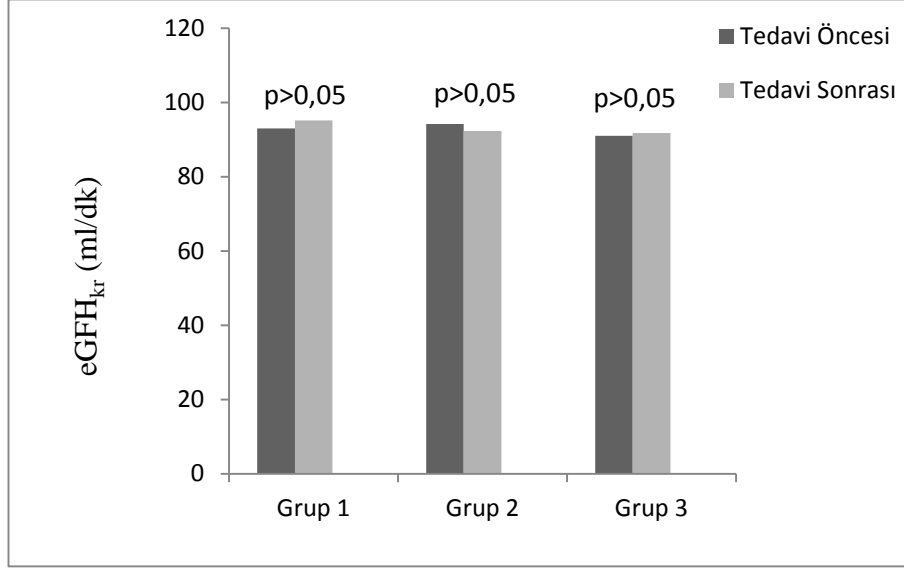
**Tablo 32.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının  $e\text{GFH}_{\text{kr}}$  Ortalamaları

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
$e\text{GFH}_{\text{kr}}$ (ml/dk)	105,86 $\pm$ 14,19	93,00 $\pm$ 15,04*	94,43 $\pm$ 13,31*	91,00 $\pm$ 12,02*

\*: $p<0,05$  (Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 33.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>kr</sub> Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
eGFH <sub>kr</sub> (ml/dk)	93,00±15,04	95,18±12,98	>0,05	94,43±3,31	92,29±9,09	>0,05	91,00±12,02	92,00±14,69	>0,05

**Şekil 12.** Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>kr</sub> Ortalamaları

**Sistatin C Tabanlı eGFH:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer gruplar tedavi öncesi MDRD formülüyle sistatin c tabanlı eGFH (eGFH<sub>sis</sub>) ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında Grup 3 hastaların eGFH<sub>sis</sub> ortalaması, SG grubunun eGFH<sub>sis</sub> ortalamasından anlamlı derecede düşüktü (**p<0,05**) (Tablo 34). Tedavi sonrası Grup 1 ve Grup 2 hastaların eGFH<sub>sis</sub> ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı fark göstermezken (her biri için p>0,05), Grup 3 hastaların tedavi sonrası eGFH<sub>sis</sub> ortalaması tedavi öncesinden anlamlı derecede daha yüksekti (**p<0,05**) (Tablo 35, Şekil 13). eGFH<sub>sis</sub> yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05) (Ek tablo 1).

**Tablo 34.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının eGFH<sub>sis</sub> Ortalamaları

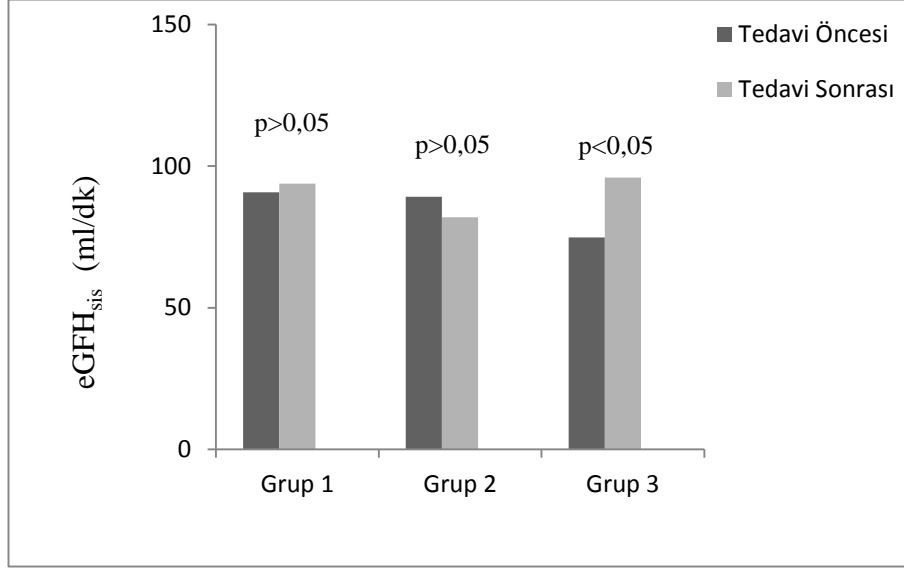
	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
eGFH <sub>sis</sub> (ml/dk)	106,93±14,83	90,82±24,33	89,14±29,38	74,80±24,56*

\*:p<0,05 (Sağlıklı gönüllülere göre)

**Tablo 35.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>sis</sub> Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
eGFH <sub>sis</sub> (ml/dk)	90,82± 24,33	93,88± 28,53	>0,05	89,14± 29,38	82,00± 18,90	>0,05	74,80± 24,56	96,00± 25,54	<0,05

**Şekil 13.** Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası eGFH<sub>sis</sub> Ortalamaları



**Kan Basıncı:** Sağlıklı Gönüllü ve diğer gruplar tedavi öncesi kan basıncı (KB) ortalamaları bakımından karşılaştırıldığında Grup 3 hastaların gündüz sistolik kan basıncı (SKB) ortalaması ve gündüz ortalama kan basıncı (OKB) ortalaması, SG grubundan anlamlı derecede yüksekti (**p<0,05**) (Tablo 36). Tedavi sonrası Grup 1 ve Grup 2 hastaların KB ortalamaları tedavi öncesine göre anlamlı fark göstermezken (her biri için p>0,05), Grup 3 hastaların tedavi sonrası gündüz SKB ortalaması ve gündüz OKB ortalaması tedavi öncesinden anlamlı derecede daha düşüktü (**p<0,05**) (Tablo 37). Kan basıncı ölçümlerinde yüzde değişimler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05) (Ek tablo 1). Tedavi öncesinde nondipper tansiyonu olanların %72'sinde tedaviden sonra dipper tansiyon saptandı (Tablo 38-40, Grafik 12).

**Tablo 36.** SG ile Karşılaştırıldığında Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Kan Basıncı (mmHg) Ortalamaları

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Gündüz SKB	116,93±10,47	128,82±15,62	125,57±14,11	134,87±12,85*
Gündüz DKB	75,80±10,93	82,94±12,34	77,42±11,67	84,53±8,72
Gündüz OKB	89,51,93±10,45	98,23±12,97	93,48±12,29	101,31±9,69*
Gece SKB	107,13±10,91	116,18±14,84	117,14±11,74	120,27±17,16
Gece DKB	68,13±9,03	72,29±13,30	72,14±9,81	75,07±13,58
Gece OKB	81,13±9,17	86,92±13,36	87,14±10,14	90,13±14,40

\*:p<0,05 (Sağlıklı gönüllülere göre) SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı

**Tablo 37.** Gruplara Göre Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Kan Basıncı (mmHg) Ortalamaları

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Gündüz SKB	128,82±15,62	129,70±20,13	>0,05	125,57±14,11	124,85±14,04	>0,05	134,87±12,85	128,60±10,34	<0,05
Gündüz DKB	82,94±12,34	83,65±12,26	>0,05	77,42±11,67	76,87±9,70	>0,05	84,53±8,72	82,87±8,69	>0,05
Gündüz OKB	98,23±12,97	99,00±14,48	>0,05	93,48±12,29	92,86±11,08	>0,05	101,31±9,69	98,11±8,71	<0,05
Gece SKB	116,18±14,84	118,06±17,06	>0,05	117,14±11,74	111,14±13,34	>0,05	120,27±17,16	116,67±11,73	>0,05
Gece DKB	72,29±13,30	73,47±12,25	>0,05	72,14±9,81	69,28±9,05	>0,05	75,07±13,58	73,60±12,19	>0,05
Gece OKB	86,92±13,36	88,33±13,63	>0,05	87,14±10,14	83,24±10,20	>0,05	90,13±14,40	87,96±11,54	>0,05

SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, OKB: Ortalama kan basıncı

**Tablo 38.** SG ve Tedavi Öncesi Hasta Gruplarının Dipper ve Nondipper Durumu

	SG	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Dipper KB	11(%73,3)	5(%29,4)	1(%14,3)	8(%53,3)
Nondipper KB	4(%26,7)	12(%70,6)	6(%85,7)	7(%46,7)

KB: Kan basıncı

**Tablo 39.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Dipper ve Nondipper Durumu

	Grup 1			Grup 2			Grup 3		
	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Dipper KB	5 (%29,4)	12 (%29,4)	<0,05	1 (%14,3)	5 (%71,4)	<0,05	8 (%53,3)	12 (%80,0)	<0,05
Nondipper KB	12 (%70,6)	5 (%29,4)	<0,05	6 (%85,7)	2 (%28,6)	<0,05	7 (%46,7)	3 (%20,0)	<0,05

KB: Kan Basıncı

**Tablo 40.** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Bütün Hastalarda Dipper ve Nondipper Durumu

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Dipper	14(%35,9)	29(%46,3)	<0,05
Nondipper	25(%64,1)	10(%25,6)	<0,05

KB: Kan basıncı

## 6. TARTIŞMA

OSAS'lu hastalarda mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (81). Bunlar içerisinde en yaygın görülen hipertansiyondur (68). OSAS'nda tekrarlayan hipoksi ve uykuda bölünmelere bağlı olarak oluşan oksitatif stres, sempatik sistem aktivasyonu ve inflamasyon hipertansiyona yol açmaktadır (82). OSAS, hipertansiyon için ciddi risk faktörüdür ve bu hastaların %50'sinden fazlasında hipertansiyon vardır (83). 40 yaş ve üzeri 6132 hasta ile yapılan bir çalışmada OSAS ile hipertansiyon arasında ciddi bir ilişki olduğu AHİ ile hipertansiyon görülme oranının doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (84). Winconsin Sleep Cohort Study 709 olgunun 4-8 yıl boyunca prospektif olarak takip edildiği bir çalışmadır. Bu çalışmada katılımcılar AHİ 0,1-4,9, 5-14,9 ve  $\geq 15$  olmak üzere 3 grupta takibe alınmış ve AHİ=0 olan hastalar ile karşılaştırıldığında; hipertansiyon gelişme risk oranı (odds ratio) sırasıyla 1.42, 2.03 ve 2.89 olarak saptanmıştır (85). Hipertansiyon nedeniyle takip edilen ve dirençli hipertansiyon saptanan hastaların incelendiği başka bir çalışmada hastaların %64'ünde OSAS tespit edilmiştir. İkinci sırada %5,6 ile primer aldosteronizm yer almaktadır (86). Ülkemizde yapılan bir çalışmada uyku bozukluğu ön tanısıyla uyku laboratuvarına müracaat eden 263 hasta değerlendirilmiş ve OSAS olan hastalarda hipertansiyon sıklığı %28,6 bulunurken, OSAS olmayanlarda hipertansiyon sıklığı %7,4 olarak tespit edilmiştir (87). Çalışmamızda hastaların ambulatuvar kan basınçlarını gece ve gündüz ölçümleri olarak değerlendirdik. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında ağır OSAS grubunun gündüz SKB ortalaması ve gündüz OKB ölçümünün daha yüksek olduğunu gördük. Bu bulgu hastalığın şiddetiyle kan basıncındaki yükselmeyi desteklemektedir.

OSAS'lu hastalarda CPAP tedavisinin tıkaçıcı apne ve hipopnelere engel olarak sempatik sistem aktivasyonunu azaltıp KB'nı düşürdüğü düşünülmektedir (83). Dhillon ve arkadaşları 180 hipertansif OSAS'lu hastada CPAP tedavisinin kan basıncı üzerine etkisini incelemiştir. Çalışmaya katılan hastaların SKB ortalamalarının 11.2 mmHg ( $p<000.1$ ), DKB ortalamasının 5,9 mmHg ( $p<000.1$ ) düştüğünü göstermiştir (88). Pepperell ve arkadaşları OSAS tanısı alan ve CPAP tedavisi başlanan hastaları rastgele 2 gruba ayırmış ve bir gruba (n=59) terapötik dozda CPAP tedavisi verirken, kontrol grubuna (n=59) bir cm H<sub>2</sub>O basıncında subterapötik CPAP ile takip etmiştir.

Bir ay sonra ambulatuvar kan basıncı ölçümlerini tedavi öncesiyle karşılaştırmıştır. Terapötik CPAP uygulanan hastalarda gündüz ve gece sistolik ve diyastolik KB'ni daha düşük saptamıştır (89). Muxfeldt ve arkadaşları 434 dirençli hipertansiyon olgusunu tarayarak, bu hastalar içerisinde 117 hastaya orta ve ağır OSAS (ortalama AHİ=41, %58,5 ağır) tanısı konulmuştur. Bu hastalardan 57 kişiye CPAP tedavisi verilmiş, kontrol grubu olarak 60 hasta ise CPAP tedavisi verilmeden mevcut antihipertansifleri korunarak takip edilmiştir. Altı ay CPAP tedavisi sonrasında, CPAP tedavisi alan grup kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hastaların gündüz ve gece kan basıncı ölçümlerinde anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür. CPAP tedavisi alanlarda gece SKB ölçümlerinde 4,7 mmHg'lik istatistiksel anlamlı olmayan bir düşüş olmuştur (69). Varounis ve arkadaşları beş çalışma ve 369 hastayı değerlendirdiği bir meta-analizde, CPAP tedavisinin kan basıncını düşürmede etkin olduğu bildirilmiştir (90). Yakın zamanda yayınlanan yedi klinik çalışmanın (794 hasta) değerlendirildiği başka bir meta-analizde OSAS ve hipertansiyon tanıları olan hastalarda CPAP tedavisinin ambulatuvar KB üzerine etkileri araştırılmıştır. Hastalarda ortalama DKB'nda düşüş izlenirken SKB'nda düşüş olmadığı bildirilmiştir (91). Çalışmamızda yer alan hastalarda üç aylık CPAP tedavisi sonrasında ağır OSAS grubunda gündüz SKB ve OKB'nın anlamlı bir şekilde düştüğünü gördük. Buna karşılık diğer gruplarda gündüz ve gece KB değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı bir düşüş yoktu. Ağır OSAS grubunda orta ve hafif OSAS'lulara göre hastalığın hedef organ hasarları daha erken ve daha kuvvetli oluşmaktadır. Bu nedenle CPAP tedavisinin etkinliği ağır OSAS grubunda diğer gruplara göre daha belirgindir. Ağır OSAS grubunda CPAP tedavisiyle kan basıncındaki düşüş bu durumu desteklemektedir.

OSAS'lu hastalarda normal popülasyona kıyasla daha yaygın hipertansiyon varlığının yanında diğer önemli bir problem de nondipper kan basıncının bu hastalarda artmış sıklıkta görülmesidir (92, 93). Nondipper hipertansiyon dipper hipertansiyona kıyasla kardivasküler mortalite ve morbidite için artmış riske sahiptir (94). Loreda ve arkadaşları tedavi almayan 44 OSAS hastasında nondipper kan basıncını %84 olarak bildirmiştir (95). Bizim çalışmamızda tedavi öncesi sağlıklı gönüllülerde nondipper kan basıncı %26,7 iken OSAS hasta gruplarında nondipper kan basıncı %64,1 idi. Hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla oldukça yüksek oranda nondipper kan basıncı olması, gece boyunca devam eden apne ve hipopnelere bağlı hipoksi sonucu gelişen

sempatik aktivasyon, endotel kaynaklı vazokonstriktör mediatörlerin salınımı ve baroreseptör disfonksiyonuna bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Martínez-García ve arkadaşları dirençli hipertansiyonu olan OSAS tanısı konulan (AHI>15) hastaları rastgele 2 gruba ayırarak bir gruba (n=98) CPAP tedavisi vermiş, kontrol grubuna (n=96) ise CPAP tedavisi verilmeden takibe almıştır. Çalışmada 24 saatlik KB ölçümünde 3,1 mmHg düşüş izlenmiştir (p=0,02). Bunun yanında başlangıçta hastaların %25'i dipper kan basıncına sahipken CPAP tedavisi sonrası kontrol grubuna (%21,6) göre tedavi alanlarda (%35,9) dipper durumunda anlamlı artış izlenmiştir (96). Bizim çalışmamızda hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde nondipper kan basıncı %64,7 idi. Üç aylık CPAP tedavisi sonrasında nondipper kan basıncı oranı %25,6 idi. Tedavi öncesinde nondipper kan basıncı olanların %72'sinde tedaviden sonra dipper kan basıncı saptadık. Böylece bu çalışmayla CPAP tedavisinin OSAS'nda artmış sıklıkta görülen ve kardiyovasküler hastalıkları için KB yüksekliğinden bağımsız bir risk faktörü olan nondipper kan basıncının CPAP tedavisiyle oldukça yüksek bir oranda normale döndüğünü göstermiş olduk. CPAP tedavisiyle hastaların kan basıncındaki fizyolojik sürece geri dönüşün, uyku bölünmeleri, arousal ve hipoksinin giderilmesine bağlı olarak sempatik aktivasyondaki azalma ve baroreseptör fonksiyonlarında iyileşme ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

OSAS'lu hastalarda artmış hipertansiyonun etyolojisinde RAS aktivasyonun rolü olduğu düşünülmektedir. Pratt-Ubunama ve arkadaşları 71 OSAS'lu hasta ve 29 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada OSAS'lu hastalarda plazma aldosteron konsantrasyonunun sağlıklı gönüllülerden daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin AHI ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir (97). Artmış aldosteron seviyelerine bağlı sodyum retansiyonu OSAS'lu hastalarda hipertansiyonun bir nedeni olarak görülmektedir. Buna karşın OSAS'lu hastalarda artmış natriüretik peptit (NP)'lere bağlı idrar sodyum ekresyonunun arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Krieger ve arkadaşları OSAS'lu hastalarda atrial NP (ANP) seviyesinin apne ile artış gösterdiğini ve CPAP tedavisiyle ANP düzeylerinde düşüş olduğunu bildirmişlerdir (98). Benzer şekilde Svatikova ve arkadaşları OSAS'lu hastalarda uyanıklıkta ANP düzeyleri sağlıklı gönüllülerle benzerlik gösterirken, ANP düzeylerinde gece artışın görüldüğünü ve CPAP tedavisiyle normale geldiğini bildirmiştir (99). Kita ve

arkadaşları 14 ağır OSAS olgusunda (ortalama AHİ: 60,5), CPAP tedavisi verilmeden ve CPAP tedavisi verilerek gece boyu aralıklarla serum sodyum ve üriner sodyum eksresyonuna bakmıştır. Araştırmacılar CPAP tedavisi ile serum sodyum düzeyinde değişim izlemezken, üriner sodyum ekresyonunda ise artış olduğunu göstermiştir (100). Aynı zamanda NP düzeylerinin de bakıldığı çalışmada ANP ve brain NP (BNP) incelenmiştir. Uyku başlangıcındaki ölçümlerde BNP ve ANP düzeylerinde belirgin farklılık görülmezken uykunun daha geç dönemlerinde apne sayısı ve desaturasyonla korele olarak BNP seviyelerinin arttığını göstermiştir. Ancak idrar volümünün NP seviyelerinden etkilenmediğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda yer alan hastalarda, bazal değerler açısından sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında serum sodyum değeri açısından fark izlenmezken, tedavi öncesi ve tedavi sonrası normal değerler içerisinde olmasına rağmen tedavi sonrası orta ve ağır OSAS grubunda serum sodyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış vardı. Bu durum OSAS hastalarında yüksek ANP düzeylerine bağlı artmış natriürezin CPAP tedavisiyle normale gelmiş olduğunu düşündürmektedir. Literatürde CPAP tedavisinin serum sodyum düzeyine etkisine bakılan çalışmalar oldukça sınırlıdır ve bu bakımdan daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

OSAS hastalarında KBY genel popülasyona kıyasla daha sık görülmektedir (101). Ayrıca KBY hastalarında OSAS sıklığı artmıştır (102). OSAS'nda artmış sıklıkta görülen obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar KBY için birer risk faktörüdür (103-106). Ancak eşlik eden bu hastalıklar olmadan da OSAS'lularda KBY prevalansı genel topluma kıyasla artmıştır. Iseki ve arkadaşları PSG amacıyla uyku laboratuvarına yatırılarak değerlendirilen 5.651 hasta içerisinde obstrüktif apnesi olan ve böbrek fonksiyon testlerine ulaşılan 1624 hastayı, sağlıklı 7454 kişi ile karşılaştırmış ve obstrüktif apnesi olanlarda (%30.5) KBY'nin genel popülasyona (%9.1) kıyasla belirgin daha yüksek olduğunu saptamıştır (107). Ayrıca yine aynı çalışmada obeziteden bağımsız olarak OSAS'lu hastalarda KBY sıklığında artışın olduğunu bildirmiştir. Chou YT ve arkadaşları diyabet ve hipertansiyonu olmayan ağır OSAS'lu (AHİ=51.6±39.2) hastalarda KBY prevalansının (%18) daha yüksek olduğunu ve OSAS'nun diyabet ve hipertansiyondan bağımsız olarak KBY için risk faktörü olduğunu bildirmiştir (108). Başka bir çalışmada 38 OSAS'lu hasta değerlendirilmiş ve bu hastalarda eGFH'nın apne süresiyle korele olarak azaldığı

gösterilmiştir (109). Sonuç olarak OSAS'na eşlik eden diğer organ ve sistem bozuklukları olsun veya olmasın, OSAS KBY için risk faktörü oluşturmaktadır. Tekrarlayan apne ve hipopneler neticesinde aralıklı hipoksilere bağlı oluşan oksidatif stres, inflamatuvar yanıt, hemodinamik değişiklikler ve artmış sempatik aktiviteye bağlı endotel disfonksiyonunun böbrek hasarı patolojisinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Biz de bu çalışmada her üç grup OSAS hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla serum kreatinin ortalamalarını daha yüksek ve eGFH<sub>kr</sub>'larını daha düşük saptadık. CPAP tedavisiyle kreatinin ve eGFH<sub>kr</sub> değerlerinde değişim izlemedik. OSAS'lu hastalardaki endotel disfonksiyonuna sekonder gelişen oksidatif stres, inflamatuvar yanıt, hipoksi ve hemodinamik değişikliklere bağlı kronik tübül hasar neticesinde böbrek fonksiyon kaybının ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Kato ve arkadaşları 267 OSAS'lu hasta ile yaptığı bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olmadan AHI>30 olanlarda serum sistatin c düzeylerini yaş, VKI, hipertansiyon ve diyabetten bağımsız olarak yüksek saptamışlardır (79). Zhang ve arkadaşları 265 ağır OSAS olgusunu değerlendirmiş; akciğer hastalığı, kardiyak hastalık, tiroid fonksiyon bozukluğu, geçirilmiş OSAS cerrahisi olan, steroid tedavisi alan ve daha önceden CPAP tedavisi alan hastalar dışlandıktan sonra 39 hastanın CPAP tedavisi öncesi ve 3 aylık CPAP tedavisinden sonra eGFH, serum kreatinin ve sistatin c düzeylerine bakmıştır. CPAP tedavisiyle kreatinin ve eGFH'da değişim izlenmezken sistatin c anlamlı olarak düşmüştür ( $p<0,001$ ) (80). Bizim çalışmamızda literatür verilerine benzer olarak ağır OSAS grubunda serum sistatin c düzeyini yüksek saptadık. Ayrıca CPAP tedavisiyle ağır OSAS grubunda sistatin c'nin anlamlı şekilde düştüğünü gösterdik. eGFH<sub>sis</sub> ortalaması ağır OSAS grubunda tedavi öncesi sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı düşüktü. CPAP tedavisiyle eGFH<sub>sis</sub> ortalaması anlamlı derecede yükselme gösterdi. Özellikle GFH 60 ml/dk'nın üzerindeyken renal fonksiyonları göstermede kreatinin hassasiyeti düşük olduğundan, sistatin c'nin bu hastalarda erken böbrek fonksiyon kaybını göstermede daha etkili bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca CPAP tedavisiyle serum kreatinini ve eGFH<sub>kr</sub>'nda değişim olmazken sistatin c değerlerinde azalma olması nedeniyle, sistatin c'nin OSAS'lu hastalarda geri döndürülebilir tübül fonksiyon kaybını gösterebileceği kanısındayız. Elde etmiş olduğumuz sonuçlar OSAS'lu hastalarda

henüz yerleşmiş bir kronik böbrek hasarı oluşmadan sistatin c'nin serum düzeylerinin arttığı ve CPAP kullanımının bu süreci durdurduğunun işareti gibi gözükmektedir.

Proteinüri böbrek fonksiyon bozukluğunun bir göstergesidir ve son dönem böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Bugüne kadar OSAS'lu hastalarda proteinüri ile ilgili yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. OSAS'lu hastalarda proteinüriye neden olabilecek obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyak problemler normal topluma kıyasla yaygın görülür. Obezite hem glomerüler hem de tubüler fonksiyonları etkileyerek proteinüriye sebep olabilmektedir (110). Casserly ve arkadaşlarının 216 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, OSAS'lu hastalarda obesiteden bağımsız proteinüri olmadığı gösterilmiştir (111). Chaudhary ve arkadaşlarının 407 OSAS tanılı hasta ile yaptığı çalışmada dipstik yöntemiyle proteinüri ölçülmüş ve AHİ ile orantılı olarak proteinüri sıklık ve derecesinin arttığını bildirmişlerdir (112). Ayrıca aynı çalışmada diyabetik OSAS'lu hastalarda proteinürinin OSAS ile ilişkisiz olduğunu bildirmişlerdir. Mello ve arkadaşları hafif, orta ve ağır OSAS'lu hastalar ve sağlıklı gönülleri karşılaştırarak yaptığı çalışmada uyku ve uyanıklıkta idrar protein/kreatinin oranlarının gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediğini ve AHİ ile korelasyonun olmadığını bildirmiştir (113). Yine başka bir klinik çalışmada OSAS'lu hastalarda proteinürinin nadir görüldüğü bildirilmiştir (114). Bizim çalışmamızda OSAS hasta grupları ve sağlıklı gönüllüler arasında spot idrar protein/kreatinin oranı arasında fark izlemedik ayrıca bütün gruplarda idrar protein/kreatinin  $<0.2$  idi. Hasta gruplarında CPAP tedavisi sonrası proteinüride değişim yoktu. Çalışmada yer alan hastalarda proteinüri izlememiş olma nedeninin, diyabet, kardiyovasküler sistem hastalıkları, dirençli hipertansiyon ve böbrek hastalığı gibi OSAS'na sıklıkla eşlik eden ve proteinüri ile ilişkili olan bu durumların çalışma dışında tutulmuş olmasına bağlı olabilir.

OSAS'lu hastalarda artmış kardiyovasküler olayların fizyopatolojisinde tekrarlayan hipoksi-reoksijenasyona bağlı oluşan oksidatif stresin ana rolü oynadığı ve oksidatif strese bağlı oluşan endotel disfonksiyonunun ateroskleroza giden yolu başlattığı düşünülmektedir (115). Vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, trombogenez ve fibronoliz vasküler endotelin ana görevleridir. Endotel fonksiyonlarının düzenlenmesinde en önemli molekül NO'tir. Endojen protein döngüsünün bir ürünü olan ADMA, NOS inhibisyonu yapar. NOS inhibisyonu ile NO sentezinde oluşan

azalma endotel fonksiyonlarını bozmaktadır. Bu nedenle OSAS'lu hastalarda görülen kardiyovasküler sonuçlara giden endotel fonksiyon bozukluğunun göstergesi olarak ADMA araştırmacıların başvurduğu bir parametre olmuştur. Barceló ve arkadaşları 13 ağır OSAS, 13 hafif ve orta OSAS olan 26 hastayı ve 12 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığı çalışmada hemostatik parametrelere ve endotel fonksiyon göstergesi olarak ADMA ve soluble CD40 ligand (sCD40L)'a bakmıştır. Bütün parametrelerin OSAS'lu gruplarda yüksek olduğunu saptamıştır (116). Özkan ve arkadaşları 17 ağır OSAS, 17 orta OSAS ve 15 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdığı çalışmada serum NO ve homosistein düzeyini hasta gruplarında yüksek saptarken, ADMA düzeyleri arasında farklılık saptamamıştır (117). Bizim alışmamızda OSAS hasta gruplarının sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında ADMA düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu.

Nural ve arkadaşları 25 KOAH, 25 overlap sendromlu ve 25 OSAS hastasında inflamatuvar mediatör olan tümör nekroze edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), c-reaktif protein (CRP) ve ADMA düzeylerine bakmış bazal değerleri gruplar arasında karşılaştırmış ve CPAP tedavisinin bu parametreler üzerine etkisini incelemiştir. Bazal değerleri açısından KOAH grubun ADMA düzeyini anlamlı olarak daha yüksek saptarken, TNF-  $\alpha$  ve CRP açısından gruplar arasında fark izlememiştir. CPAP tedavisi ile CRP düzeylerinde anlamlı düşüş olurken TNF- $\alpha$  ve ADMA düzeylerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (118). Gozal ve arkadaşları 6-11 yaş ocuk grubunda yaptığı çalışmada OSAS olan 26 hastada ve aynı yaş grubu sekiz sağlıklı gönüllüde serum ADMA ve sCD40L bakmıştır. Sağlıklı gönüllülerle hasta çocuklar arasında ADMA düzeyi açısından fark gözlenmezken sCD40L düzeyini OSAS grubunda daha yüksek saptamıştır. Aynı çalışmada tonsillektomi ve adenoidektomi sonrası ADMA düzeyinde değişim olmazken sCD40L anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir (119). Bizim bu alışmamızda OSAS hasta gruplarında CPAP tedavisiyle serum ADMA düzeylerinde anlamlı değişim olmadığını gördük.

Obezite, insülin direnci ve diyabet gibi hepatosteatoza neden olan durumlar normal popülasyona kıyasla OSAS'nda daha yaygın görülür. Bununla birlikte literatürde OSAS'lu hastalarda uykuda oluşan hipoksiye bağlı olarak non alkolik steatohepatit (NASH) gelişebileceğine dair kuvvetli veriler mevcuttur (120, 121). Minville ve arkadaşları NASH ve OSAS tanısı olan hastalarda nokturnal hipoksi ile karaciğer fibrozis derecesi arasında anlamlı ilişki saptamıştır (122). Ülkemizde yapılan

bir çalışmada Türkay ve arkadaşları PSG uygulanan 160 hastayı değerlendirmiştir. 71 (%67) hastada NASH saptarken bu hastalarda OSAS ile NASH varlığı ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (123). Bizim çalışmamızda ağır OSAS grubunda ALT ve AST seviyelerini sağlıklı gönüllülere kıyasla anlamlı yüksek olduğunu saptadık. ALT, AST düzeylerindeki bu yükseklik apne ve hipopnelerin daha sık görüldüğü ve hipoksiye daha uzun süre maruz kalan ağır OSAS grubunda görülmüş olması, hipoksi süresi ile karaciğer enzim yüksekliğinin ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Yine aynı grupta VKİ'nin diğer gruplardan yüksek olması obezite ile ilişkili hepatosteatosa bağlı transaminaz yüksekliğini de desteklemektedir. CPAP tedavisiyle ALT ve AST düzeylerinde izlenen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir. CPAP tedavisinin uzun vadede transaminazlar üzerine etkisinin anlaşılabilmesi için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta gruplarında hem tedavi öncesi hem de tedaviden sonra bilirubin seviyeleri normal aralıklar içerisindeydi. Ancak CPAP tedavisiyle bütün hastaların indirekt bilirubin seviyelerinde düşüş izledik. Rem ve/veya pozisyon ilişkili OSAS ve orta OSAS gruplarında bu düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı. OSAS'lu hastaların bilirubin seviyeleri ve CPAP tedavisiyle değişimi ile ilgili sınırlı sayıda literatür verisine ulaşabildik. Savransky ve arkadaşları fareler üzerinde yaptığı çalışmada kronik tekrarlayan hipoksinin farelerde asetaminofenin oluşturduğu karaciğer hasarını arttırdığını ve bilirubin seviyelerini yükselttiğini göstermiştir (124). Chin K ve arkadaşları 22 OSAS ve 13 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada CPAP tedavisi öncesinde OSAS'lu hastalarda uyku sonrası bilirubin seviyelerinin uyku öncesinden anlamlı derecede yüksek olduğunu ( $p < 0,0001$ ) göstermiştir. CPAP tedavisiyle indirekt bilirubin seviyelerinde anlamlı düşüşün olduğunu bildirmiştir (125). Yukarıda tartışıldığı gibi OSAS'nda NASH artmış sıklıkla görülmekte ve CPAP tedavisiyle NASH gerilemektedir. CPAP tedavisiyle indirekt bilirubin seviyelerindeki izlemiş olduğumuz düşüşün hipoksinin düzelmesine bağlı olarak NASH'deki iyileşme ile ilgili olabileceği düşünüldü. Bu konunun klinik önemi ve nedenine yönelik daha kapsamlı ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak OSAS bir çok organ ve sistemi etkileyen, yaşam kalitesini bozan ve günlük performansı düşüren mortalite ve morbiditeyi arttıran sistemik bir hastalıktır. Biz bu çalışmada OSAS'lu hastalarda eGFH<sub>kr</sub>'nin azaldığını, ağır OSAS

grubunda sistatin c'nin arttığını ve eGFH<sub>sis</sub>'nin azaldığını, nondipper kan basıncının oldukça yüksek sıklıkta görüldüğünü ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olduğunu gözlemledik. CPAP tedavisinin eGFH<sub>kr</sub>'yi etkilemediğini, sistatin c düzeylerini düşürdüğünü, ağır OSAS grubunda eGFH<sub>sis</sub> düzeyini arttırdığını, nondipper kan basıncını düzelttiğini gördük. Günümüzde küratif bir tedavisi olmayan OSAS için CPAP, hastalığın hedef organ hasarlarını önlemede etkin bir tedavi yöntemidir. Bu durum tedavi sonrası bazı patolojilerin düzeliyor olmasıyla da desteklenmektedir.

## 7. SONUÇLAR

Bu çalışmada, OSAS'lu hastalarda böbrek fonksiyon testlerine, karaciğer fonksiyon testlerine, tiroid fonksiyon testlerine, hemogram ve diğer biyokimya verilerine, ADMA düzeylerine, eGFH düzeylerine ve ambulatuvar kan basıncı ölçümlerine bakılarak bu parametreler sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldı. OSAS'lu hastalara üç ay CPAP tedavisi sonrası aynı parametrelere tekrar bakılarak tedavi öncesiyle karşılaştırıldı.

1. Tedavi öncesi Epworth Uykululuk Ölçeği ağır OSAS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ). CPAP tedavisiyle her 3 hasta grubunda da Epworth Uykululuk Ölçeği bakımından anlamlı düşüş vardı ( $p<0,05$ ).

2. Hasta gruplarının hemogram parametrelerinde tedavi öncesi sağlıklı gönüllülerle benzerdi ( $p>0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle anlamlı bir değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

3. Hasta gruplarının AKŞ düzeyleri tedavi öncesi sağlıklı gönüllülerle benzerdi ( $p>0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle anlamlı bir değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

4. Hasta gruplarında sağlıklı gönüllülere kıyasla kreatinin anlamlı yüksekti ( $p<0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

5. Elektrolitler açısından sağlıklı gönüllüler ve hasta grupları benzerdi ( $p>0,05$ ), CPAP tedavisiyle orta ve ağır OSAS'lu hastalarda sodyum düzeyinde anlamlı bir artış izlendi ( $p<0,05$ ).

6. Proteinüri bakımından hasta grupları sağlıklı gönüllülerle benzerdi ( $p>0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle değişiklik izlenmedi ( $p>0,05$ ).

7. Ağır OSAS grubunda ALT ve AST sağlıklı gönüllülerden anlamlı derece yüksekti ( $p<0,05$ ) ancak CPAP tedavisiyle anlamlı bir değişiklik göstermedi ( $p>0,05$ ).

8. Hasta grupları ve sağlıklı gönüllüler tedavi öncesinde bilirubin seviyeleri bakımından benzerdi ( $p>0,05$ ), CPAP tedavisiyle rem/pozisyonel ve orta OSAS'lu gruplarda indirekt bilirubin seviyelerinde anlamlı bir düşüş izlendi ( $p<0,05$ ).

9. Hasta grupları tedavi öncesi tiroid fonksiyon testleri bakımından benzerdi ( $p>0,05$ ) ve tedaviyle değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

10. Ağır OSAS grubunun tedavi öncesinde sistatin c düzeyi sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0,05$ ).

11. Hasta grupları tedavi öncesi serum ADMA düzeyleri bakımından benzerdi ( $p>0,05$ ) ve tedaviyle değişim izlenmedi ( $p>0,05$ ).

12. Hasta gruplarında  $eGFH_{kr}$  tedavi öncesinde sağlıklı gönüllülerden daha düşüktü ( $p<0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle değişiklik izlenmedi ( $p>0,05$ ).

13. Ağır OSAS grubunun tedavi öncesinde  $eGFH_{sis}$  düzeyi sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede düşüktü ( $p<0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle anlamlı artış gösterdi ( $p<0,05$ ).

14. Ağır OSAS grubunun tedavi öncesinde Gündüz SKB ve gündüz OKB düzeyleri sağlıklı gönüllülerden anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ) ve CPAP tedavisiyle anlamlı düşüş gösterdi ( $p<0,05$ ).

15. Hasta grupları birlikte değerlendirildiğinde tedavi öncesinde nondipper kan basıncı %64,7'ydi. Tedavi öncesinde nondipper kan basıncı olanların %72'sinde tedaviden sonra dipper kan basıncı saptandı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ursavaş A. Yeni Uyku Bozuklukları Sınıflaması (ICSD-3) Uykuda Solunum Bozukluklarında Neler Değişti?[ New Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) What Has Changed in Sleep Breathing Disorders?] Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014; 2 (2): 139-51
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619.
3. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014 Nov;146(5):1387-94.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009 Aug;108(5):246-9.
5. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002 Apr 22;162(8):893-900.
6. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly *Sleep*. 1991 Dec;14(6):486-95.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006-14.
8. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Jan;155(1):186-92.
9. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010 Jan;90(1):47-112.
10. Akkaya A, Öztürk Ö. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Fizyopatolojisi ve Klinik Bulguları Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A Solunum Sistemi ve Hastalıkları Cilt 2 s. 2131-2139, İstanbul Medikal Yayıncılık 2010, İstanbul.

11. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Chapter 101 - Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). Principles and Practice of Sleep Medicine, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011:1153-71
12. Papila İ, Acioğlu E. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Klinik Gelişim 2005;18(1):42-50
13. Kokturk O, Kokturk N. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. Tuberkuloz ve Toraks 1998;46(3):288-300.
14. Katz ES, D'Ambrosio CM Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc. 2008 Feb 15;5(2):253-62.
15. Soares Oliveira MC, Tufik S, Louise Martinho Haddad F, Santos-Silva R, Gregório LC, Bittencourt L. Systematic Evaluation of the Upper Airway in a Sample Population: Factors Associated with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Mar 27. 1-8
16. Martinho FL, Tangerina RP, Moura SM, Gregório LC, Tufik S, Bittencourt LR. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. Braz J Med Biol Res. 2008 Dec;41(12):1093-7.
17. Min HJ, Park AY, Kim da H, Lee JG, Park S, Cho HJ. Neck circumference and lowest oxygen saturation are independently associated with high coexistence of hypertension in obstructive sleep apnea. Yonsei Med J. 2014 Sep;55(5):1310-7.
18. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. Nat Sci Sleep. 2010 Sep 28;(2):233-55.
19. Van der Touw T, Crawford AB, Wheatley JR. Effects of a synthetic lung surfactant on pharyngeal patency in awake human subjects. J Appl Physiol (1985). 1997 Jan;82(1):78-85.
20. Soga T, Nakata S, Yasuma F, Noda A, Sugiura T, Yatsuya H, et al. Upper airway morphology in patients with obstructive sleep apnea syndrome: effects of lateral positioning. Auris Nasus Larynx. 2009 Jun;36(3):305-9.
21. Tansu Ulukavak Çiftçi (Ed.). Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu 2012. Türk Toraks Dergisi. Vol.13;Cilt.13.Supp.1
22. May AM, Mehra R. Obstructive sleep apnea: role of intermittent hypoxia and inflammation. Semin Respir Crit Care Med. 2014 Oct;35(5):531-44.

23. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):144-53.
24. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Feb;157(2):586-93.
25. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004 Apr 28;291(16):2013-6.
26. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
27. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, Rother KI, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord.* 2014 May;12(4):231-41.
28. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2000 Dec;4(6):583-602.
29. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994 Oct 10;154(19):2219-24.
30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Mar;163(3):608-13.
31. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013 Aug 21;310(7):731-41.
32. Uptodate internet erişim 15.04.2015  
[[http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F55633&topicKey=SLEEP%2F7683&rank=1~150&source=see\\_link&search=obstructive+sleep+apnea&utdPopup=true](http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PULM%2F55633&topicKey=SLEEP%2F7683&rank=1~150&source=see_link&search=obstructive+sleep+apnea&utdPopup=true)]
33. Martikainen K, Partinen M, Urponen H, Vuori I, Laippala P, Hasan J. Natural evolution of snoring: a 5-year follow-up study. *Acta Neurol Scand.* 1994 Dec;90(6):437-42.

34. Rodenstein D. Sleep apnea: traffic and occupational accidents--individual risks, socioeconomic and legal implications. *Respiration*. 2009;78(3):241-8.
35. Izi B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Breath*. 2008 May;12(2):161-8.
36. Young T, Finn L, Kim H Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing. The University of Wisconsin Sleep and Respiratory Research Group. *J Allergy Clin Immunol*. 1997 Feb;99(2):S757-62.
37. Sufioğlu M, Ozmen OA, Kasapoglu F, Demir UL, Ursavas A, Erişen L, et al. The efficacy of nasal surgery in obstructive sleep apnea syndrome: a prospective clinical study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012 Feb;269(2):487-94.
38. Rodrigues MM, Real Gabrielli MF, Watanabe ER, Batatinha JA, Pereira Filho VA, Passeri LA. Correlation between the Friedman Staging System and the upper airway volume in patients with obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Jan;73(1):162-7.
39. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CW, Palma RA. Correlation between the Friedman classification and the Apnea-Hypopnea Index in a population with OSAHS. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Sep-Oct;76(5):557-60.
40. Vroegop AV, Vanderveken OM, Boudewyns AN, Scholman J, Saldien V, Wouters K, et al. Drug-induced sleep endoscopy in sleep-disordered breathing: report on 1,249 cases. *Laryngoscope*. 2014 Mar;124(3):797-802.
41. Mello Junior CF, Guimarães Filho HA, Gomes CA, Paiva CC. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*. 2013 Jan-Feb;39(1):98-101.
42. Salles C, Campos PS, de Andrade NA, Daltro C. *Braz J*. Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome: cephalometric analysis. *Otorhinolaryngol*. 2005 May-Jun;71(3):369-72.
43. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozukluklarında Tanı Yöntemleri ve Polisomnografi Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A Solunum Sistemi ve Hastalıkları Cilt 2 s. 2109-2125, İstanbul Medikal Yayıncılık 2010, İstanbul.

44. van Maanen JP, de Vries N. Long-term effectiveness and compliance of positional therapy with the sleep position trainer in the treatment of positional obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2014 Jul 1;37(7):1209-15.
45. Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H. REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *J Clin Sleep Med*. 2010 Aug 15;6(4):343-8.
46. Haba-Rubio J, Janssens JP, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3350-7.
47. Koo BB, Patel SR, Strohl K, Hoffstein V. Rapid eye movement-related sleep-disordered breathing: influence of age and gender. *Chest*. 2008 Dec;134(6):1156-61.
48. Rao H, Thomas RJ. Complex sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 Dec;15(6):677-91.
49. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Sep;29(9):1048-54.
50. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu CPAP/BPAP Tedavisi *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(2):317-334
51. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 2007 Sep;132(3):1057-72.
52. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862-5.
53. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest*. 1990 Aug;98(2):317-24.
54. Ursavaş A. Uykuda Solunum Bozukluklarında Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Tedavisi Ed: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A *Solunum Sistemi ve Hastalıkları Cilt 2* s. 2213-2220, İstanbul Medikal Yayıncılık 2010, İstanbul.
55. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem*. 1970 Nov 10;245(21):5751-8.

56. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide-generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys*. 1993 Feb 1;300(2):657-62.
57. Gary JD, Clarke S. RNA and protein interactions modulated by protein arginine methylation. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*. 1998;61:65-131.
58. Erbil MK, Kurt YG, Yaman H, Çakır E, Akgül EÖ, Çaycı T. Asimetrik Dimetilargininin Metabolizması ve Klinik Önemi [Metabolism of Asymmetric Dimethylarginine and Its Clinical Significance]. *Turk J Biochem* 2012;37(1):99–105
59. Isıklar OO, Mutaf I. Asimetrik Dimetilarginin ve Klinik Önemi [Asymmetric Dimethylarginine and its Clinical Significance]. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010;8(2):75-89
60. Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet*. 2001 Dec 22-29;358(9299):2113-7.
61. Eiselt J, Rajdl D, Racek J, Vostrý M, Rulcová K, Wirth J. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: a one-year follow-up study. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(1):50-7.
62. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992 Mar 7;339(8793):572-5.
63. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001 Nov 15;88(10):1201-3.
64. Yang L, Xiufen Q, Shuqin S, Yang Y, Ying S, Yanwei Y, et al. Asymmetric dimethylarginine concentration and recurrence of atrial tachyarrhythmias after catheter ablation in patients with persistent atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2011 Nov;32(2):147-54.
65. Badran M, Golbidi S, Ayas N, Laher I. Nitric Oxide Bioavailability in Obstructive Sleep Apnea: Interplay of Asymmetric Dimethylarginine and Free Radicals. *Sleep Disord*. 2015;2015:387801.

66. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*. 2014 Feb;23(1):3-16.
67. Ersoylu ZD, Tuğcu A, Yildirimtürk O, Aytekin V, Aytekin S. Dipper ve non-dipper hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisi, diyastolik fonksiyon bozukluğu ve aritmi sıklığının karşılaştırılması [Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008 Jul;36(5):310-7.
68. Hoffmann M, Bybee K, Accurso V, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. *Minerva Med*. 2004 Aug;95(4):281-90.
69. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015 Apr;65(4):736-42.
70. Delsart P, Takla M, Marboeuf P, Claisse G, Kpogbemabou N, Lubret R, Hattabi M, Mounier-Vehier C. Evaluation of blood pressure control in an obstructive sleep apnea population followed in cardiology. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2015 Jun;22(2):159-64.
71. Uptodate: internet erişim 20.08.2015  
<http://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?source=machineLearning&search=cystatin+c&selectedTitle=1~36&sectionRank=1&anchor=H20658806#H20658806>
72. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1777-85.
73. Köttgen A, Selvin E, Stevens LA, Levey AS, Van Lente F, Coresh J. Serum cystatin C in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):385-94.

74. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Oct;18(10):2024-31
75. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008 Mar;51(3):395-406.
76. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quintó L, Saurina A, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis*. 2000 Jul;36(1):29-34.
77. Mussap M, Dalla Vestra M, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1453-61.
78. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012 Jul 5;367(1):20-9.
79. Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y, et al. Severe obstructive sleep apnea increases cystatin C in clinically latent renal dysfunction. *Respir Med*. 2011 Apr;105(4):643-9.
80. Zhang XB, Jiang XT, Lin QC, Chen X, Zeng HQ. Effect of continuous positive airway pressure on serum cystatin C among obstructive sleep apneasyndrome patients. *Int Urol Nephrol*. 2014 Oct;46(10):1997-2002.
81. Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May 7;41(9):1429-37.
82. Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and hypertension: a critical review. *Curr Hypertens Rep*. 2014 Oct;16(10):482.
83. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.

84. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
85. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84.
86. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):811-7.
87. Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, Bayram H, Diker E. Obstrüktif uyku apne sendromu şiddeti ile hipertansiyon arasındaki ilişki [Relationship between the severity of obstructive sleep apnea and hypertension] *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 378-82
88. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Huterer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens*. 2005 May;18(5 Pt 1):594-600.
89. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):204-10.
90. Varounis C, Katsi V, Kallikazaros IE, Tousoulis D, Stefanadis C, Parissis J et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014 Jul 15;175(1):195-8.
91. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015 Mar;17(3):215-22.
92. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008 Jun;31(6):795-800.

93. Stergiou GS, Triantafyllidou E, Cholidou K, Kollias A, Destounis A, et al. Asleep home blood pressure monitoring in obstructive sleep apnea: a pilot study. *Blood Press Monit.* 2013 Feb;18(1):21-6.
94. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Guerrieri M, et al. Altered circadian blood pressure profile and prognosis. *Blood Press Monit.* 1997 Dec;2(6):347-352.
95. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2001 Sep;14(9 Pt 1):887-92.
96. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Dec 11;310(22):2407-15.
97. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007 Feb;131(2):453-9.
98. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on atrial natriuretic peptide and arginine vasopressin release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond).* 1991 May;80(5):443-9.
99. Svatikova A, Shamsuzzaman AS, Wolk R, Phillips BG, Olson LJ, Somers VK. Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol.* 2004 Aug 15;94(4):529-32.
100. Kita H, Ohi M, Chin K, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, et al. The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res.* 1998 Sep;7(3):199-207.
101. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):995-1000.

102. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):381-7.
103. Abdel-Kader K, Dohar S, Shah N, Jhamb M, Reis SE, Strollo P, et al. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea in the setting of kidney disease. *J Hypertens*. 2012 May;30(5):960-6.
104. Bash LD, Selvin E, Steffes M, Coresh J, Astor BC. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arch Intern Med*. 2008;168:2440-7.
105. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999 Mar-Apr;41(5):367-76.
106. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet*. 1990 Aug 4;336(8710):261-4.
107. Iseki K, Tohyama K, Matsumoto T, Nakamura H. High Prevalence of chronic kidney disease among patients with sleep related breathing disorder (SRBD). *Hypertens Res*. 2008 Feb;31(2):249-55.
108. Chou YT, Lee PH, Yang CT, Lin CL, Veasey S, Chuang LP, Lin SW, Lin YS, Chen NH. Obstructive sleep apnea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jul;26(7):2244-50.
109. Koga S, Ikeda S, Yasunaga T, Nakata T, Maemura K. Effects of nasal continuous positive airway pressure on the glomerular filtration rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med*. 2013;52(3):345-9.
110. Redon J, Lurbe E. The kidney in obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2015 Jun;17(6):555.
111. Casserly LF, Chow N, Ali S, Gottlieb DJ, Epstein LJ, Kaufman JS. Proteinuria in obstructive sleep apnea. *Kidney Int*. 2001 Oct;60(4):1484-9.
112. Chaudhary BA, Rehman OU, Brown TM. Proteinuria in patients with sleep apnea. *J Fam Pract*. 1995 Feb;40(2):139-41.
113. Mello P, Franger M, Boujaoude Z, Adaimy M, Gelfand E, Kass J, et al. Night and day proteinuria in patients with sleep apnea. *Am J Kidney Dis*. 2004 Oct;44(4):636-41.

114. Iliescu EA, Lam M, Pater J, Munt PW. Do patients with obstructive sleep apnea have clinically significant proteinuria? *Clin Nephrol.* 2001 Mar;55(3):196-204.
115. Tuleta I, França CN, Wenzel D, Fleischmann B, Nickenig G, Werner N, et al. Intermittent Hypoxia Impairs Endothelial Function in Early Preatherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2015;858:1-7.
116. Barceló A, Piérola J, de la Peña M, Esquinas C, Sanchez-de la Torre M, Ayllón O, et al. Day-night variations in endothelial dysfunction markers and haemostatic factors in sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2012 Apr;39(4):913-8.
117. Ozkan Y, Firat H, Simşek B, Torun M, Yardim Akaydin S. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Breath.* 2008 May;12(2):149-54.
118. Nural S, Günay E, Halici B, Celik S, Ünlü M. Inflammatory processes and effects of continuous positive airway pressure (CPAP) in overlap syndrome. *Inflammation.* 2013 Feb;36(1):66-74.
119. Gozal D, Kheirandish-Gozal L, Serpero LD, Sans Capdevila O, Dayyat E. Obstructive sleep apnea and endothelial function in school-aged nonobese children: effect of adenotonsillectomy. *Circulation.* 2007 Nov 13;116(20):2307-14.
120. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Lévy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):225-33.
121. Sookoian S, Pirola CJ. Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obes Surg.* 2013 Nov;23(11):1815-25.
122. Minville C, Hilleret MN, Tamisier R, Aron-Wisnewsky J, Clement K, Trocme C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleepapnea. *Chest.* 2014 Mar 1;145(3):525-33.
123. Türkay C, Ozol D, Kasapoğlu B, Kirbas I, Yıldırım Z, Yiğitoğlu R. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care.* 2012 Feb;57(2):244-9.
124. Savransky V, Reinke C, Jun J, Bevans-Fonti S, Nanayakkara A, Li J, et al. Chronic intermittent hypoxia and acetaminophen induce synergistic liver injury in mice. *Exp Physiol.* 2009 Feb;94(2):228-39.

125. Chin K, Ohi M, Shimizu K, Nakamura T, Miyaoka F, Mishima M, et al. Increase in bilirubin levels of patients with obstructive sleep apnea in the morning--a possible explanation of induced heme oxygenase-1. *Sleep*. 2001 Mar 15;24(2):218-23.

## 8. EKLER

**Ek Tablo 1.** Grupların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasındaki Yüzde Değişimleri (p>0,05)

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
Epworth Uyku Ölçeği (%)	-47,68±21,25	-40,78±11,97	-52,47±26,98
Kreatinin (%)	2,58±12,02	1,25±14,09	1,77±10,70
BUN (%)	5,83±21,92	10,19±25,92	14,16±27,88
Spot İdrar Protein/Kreatinin (%)	40,94±184,03	50,12±41,10	0,25±61,14
Total Bilirubin (%)	9,41±46,97	29,69±18,18	6,53±36,34
Direkt Bilirubin (%)	4,38±42,32	33,15±36,74	29,92±51,78
İndirekt Bilirubin (%)	-5,53±71,32	-45,27±17,16	-10,81±52,53
Sistatin C (%)	0,29±26,41	6,80±26,61	15,71±26,94
ADMA (%)	17,44±19,79	17,13±46,72	6,67±41,27
eGFH (kreatinin) (%)	3,53±12,80	0,86±14,52	1,10±9,21
eGFH (sistatin c) (%)	7,06±36,15	2,24±23,52	40,22±62,94
Gündüz SKB (%)	0,52±6,29	-0,49±4,17	-4,34±6,19
Gündüz DKB (%)	1,29±8,62	-0,16±8,49	-1,77±6,49
Gündüz OKB (%)	0,87±6,67	-0,37±6,33	-2,95±5,56
Gece SKB (%)	2,02±11,97	-5,12±6,20	-1,88±11,42
Gece DKB (%)	3,14±16,56	-3,41±10,52	-1,07±12,30
Gece OKB (%)	2,43±13,58	-4,25±8,15	-1,43±11,48

