



**T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KRONİK OBSTURİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE
OVERLAP SENDROMU OLAN HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa Murat ÖZTÜRK

DOKTORA TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Muhammet Fevzi POLAT

**EKİM - 2025
YOZGAT**

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTURİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE OVERLAP
SENDROMU OLAN HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Mustafa Murat ÖZTÜRK

DOKTORA TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Muhammet Fevzi POLAT

EKİM - 2025
YOZGAT



T.C
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Programı 91121022001 numaralı öğrencisi Mustafa Murat Öztürk'ün hazırladığı **“Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı Ve Overlap Sendromu Olan Hastalarda Oksidatif Stresin Değerlendirilmesi”** başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 22/10/2025 çarşamba günü saat 10:30'da yapılmış, tezin onayına **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT
(Danışman)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Belgin ERDEM

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Tülay ÖZER

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sevgi DURNA DAŞTAN

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../ 20.....

Prof. Dr. Ümit BUDAK
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

22/10/2025

Mustafa Murat ÖZTÜRK

ÖN SÖZ

Tez çalışmalarım boyunca bana her konuda destek veren ve özgüven aşılayan danışman hocam Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT'a gönülden teşekkür ediyorum. Tez çalışmalarımı yaptığım süre içerisinde bilgilerinden ve tavsiyelerinden istifade ettiğim Prof. Dr. Sevgi DURNA DAŞTAN, Prof. Dr. Belgin ERDEM, Prof. Dr. Tülay ÖZER ve Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLIOĞLU'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olan eşim Hatice Seda ÖZTÜRK, oğullarım Kaan ÖZTÜRK ve Buğra ÖZTÜRK'e kocaman teşekkür ediyorum.

Doktora tez çalışmalarımı yapmamda üzerimde emekleri ile büyük katkıları olan saygıdeğer annem ve babama, haklarının hiçbir zaman ödenmeyeceğini bilerek gönülden teşekkür ediyorum.

Doktora eğitimim dönemimde vefat eden biricik annem Deste ÖZTÜRK'ü rahmetle anıyor, yaptığım doktora tez çalışmamı anneme ithaf ediyorum.

Mustafa Murat ÖZTÜRK

22/10/2025

ÖZET

DOKTORA TEZİ

KRONİK OBSTURİKTİF AKCİĞER HASTALIĞI VE OVERLAP SENDROMU OLAN HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Mustafa Murat ÖZTÜRK

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

Bu doktora tezinin amacı kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), obstrüktif uyku apne sendromu (OSA) ve overlap sendromu olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidatif stres arasındaki ilişkiyi oksidan-antioksidan dengenin en temel belirteçleri olan serum total oksidan düzeyi (TOS) ve total antioksidan düzeyi (TAS) parametreleri üzerinden değerlendirmektir. Araştırma Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniği ve Uyku Merkezinde polisomnografi (PSG) kaydı yapılan toplam 300 kişi üzerinde gerçekleştirildi. Araştırmanın OSA grubunu polisomnografi tetkiki yapıp AHI> 15 bulunan ve pozitif hava yolu basınç tedavisi uygulanan bireyler, KOAH grubunu göğüs hastalıkları polikliniğinde muayene sonucu tanı alan ve tedavi alan bireyler, overlap grubunu göğüs hastalıkları polikliniğinde KOAH tanısı alıp ayrıca polisomnografi yapıp AHI> 15 olan ve pozitif hava yolu basınç tedavisi uygulanan bireyler oluşturdu. Her grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılan ölçümler sonucunda her üç grupta da istatistiksel olarak ($p<0,05$) tedavi öncesi TOS değerleri yüksek TAS değerleri düşük tespit edildi. Tedavi sonrası ise TOS değerlerinde düşüş, TAS değerlerinde artış saptandı. Sonuç olarak, bu doktora çalışması OSA, KOAH ve overlap sendromu olan bireylerde oksidatif stresin daha yüksek olduğunu tedavi sonrası oksidatif stresin azaldığını ve hastalıkların şiddetini belirten parametrelerde düzelmeler sağladığı tespit edilmiştir.

2025, xii, 64 sayfa

Anahtar kelimeler: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Overlap sendromu, Oksidatif stres.

ABSTRACT

DOCTORATE THESIS

EVALUATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND OVERLAP SYNDROME

Mustafa Murat ÖZTÜRK

YOZGAT BOZOK UNIVERSITY

SCHOOL of GRADUATE STUDIES

DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY

SUPERVISOR: Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

The aim of this doctoral dissertation was to evaluate the relationship between oxidative stress in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), obstructive sleep apnea syndrome (OSA), and overlap syndrome before and after treatment, using serum total oxidant level (TOS) and total antioxidant level (TAS), the most fundamental markers of oxidant-antioxidant balance. The study was conducted on 300 individuals who underwent polysomnography (PSG) at the Chest Diseases Outpatient Clinic and Sleep Center of Yozgat Bozok University, Faculty of Medicine. The OSA group consisted of individuals who underwent polysomnography and whose AHI was > 15 and who received positive airway pressure therapy. The COPD group consisted of individuals diagnosed and treated at the chest diseases outpatient clinic after examination. The overlap group consisted of individuals diagnosed with COPD at the chest diseases outpatient clinic, who also underwent polysomnography and whose AHI was > 15 and who received positive airway pressure therapy. Pre- and post-treatment measurements in each group revealed statistically significant ($p<0.05$) high TOS and low TAS values before treatment in all three groups. Post-treatment, a decrease in TOS and an increase in TAS were observed. In conclusion, this doctoral study determined that oxidative stress was higher in individuals with OSA, COPD, and overlap syndrome, and that post-treatment oxidative stress decreased and improved parameters indicating disease severity.

2025, xii, 64 pages

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Overlap syndrome Oxidative stress.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	ii
TEZ BEYANI.....	iii
ÖN SÖZ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
GRAFİK LİSTESİ.....	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı	2
2.1.1. KOAH Tanımı.....	2
2.1.2. KOAH Etiyoloji ve Fizyopatolojisi	2
2.1.3. KOAH Epidemiyolojisi.....	3
2.1.4. KOAH Risk Faktörleri	4
2.1.5. KOAH’ta Tanı.....	5
2.1.5.1. KOAH’lı Olguların Değerlendirilmesi	5
2.1.5.2. Spirometri.....	5
2.1.5.3. KOAH’lı Olgularda Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddetinin Değerlendirilmesi	5
2.1.5.4. KOAH’ta Semptomların Değerlendirilmesi.....	6
2.1.5.5. Modifiye Medical Research Council (mMRC)” Dispne Skalası.....	6
2.1.6 KOAH’ta Farmakolojik Tedavi	8

2.1.6.1 Bronkodilatörler	9
2.1.6.2. Beta-2 mimetik ilaçlar	9
2.1.6.3. Antimuskarinik ilaçlar	10
2.1.6.4. Metilksantinler.....	10
2.1.6.5. Kortikosteroidler	10
2.1.6.6. Pulmoner Rehabilitasyon	11
2.1.7. KOAH'ta Fonksiyonel Durum.....	11
2.1.7.1. Fonksiyonel Kapasite	11
2.1.7.2. Fonksiyonel Performans.....	11
2.1.7.3. Fonksiyonel Durum ve Klinik KOAH Anketi (CCQ)	12
2.2. Obsturiktif Uyku Apne Sendromu	12
2.2.1. Normal Uyku.....	12
2.2.1.1. NREM Uykusu	13
2.2.1.2. REM Uykusu	13
2.2.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması	13
2.2.3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSA)	15
2.2.3.1. Apne.....	15
2.2.3.2. Hipopne	15
2.2.3.3. Apne Hipopne İndeksi (AHI)	15
2.2.3.4. Arousal (Beyin Uyanıklığı)	15
2.2.3.5. RERA (Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal)	16
2.2.3.6. Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index (RDI)).....	16
2.2.4. Tanı Kriterleri.....	16
2.2.5. OSA'nın Klinik Özellikleri.....	17
2.2.5.1. Horlama	17
2.2.5.2. Tanıklı Apne	17

2.2.5.3. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali	17
2.2.6. OSA'ya Eğilimi Artıran Faktörler	17
2.2.6.1. Yaş	17
2.2.6.2. Cinsiyet.....	17
2.2.6.3. Obezite.....	18
2.2.6.4. Sigara ve Alkol	18
2.2.6.5. Anatomik Faktörler.....	18
2.2.6.6. Mekanik Faktörler.....	18
2.2.7. Fizyopatoloji	18
2.2.8. OSA Sonuçları	19
2.2.8.1. OSA'nın Organlardaki Etkileri	19
2.2.8.2. Artmış Oksidatif Stres	19
2.2.8.3. OSA Tanısında Polisomnografi (PSG)	23
2.2.8.4. OSA tedavisi	23
2.3. Overlap Sendromu	25
2.3.1. Nokturnal Oksijen Desatürasyonu (NOD).....	27
2.3.2. Nokturnal Oksijen Desatürasyonu Nedenleri	29
2.3.2.1. Alveoler hipoventilasyon	29
2.3.2.2. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği.....	30
2.3.2.3. Fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma.....	30
2.3.3. Overlap Sendromunda Tedavi.....	30
2.4. Oksidatif Stres	31
2.4.1. Serbest Radikaller	32
2.4.1.1. Serbest Radikal Kaynakları	32
2.4.2. Antioksidanlar	34
3. MATERYAL VE METOD	36

3.1. Hastalar	36
3.2. Gereçler	36
3.3. Polisomnografi (PSG)	36
3.4. Biyokimyasal Analizler	37
3.5. İstatistiksel Yöntemler	37
4. BULGULAR	39
4.1. KOAH Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması	39
4.2. OSA Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması	42
4.3. Overlap Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	554
7. KAYNAKLAR	55
EKLER	61

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Solunum fonksiyon değerlerine göre KOAH'ın derecelendirilmesi	6
Tablo 2.2. “Modifiye Medical Research Council (mMRC)” dispne skalası	6
Tablo 2.3. “KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)”	7
Tablo 2.4. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-3	13
Tablo 2.5. OSA Şiddet Skorlaması	16
Tablo 2.6. OSA tedavisinde denenmiş ilaçlar	24
Tablo 2.7. KOAH'da uyku sorunları	26
Tablo 4.1. KOAH grubu için normallik testi sonuçları	39
Tablo 4.2. KOAH Grubu Bağımlı Örneklem T-testi	39
Tablo 4.3. KOAH hastalarındaki değişkenler arasındaki ilişki	40
Tablo 4.4. OSA hastaları için normallik testi sonuçları	42
Tablo 4.5. OSA Grubu Bağımlı Örneklem T-Testi	43
Tablo 4.6. OSA hastalarındaki değişkenler arasındaki ilişki	44
Tablo 4.7. Overlap hastaları için normallik testi sonuçları	46
Tablo 4.8. Overlap grubu bağımlı örneklem T-testi	46
Tablo 4.9. Overlap grubu değişkenler arasındaki ilişki	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. GOLD ölçeğine göre KOAH'ta değerlendirme tablosu.....	9
Şekil 2.2. Apne	15
Şekil 2.3. Hipopne	15
Şekil 2.4. OSA'nın vücuda etkileri.....	19
Şekil 2.5. OSA sendromunda aralıklı hipoksiye yanıt olarak inflamatuvar yolların aktivasyonu ve etkileşimi.....	21
Şekil 2.6. Aralıklı hipoksiyi bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlayan mekanizmalar.	22



GRAFİK LİSTESİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
Grafik 2.1. Normal bireylerde oksijen satürasyonu	28
Grafik 4.1. KOAH grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	42
Grafik 4.2. OSA grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	45
Grafik 4.3. Overlap grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	49



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Kısaltmalar	Açıklamalar
AHI	: Apne Hipopne indeks
BKI	: Beden kütle indeksi
IH	: İntermitant hipoksi
NOD	:Noktürnal oksijen desaturasyonu
OSA	: Obstrüktif uyku apne sendromu
OSI:	: Oksidatif stres indeksi
PAP	: Pozitif havayolu basınç
PSG	: Polisomnografi
RDİ	: Solunum sıkıntısı indeksi
RERA	: Solunum çabasında artma ile ilişkili aurosak
ROS	: Reaktif oksijen türleri
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
TAS	: Total antioksidan seviyesi
TOS	: Total oksidan seviyesi

1. GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zararlı partiküllere ve gazlara çok fazla miktarda maruz kalma sonucunda solunum yollarındaki ilerleyici kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili geri dönüşümsüz obstrüksiyona bağlı olarak gelişen dispne, öksürük ve balgam gibi kronik semptomlarla giden önlenemez kronik bir hastalıktır (Alpaydın vd., 2021).

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSA), uyku sırasında desaturasyon ve arousallar görülerek neticelenen kısmi ya da tamamen üst solunum yolu tıkanıklığı ile karakterize tekrar eden bir sendromdur. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının güncellenmiş son sürümünde (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarını ana gruplardan biri olarak yer almaktadır. Uyku apnesi uyku bozuklukları içerisinde en fazla rastlanan sendromdur (Ursavaş, 2014). OSA teşhisinin konulması ve tedavi aşamasında pozitif hava yolu basınç tedavisi (PAP) yönteminin seçilebilmesi için polisomnografi (PSG) yapılması gereklidir.

Obstrüktif uyku apne sendromuna kronik obstrüktif akciğer hastalığının eşlik ettiği duruma ise Overlap sendromu adı verilmektedir. Reaktif oksijen türevlerinin üretilmesi ve yıkılması arasında oluşan dengezsizlik oksidatif stres ile karakterizedir. Hücre hasarı; serbest oksijen radikalleri hücrenin DNA, lipid ve proteinlerine saldırması ve elektron koparması ile meydana gelir. Endojen ve eksojen antioksidanlar ise reaktif oksijen türevleri ile etkileşime girerek hücre hasarını tamamen ortadan kaldırabilir veya azaltırlar. Üst solunum yollarında tıkalıcı epizodlar tekrarlayarak metabolizmada önemli derecede hipoksemiye sebep olur.

Çalışmamızın amacı oksidatif stres belirteçlerinden olan total oksidan status (TOS) ve total antioksidan status (TAS) ile KOAH, OSA ve Overlap sendromunda hastalıkların şiddetini belirten parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek, bu parametreler arasında anlamlı farklılık bulunacağını öngörerek, 3 aylık tedavisi sonrası TAS ve TOS düzeylerinin tedavi ile nasıl değişeceğini tespit etmektir. Çalışmamızda; KOAH, OSA ve overlap sendromu tanısı almış hastalarımızda uygulanan tedavilerin hem hastalığın tedavisinde hem de oksidatif stres üzerine etkisini tespit etmeyi amaçladık. Bunun için hastalarımızın tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası hasta serumlarında TAS ve TOS seviyeleri ölçüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

2.1.1. KOAH Tanımı

KOAH, zararlı partiküllere ve gazlara çok fazla miktarda maruz kalma sonucunda solunum yollarındaki ilerleyici kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili geri dönüşümsüz obstrüksiyona bağlı olarak gelişen dispne, öksürük ve balgam gibi kronik semptomlarla giden önlenebilir kronik bir hastalıktır (Alpaydın vd., 2021), aynı zamanda KOAH kimyasal partikülerin ve gazların neden olduğu obstrüksiyonla beraber hava hapsi hipoksemi solunum paterninde değişiklik ile giden amfizem ve kronik bronşitin birlikte bulunduğu kronik solunum yolu hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (Taspınar vd., 2020).

KOAH, genellikle orta ve ileri yaşlarda sık olarak akciğer kanseri, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların eşlik ettiği mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan yavaş ilerleyen bir hastalıktır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; tüm dünyada nüfusun yaşlanması sebebiyle insidansının artması ve önemli derecede bireysel, sosyal ve mali yönden maliyetli olması sebebiyle ciddi bir evrensel sağlık problemidir (Agustı vd., 2020).

2.1.2. KOAH Etiyoloji ve Fizyopatolojisi

KOAH'ın ortaya çıkması, hem genetik hem çevresel risk faktörlerini içeren çok yönlü bir süreçtir. Alfa-1-antitripsin eksikliği (AATD) en iyi şekilde ortaya konmuş genetik risk faktörüdür (Alpaydın vd., 2021). Tütün kullanımı en çok bilinen risk etkenidir ve KOAH hastalarının büyük çoğunluğunda (%80) tütün kullanımı öyküsü vardır. Tütün tüketim miktarı ve kullanım süresi hastalık şiddetine katkıda bulunur (Kuempel vd., 2009).

Hava yollarının zararlı partiküllere ve gazlara uzun süre maruz kalmasıyla birlikte oluşan inflamasyon, fibroze yol açmakta solunum yollarının kasılıp gevşeme özelliğini yani elastikiyetini kaybetmesine neden olmaktadır. Bu da ekspirasyon sırasında akciğer içinde hava hapislerine ve FEV1 değerinin düşmesine neden olmaktadır. Solunum yollarındaki hiperinflamasyon, fibrozis ve akciğer içinde hapsedilen hava gibi nedenlerle solunum kaslarının kasılma özelliği bozulmakta ve bu durum inspirasyon kapasitesinin düşmesine, ortaya dispne tablosunun çıkmasına ve egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır (Elbehairy vd., 2015).

KOAH'ın amfizem ve kronik bronşitin bir arada görülmesiyle ortaya çıkar. Hava yolları sırasıyla trakea, bronşlar, bronşoller ve alveollerden oluşmaktadır. Terminal bronşollerin

en uç noktasında gaz alışverişi yapılmaktadır. Bu bölgenin geri dönüşümü olmayan genişlemesiyle amfizem denilen tablo ortaya çıkar. Bu genişlemeye neden olan durum alveollerdeki duvar hasarıdır. Alveollerdeki bu duvar hasarı proteazlar ve antiproteazlar arasındaki dengenin bir tanesinin lehine bozulmasıyla olmaktadır (MacNee, 2005).

2.1.3. KOAH Epidemiyolojisi

Dünyada sanayi devriminden sonra kapitalist sistemin dünyaya hakim olması ve toplumun tüketim toplumuna dönüşmesinden dolayı artan yoksulluk, eşitsizlik ve sağlıksız şehirleşme nedeniyle sağlığın sosyal açıdan belirleyicilerinin bozulmasıyla birlikte kronik hastalıklar artmaktadır. KOAH bu sosyal eşitsizliklerin daha fazla olduğu ülkelerde daha yaygındır. Küresel hastalık yükü çalışması 1990 ile 2015 yılları arasında KOAH prevalansının %44,2 arttığını ve 2015 yılında KOAH'ın dünya çapında 104,7 milyon erkeği 69,7 milyon kadını etkilediğini tahmin etmektedir (Halpin vd., 2019).

Dünyada yaşlı nüfusun artması ve gelişmekte olan ülkelerde sigara tüketim oranlarının artması ile birlikte KOAH'ın sonraki 30 yılda daha çok artacağı ve 2030 yılından sonra KOAH'a bağlı ölümün yılda 4,5 milyonu geçeceği düşünülmektedir. KOAH yaygınlığı direk olarak sigara içme prevalansı ile ilişkilidir. Ayrıca hava kirliliği (odun kömür tüketimine bağlı olarak) ve mesleki maruziyet diğer ana 5 risk faktörleridir (Eisner vd., 2010). KOAH; sigara ve tütün kullananlarda, 40 yaş üstündeki insanlarda ve erkek cinsiyette daha fazla görülmektedir. The Burden of Obstructive Lung Diseases (BOLD) isimli yürütülen çalışmada tüm dünyada 40 yaş ve üzeri insanlarda KOAH prevalansı ve risk faktörleri incelenmiştir. 459 katılımcının anketleri dünya geneline dağılmış 41 kentsel ve kırsal bölgede tamamlanmıştır. BOLD'a göre KOAH evre 2 ve üstü için genel prevalansı %10,1, erkeklerde %11,8 ve kadınlarda %8,5 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca hiç sigara kullanmayanlar arasında %3-11'lik önemli bir KOAH prevalansı bulunmuştur (Lamprecht vd., 2011).

Elazığ'da yürütülen, BOLD protokolü çerçevesinde hem çizelgeler hem de solunum fonksiyon testi ölçümleri kullanılarak gerçekleştirilen 1.270 kişilik araştırmada (610 kent merkezinden, 660 kırsal bölgeden) toplam 1.188 kişinin verileri analiz edilmiştir. Bulgulara göre, 18 yaş ve üzerindeki grupta KOAH sıklığı %4,5 olup kadınlarda %2,5, erkeklerde ise %6 olarak belirlenmiştir. Ayrıca 45 yaş ve üzerindeki katılımcılar arasında KOAH prevalansı %11,5'e yükselmiş; bu oran kadınlarda %5,9, erkeklerde ise %15,1 olarak saptanmıştır. (Abul vd., 2013). Gelişmiş ülkelerde sigara kullanımı ve artan yaşlı popülasyonu en önemli risk faktörü iken, alt gelirli ülkelerde olumsuz antenatal ortam ve

prematürelilik, solunum yolu enfeksiyonları, fosil yakıtlar nedeniyle yoğun dış ortam hava kirliliği, gelişmiş kentlerde artan araç sayısı yoğun trafikle ilişkili kirlilik ve sigara kullanımı ve maruziyeti belirleyici öneme sahiptir (Alpaydın vd., 2021). Sigara dumanı, hava kirliliği gibi olumsuz risk faktörlerine devamlı maruz kalma ve yaşlı popülasyonun artması nedeniyle ilerleyen yıllarda KOAH'ın prevalansının artması beklenmektedir (Mathers vd., 2011).

2.1.4. KOAH Risk Faktörleri

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının oluşumunda hem genetik eğilim hem de çevresel maruziyetler belirleyici olmaktadır. Bu hastalıkla ilişkili kalıtsal etkenler arasında ise en çok tanımlanmış olanı alfa-1 antitripsin yetersizliğidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının en önemli ve en çok araştırılan çevresel risk faktörü ise sigaradır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan kişilerin %80'i sigara kullanmaktadır. Sigara kullanmaya devam edenlerin spirometri testlerindeki yıllık kayıp hızı incelendiğinde; sigarayı kullanmayı bırakmış olanların, sigara kullanmaya devam edenlere göre spirometri testlerindeki yıllık kayıp hızının ileri derecede azaldığı görülmüştür. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olan 6 sigara kullanan kişilerin, sigara kullanmayanlara göre semptomlarının daha hafif seyrettiği tespit edilmiştir (Lamprecht vd., 2011).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının ortaya çıkmasında genetik kadar kimyasal gazlar, partiküller, gelişmiş ülkelerde artan araç sayısından dolayı ortaya çıkan egzoz gazları, sanayi devriminden sonra kapitalist düzenin hakim olması ve artan fabrikalaşmadan dolayı doğaya salınan zararlı partiküllerin artması kronik obstrüktif akciğer hastalığı için temel risk faktörlerindendir. Maden fabrika gibi iş yerlerindeki kronik maruziyetlerden kaynaklı ortaya çıkan KOAH oranı %19,2'dir. Astım tanısı olan hastalar kronik obstrüktif akciğer hastalığı açısından risk altındadır. Yapılan bir çalışmada astımlı hastalarda kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskinin 12 kat arttığı tespit edilmiştir (Silva vd., 2004). KOAH için yaşlılığın bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır, çünkü maruziyet süresinden mi yoksa yaşlılıktan mı kaynaklandığı ayırt edilememektedir. KOAH erkek hastalığı olarak düşünülmektedir, ama kadınlarda geçtiğimiz yirmi yılda prevalansı erkeklere oranla daha fazla artmıştır. Geri kalmış toplumlarda yetersiz gelir durumu, sağlıksız ve yetersiz beslenme, çalışma ortamının şartlarının kötü olması, sigaraya erken yaşta başlama, sık enfeksiyon geçirme gibi durumlar KOAH'ın ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Kocabaş vd., 2014).

2.1.5. KOAH'ta Tanı

KOAH'ta tanı kalıcı hava yolu obstrüksiyonun spirometri ile gösterilmesiyle konur. KOAH'ta kalıcı hava yolu obstrüksiyonu diyebilmek için spirometride bronkodilatör sonrası $FEV_1/FVC < 70$ olmalıdır. Hafif ve orta düzeyde belirtileri olan hastalar şikayetlerini önemsemedikleri için KOAH'ta erken dönemde tanı koymak oldukça zordur. Hafif ve orta düzeyde semptomu olan hastalarda eğer risk faktörleri (sigara kullanımı vb.) eşlik ediyor ise hasta KOAH açısından değerlendirilmelidir (Alpaydın vd., 2021).

2.1.5.1. KOAH'lı Olguların Değerlendirilmesi

KOAH hastalarının değerlendirilmesinde izlenmesi gereken adımlar; spirometri ile hava yolu kısıtlılığının varlığının ve düzeyinin belirlenmesi, semptomların özellikleri ile şiddetinin incelenmesi, hastanın geçmişte yaşadığı orta ve ağır alevlenmelerin sorgulanması, gelecekteki olası risklerin öngörülmesi ve eşlik eden hastalıkların ortaya konmasıdır.

2.1.5.2. Spirometri

KOAH tanısında kullanılan hava yollarındaki obstrüksiyonun derecesini belirleyebildiğimiz oldukça etkili bir yöntemdir, ancak yine de KOAH tanısının koyarken tek başına kullanılmayıp, balgam öksürük dispne gibi semptomlar ile birlikte değerlendirilmelidir. Spirometri; tam kapasite nefes alma sonrasında güçlü bir şekilde dışarı verilen nefes miktarını (FVC), bu hareket sırasında birinci saniyedeki dışarıya verilen nefes miktarını ve bu iki ölçümün oranını (FEV_1/FVC) belirlememizi sağlamaktadır. Hava yolu tıkalılığının tanı kriteri bronkodilatör sonrası FEV_1 / FVC değerinin ≥ 70 ve üzerinde olmasıdır. Semptomlar başlamadan önce, düzenli olarak spirometri ölçümünü yapmanın faydasına dair yeterli veri elimizde yoktur. Bu sebeple, semptomu olmayan toplumdaki kişilere spirometri taraması yapmak yerine, semptomları ve risk faktörleri olanların tespit edilmesi erken dönemde hafif semptomu olup bu semptomları önemsemeyen ve KOAH tanısı alabilecek kişilerin tespiti için birinci basamak sağlık hizmetlerinde bu olgulara gönderilecek olan anket çalışmaları yararlı bulunmuştur (Çolak vd., 2019).

2.1.5.3. KOAH'lı Olgularda Hava Akımı Kısıtlılığının Şiddetinin Değerlendirilmesi

Bronkodilatör uygulandıktan sonra KOAH'ın derecesine göre FEV_1 değerlerindeki değişim Tablo 2.1'de değerlendirilerek verilmiştir.

Tablo 2.1. Solunum fonksiyon değerlerine göre KOAH'ın derecelendirilmesi

FEV1/FVC'nin %70'in altında olduğu hastalarda		
Evre 1	Hafif	$FEV1 \geq \%80$
Evre 2	Orta	$\%50 \leq FEV1 < \%80$
Evre 3	Ağır	$\%30 \leq FEV1 < \%50$
Evre 4	Çok ağır	$FEV1 < \%30$

2.1.5.4. KOAH'ta Semptomların Değerlendirilmesi

KOAH denilince akla ilk gelen semtom dispnedir. Dispne KOAH'ta yaşam kalitesinin düşmesinin ve kısıtlılığın en önemli sebebidir. KOAH Solunum yollarının kalıcı obstrüksiyonu nedeniyle dispnenin ön planda olduğu bir sağlık sorunudur. Bu semptomun düzeyi Modified Medical Research Council, m(MRC) nefes darlığı skalası (Tablo 2) ve KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) ölçülebilir (Tablo 3) (Alpaydın vd., 2021).

2.1.5.5. Modifiye Medical Research Council (mMRC)" Dispne Skalası

Farklı fiziksel aktivitelerin yol açtığı nefes darlığını temel alan bu ölçek, ilk olarak Fletcher tarafından geliştirilmiş ve solunum hastalığı bulunan kişiler ile sağlıklı bireylerin egzersiz sırasında yaşadığı dispne düzeylerini karşılaştırmada kullanılmıştır.

Tablo 2.2. "Modifiye Medical Research Council (mMRC)" dispne skalası

DERECE 0	Sadece aşırı efor gerektiren egzersiz sırasında nefesim daralıyor.
DERECE 1	Sadece düz yolda tempolu yürüdüğümde ya da merdiven çıkarken nefesim daralıyor.
DERECE 2	Solunum sıkıntım nedeniyle düz yolda yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da durup dinlenmek zorunda kalıyorum.

Tablo 2.2. (devamı) “Modifiye Medical Research Council (mMRC)” dispne skalası

DERECE 3	Düz yolda 100 m veya birkaç dakika yürüdükten sonra solumun sıkıntısı yaşıyorum ve duruyorum.
DERECE 4	Nefes darlığım yüzünden dışarı çıkamıyorum veya kıyafetlerimi değiştirirken solumun sıkıntısı yaşıyorum.

Daha sonra Medikal Araştırma Konseyi (Medical Research Council, MRC), hastalığın ilerleyişini izlemek amacıyla ölçeği revize ederek daha kapsamlı hale getirmiştir. Bu yöntemle hastalardan, kendilerinde nefes darlığını ortaya çıkaran günlük aktivite seviyesini seçmeleri istenir (Tablo 2.2).

Tablo 2.3. “KOAH Değerlendirme Anketi (CAT)”

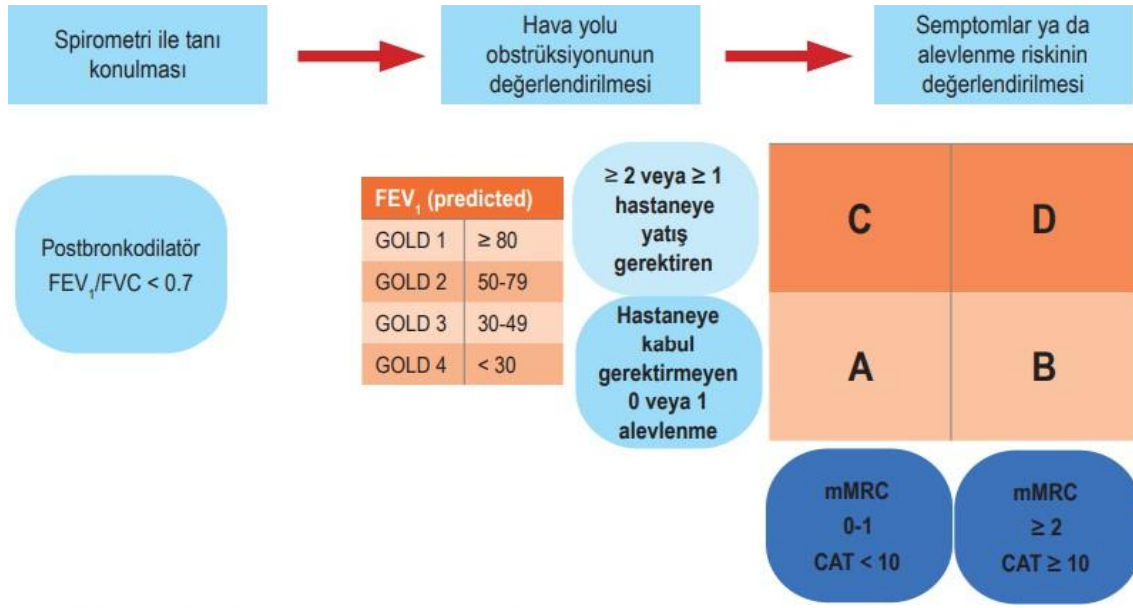
Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Sürekli öksürüyorum
Akciğerlerimde hiç balgam olmaz	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerim her zaman balgam ile dolu
Göğsümde hiç tıkanma/daralma hissetmiyorum	0 1 2 3 4 5	Göğsümde çok daralma hissi mevcut
Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim daralmıyor	0 1 2 3 4 5	Yokuş veya bir kat merdiven çıktığımda nefesim çok daralıyor
Evdeki hareketlerimde hiç zorlanmıyorum	0 1 2 3 4 5	Evdeki hareketlerimde çok zorlanıyorum
Akciğerlerimin durumuna rağmen evden çıkarken hiç çekinmiyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğerlerimin durumu nedeniyle evden çıkmaya çekiniyorum
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Kendimi hiç enerjik hissetmiyorum

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) olan bireylerin yaşadığı semptomları ve bu semptomların günlük yaşam üzerindeki etkisini belirlemek için KOAH Değerlendirme Anketi (CAT) kullanılmaktadır. Sekiz sorudan oluşan bu ölçek, hastanın öksürük şiddetinden, balgam durumuna, nefes darlığından günlük aktivitelerdeki kısıtlılığa kadar farklı alanları değerlendirir.

Her soru 0 ile 5 arasında puanlanır ve toplam puan 0–40 arasında değişir. Skorun artması, hastalığın yaşam kalitesine olan olumsuz etkisinin daha yüksek olduğunu gösterir. CAT, hem hastanın kendisini ifade etmesine yardımcı olur hem de sağlık profesyonellerine hastalığın seyrini ve tedaviye yanıtı izleme konusunda yol gösterir.

2.1.6 KOAH'ta Farmakolojik Tedavi

KOAH'ta dispne gibi semptomların azaltılması, yaşam kalitesinin daha iyi olması, mortalite ve morbiditenin azaltılması ve egzersiz toleransın artırılması tedavinin başlıca amaçlarıdır. 2011 senesinde birleşik “ABCD” sistemi KOAH'ta alevlenmelerin engellenmesi amacıyla tasarlanmıştır. Bu değerlendirmenin sürdürülebilirliği için “ABCD” grubundan spirometrinin çıkarılması tavsiye edilmiştir. Dispne nefes darlığı gibi semptomlar, alevlenme hikayeleri ve spirometrik tanı tedavilerin düzenlenmesi için hayati önem taşımaktadır. Düzenlenen değerlendirme şablonunda akciğerlerdeki ve solunum yollarındaki kısıtlılığı değerlendirebilmek amacıyla solunum fonksiyon testlerini yaparak spirometrik evrelendirme yapılmalıdır. Dispne için CAT ve mMRC kullanılmalıdır. Alevlenmeler, hastane yatışları kaydedilmelidir. Farmakolojik tedavi, alevlenmelerin sıklığını ve semptomları azaltmak, bireylerin sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz kapasitesini arttırmaktır.



Şekil 2.1. GOLD ölçeğine göre KOAH'ta değerlendirme tablosu

2.1.6.1 Bronkodilatörler

KOAH'ta dispnenin en önemli nedeni hava yollarındaki obstrüksiyondur. Bronkodilatörler hava yollarındaki düz kaslara etki ederek obstrükte olan hava yollarının genişlemesine, ekspiratuvar hava akımının düzelmesini sağlar. Bronkodilatörler KOAH'ın hem atak tedavisinde hem de stabil KOAH tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Tedavi hastanın risk faktörlerine göre düzenlenmeli ve kişiye özel olmalıdır. Tedaviye yanıt alabilmek için hastanın ilaçlarını düzenli kullanması ve inhaler kullanım şeklinin düzenli olması gerekmektedir. Bronkodilatör kullanımı solunum fonksiyon testlerinde minimal değişikliklere neden olurken hastanın akciğer hacminde kayda değer bir artışa neden olarak hastanın semptomlarını ve fonksiyonel kapasitesini artırmaktadır. Bronkodilatörler semptomatik tedavinin primer ilaçlarıdır. İlaç inhalasyon şeklinde uygulanır. Uzun etkili bronkodilatörler, kısa etkili bronkodilatörlere kıyasla semptomların azaltılmasında daha etkilidir. Bronkodilatörler kombine olarak kullanıldığında, semptomlar üzerinde daha etkilidir. Antikolinerjikler, beta-2 agonistler ve teofilin günümüzde kullanılan bronkodilatörlerdir (Kocabaş vd., 2014).

2.1.6.2. Beta-2 mimetik ilaçlar

Beta 2 agonist ilaçlar hücre içerisindeki cAMP'nin artmasını sağlayarak bronşların gevşemesine sebep olur. Hızlı etkili beta 2 mimetik ilaçların etkileri çabuk başlar ve 4-5 saat kadar etkili olurlar. Uzun etkili beta mimetikler ise bronşlardaki inflamasyonun azaltılmasında etkilidir ve etki süreleri 10-15 saat arası sürer. Aynı zamanda salmeterol ve formeterol öksürük nefes darlığı gibi semptomların azalmasına sebep olarak KOAH tanılı

hastanın egzersiz kapasitesinin artmasına ve yaşam kalitesinin yükselmesine katkı sağlar. İndikaterol ise en uzun etkili beta mimetik ajandır. Etki süresi yaklaşık bir gün sürer. İndikaterolün bronşlar üzerindeki gevşeme etkisi salmeterol ve formeterolden daha yüksektir. Beta-2 mimetik ajanların en sık görülen yan etkileri taşikardi, çarpıntıdır. Kalp üzerinde bulunan beta reseptörler nedeniyle periferik vasküler direncin azalması ve dolayısıyla hipertansiyon 12 görülebilir. Ayrıca beta agonist ilaçlar hiperglisemiye, hipokalemiye neden oldukları için dikkatli ve terapötik dozlarda kullanılmalıdırlar (Kocabaş vd., 2014).

2.1.6.3. Antimuskarinik ilaçlar

Antimuskarinik ilaçlar kolinerjik reseptörlerdeki nörotransmitter maddenin yani asetilkolinin etkisini ortadan kaldırarak bronşlarda gevşemeye sebep olmaktadır. Antikolinerjik ilaçlar uzun ve kısa etkili olmak üzere ikiye ayrılmaktadırlar. İnhalasyon yoluyla uygulanan bu ilaçların bronkodilatör etkisi kısa etkili olan grupta ilk yarım saatte başlar ve yaklaşık yedi saatte etkileri ortadan kaybolur. Uzun etkili olan gruptaki ilaçların etki süresi ilk yarım saat ile bir saat içinde başlar ve yaklaşık bir ila bir buçuk gün sürer. Antimuskarinik ilaçlardan en önemli olanlarından bir tanesi tiotropiumdur. Tiotropium uzun etkili bir antikolinerjiktir. Tiotropium KOAH'ta semptomların azaltılmasında ve hastane yatışlarının azaltılmasında oldukça etkilidir (Kocabaş vd., 2014).

2.1.6.4. Metilksantinler

Sitokrom p450 ile metabolize edilen, fosfodiesteraz inhibitörü olan ve en yaygın kullanılan ksantin türevi olan ilaç Teofilin'dir. Teofilin tek başına kullanıldığında tolerasyon problemi ortaya çıkmakta ve uzun etkili beta mimetikler kadar etkili olamamaktadır. Bu nedenle Teofilin; salmeterol ve formeterol gibi uzun etkili beta mimetik ajanlarla kombine kullanılmaktadır. Salmeterol ve Teofilin kombinasyonunu kullanan KOAH'lı hastalarda, yalnızca salmeterol kullananlara göre semptomların ve spirometri değerlerinin daha iyi olduğu tespit edilmiştir (Zu Wallack vd., 2001).

2.1.6.5. Kortikosteroidler

Bronkodilatör ajanlar bronş duvarlarındaki düz kasların gevşemesine sebep olarak semptomların azaltılmasında etkiliyken kortikostreoidler ise solunum yollarındaki inflamasyonu azaltarak etki gösterirler. Sistemik kortikosteroidler yan etkilerinin fazla olması sebebiyle yalnızca KOAH atak tedavisinde 5 günden fazla olmayacak şekilde kullanımı önerilmektedir. İn hale kortikosteroidler sistemik 13 kortikosteroidlerden yan etki

ve etkinlik açısından üstündür. KOAH'ta inhaler kortikosteroidlerin yalnız başına düzenli olarak kullanılması önerilmemektedir. Kortikosteroidlerin, sık alevlenen KOAH'lı hastaların idame tedavisinde inhaler olarak uzun etkili beta agonist ajanlarla beraber uygulanması daha etkin bulunmuştur. KOAH'ta bronkodilatöre eklenen inhaler kortikosteroidlerin düzenli kullanımıyla nefes darlığı, öksürük gibi semptomlar, spirometri değerleri, hastanın yaşam kalitesi daha iyi olmakta ve alevlenme sıklığı da azalmaktadır (Kocabaş vd., 2014).

2.1.6.6. Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH tanısı olan hastalarda zamanla semptomlarının artmasıyla birlikte hastaların günlük hayat standartları bozulmaktadır. KOAH tanılı hastalarda akciğer kapasitesinin azalması hastaların gün içinde kısıtlanmasına kendi kişisel işleri banyo, kıyafet değişimi vs. gibi işleri yapamamasına ve kaygı, stres düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Bu sınırlanma durumu farmakolojik tedavinin yanı sıra pulmoner rehabilitasyon ile düzeltilebilir. Pulmoner rehabilitasyon, KOAH tanılı hastaların solunumsal, emosyonel ve fonksiyonel durumlarını düzeltmeyi amaçlamaktadır. Pulmoner Rehabilitasyon takımı, Göğüs Hastalıkları Uzmanı, Fizyoterapist, Hemşire, Diyetisyen, Egzersiz Fizyoloğundan oluşmaktadır. Pulmoner rehabilitasyon ekibinin görevleri solunumsal semptomları azaltmak, fonksiyonel ve emosyonel durumu toparlayarak KOAH'tanlı hastaların toplum içine daha çok karışabilmelerini sağlamak, KOAH için harcanan sağlık maliyetlerini düşürmektir (Lacasse vd., 2002).

2.1.7. KOAH'ta Fonksiyonel Durum

2.1.7.1. Fonksiyonel Kapasite

Günlük yaşamda bireylerin temel ihtiyaçlarını karşılayabilme ve rutin işlerini sürdürebilme yeterliliği, yaşam kapasitesi olarak ifade edilmektedir. Bu kavram; zihinsel, fiziksel, duygusal ve sosyal alanların tümünü içine alır. Fiziksel kapasite ise kas gücü, denge ve koordinasyonun birlikte işleyişini yansıtır. Yürüme testleri, bisiklet ergometrisi, esneme veya kavrama ölçümleri gibi uygulamalarla değerlendirilebilir. Günlük aktiviteler sırasında fiziksel kapasitenin objektif olarak ölçülmesi mümkündür. Ayrıca solunum fonksiyon testleriyle akciğer kapasitesi incelenerek fiziksel kapasite hakkında dolaylı bilgi elde edilebilir. (Leidy vd., 1996).

2.1.7.2. Fonksiyonel Performans

Fonksiyonel performans kişilerin normal günlük hayatlarındaki psikososyal ve fiziksel

aktiviteleri ile ilgili bir durumdur. Fonksiyonel durumun parçası olan performans, fonksiyonel kapasiteden biraz farklıdır. Fonksiyonel performans hayatın farklı taraflarındaki aktiviteleri yapabilmek için gereken güç ve beceri olarak tanımlanmaktadır (Larson vd., 1998).

KOAH tanısı konmuş hastalarda, FEV₁ değerinin bir litrenin altına düşmesi, nefes darlığını artırarak bireyin günlük yaşam aktivitelerinde ve genel iyilik hâlinde belirgin bir bozulmaya yol açar. FEV₁'deki düşüş, KOAH'a bağlı mortalite ve morbiditeyi değerlendirmede en önemli ölçütlerden biridir. Bu nedenle, KOAH'lı hastaların durumu genellikle yıllık FEV₁ değişimleri üzerinden izlenir. KOAH, aynı zamanda duygusal, sosyal ve davranışsal fonksiyonları; öz bakım becerilerini, hareket kapasitesini, hobilerden alınan keyfi, uyku ve dinlenme kalitesini de önemli ölçüde etkiler (Juniper vd., 2001). Leidy ve Knebel'in çalışmalarında, KOAH hastalarında FEV₁ değerleri ile ev işlerini yapabilme, fiziksel egzersiz kapasitesi, hobiler ve eğlence aktiviteleri, sosyal ilişkiler ve toplam fonksiyonel performans arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır (Leidy vd., 1996).

2.1.7.3. Fonksiyonel Durum ve Klinik KOAH Anketi (CCQ)

Klinik KOAH Anketi (CCQ), Mollen ve arkadaşları tarafından 2003 senesinde geliştirilmiştir. CCQ toplam 10 sorudan oluşmaktadır. CCQ anketinde hastaların dört soru ile fonksiyonel durumu, dört soru ile semptom durumu, iki soru ile de mental durumu değerlendirilmektedir, bu değerlendirme yapılırken yedili likert ölçeği kullanılmaktadır. Her soruda puanlar 0 (asemptomatik/kısıtlama yok) ile 6 (aşırı semptomatik/tamamen kısıtlı) arasında değişmektedir. Hastaların fonksiyonel durumları sorgulanırken son 1 hafta içerisinde merdiven çıkmak, yürüyüş yapmak, kıyafetlerini değiştirmek, duş almak, sohbet ortamlarına katılmak gibi aktivitelerde ne kadar kısıtlandıkları sorgulanmakta, dört soruda verilen yanıtlar toplanıp 4'e bölünerek aritmetik ortalaması alınıp fonksiyonel durum puanları hesaplanmaktadır. Fonksiyonel durum puanlarının artması hastaların fonksiyonel durumlarının kötüleşmesi anlamına gelmektedir (Canavan vd., 2014).

2.2. Obsturiktif Uyku Apne Sendromu

2.2.1. Normal Uyku

Uyku, çeşitli uyaranlara yanıt verebilen, kısmen ve belirli aralıklarla çevre ile ilişkisi kesilmiş bir bilinç durumudur. Uyku fizyolojisinin araştırılmasında ilk çalışmalar, elektroensefalografi (EEG) kullanımıyla başlamıştır. 1965 yılında Gastaut, uykunun

solunum üzerine etkilerini incelemiş ve bu çalışmalar polisomnografi (PSG) uygulamalarının temelini oluşturmuştur (Roehrs, 2000). Uyku REM ve nonREM olmak üzere 2 bölümde ele alınmaktadır.

2.2.1.1. NREM Uykusu

Hızlı göz hareketlerinin olmadığı “Yavaş Dalga Uykusu” (Non-Rapid Eye Movement) NREM uykusu olarak tanımlanır. Uykunun büyük kısmını oluşturan (%75-80) NREM uykusu kendi içerisinde 3 evreye ayrılır:

NREM Evre 1: Gece uykusunun %2-5’ini,

NREM Evre 2: Gece uykusunun %45-55’ini,

NREM Evre 3: Gece uykusunun %20-25’ini oluşturur.

2.2.1.2. REM Uykusu

Hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği “paradoksal uyku” (rapid eye movement) REM uykusu olarak tanımlanır. Total uyku zamanının %20-25’ini meydana getirir (Westchester, 2005).

2.2.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku bozuklukları, bazen bedensel veya ruhsal bir hastalığın sonucu olarak ortaya çıkabileceği gibi, tek başına bir sağlık sorunu olarak da gelişebilir. İlk kez 1979 yılında Amerikan Uyku Bozuklukları Birliği tarafından sınıflandırılan uyku bozuklukları, yıllar içinde çeşitli revizyonlardan geçirilmiş ve en güncel hali 2014 yılında ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders, 3. baskı) olarak yayımlanmıştır (Ursavaş, 2014).

Tablo 2.4. Yeni uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-3

1. İNSOMNİLER	5. PARASOMNİLER
-Kronik insomni	-Non- REM ilişkiliparasomni
-Diğer insomniler	*Aorusal bozuklukları
-İzole semptom ve varyantlar	*Konfüzyonel aurosullar
	*Uykuda yürüme
	*Uyku terörü
	*Uyku ilişkili yeme bozuklukları
	-REM ile ilişkili parasomniler
	*REM uykusu davranış bozukluğu
	*Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
	*Kabus bozuklukları
	*Diğer parasomniler

Tablo 2.4. (devamı)Yeni uyku bozuklukları sınıflaması ICSD-3

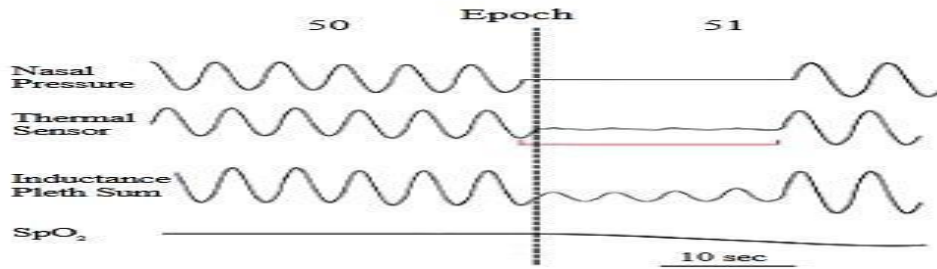
2.UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI -Obstüriktif uyku apne sendromu -Santral uyku apne sendromu -Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromu -Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu İzole semptom ve varyantlar	6. UYKU İLE İLİŞKİLİ PARASOMNİLER -Huzursuz bacak sendromu - Periyodik bacak hareketleri -Uyku ilişkili bacak krampları -Uyku ilişkili bruksizm -Uyku ilişkili ritmik hareket bozuklukları -İnflantların bening uyku myoklonusu -Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus -Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hareket bozuklukları -Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları
3.HİPERSOMNİ İLE SEYREDEN SANTRAL HASTALIKLAR -Narkolepsi tip 1 -Narkolepsi tip 2 -İdiyopatik hipersomni -Kleine Levin sendromu -Medikal hastalıklara bağlıhipersomni -Yetersiz uyku sendromu -İzole semptom ve varyantlar	7. DİĞER UYKU HASTALIKLARI Uyku ilişkili medikal ve nörolojik hastalıklar *Fatal familyal insomni *Uyku ilişkili epilepsi *Uyku ilişkili baş ağrısı *Uyku ile ilişkili laringospazm *Uyku ile ilişkili gastroözefagial reflü *Uyku ile ilişkili miyokardiyal iskemi - ICD-10-CM ile kodlanan madde kullanımına bağlı uyku bozuklukları
4.SİRKADİYEN RİTM UYKU- UYANIKLIK BOZUKLUKLARI -Gecikmiş uyku- uyanıklık fazı bozuklukları -Düzensiz uyku- uyanıklık ritm bozukluğu -24 saatlik olmayan uyku- uyanıklık ritm bozukluğu -Vardiyalı çalışma, Jet- lag	

2.2.3. Obstrüktif uyku apne sendromu (OSA)

OSA uyku esnasında tekrarlayan apne (solunumun durması) veya hipopneler (solunumun yavaşlaması) nedeniyle desaturasyon ve kısa süreli beyin uyanıklığı ile sonuçlanan bir sendromdur (Westchester, 2005).

2.2.3.1. Apne

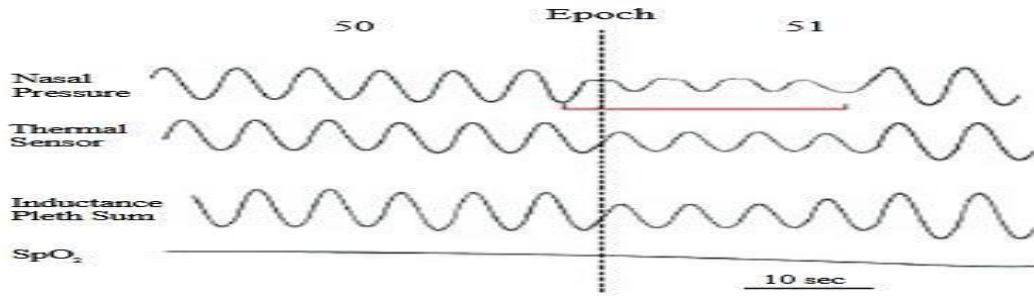
Tıkanıklığa bağlı olarak, soluk alışında minimum 10 saniye süre ile hava akışının %90'dan fazla düşmesi ya da solunumun tamamen durmasına apne denir.



Şekil 2.2. Apne

2.2.3.2. Hipopne

Uyku sırasında tıkanıklığa bağlı olarak solunumun en az %50 düşmesi ve minimum 10 saniye sürmesi, saturasyon düzeyinin en az %4'lük azalması hipopne olarak kabul edilir (Gleeson vd., 1990).



Şekil 2.3. Hipopne

2.2.3.3. Apne Hipopne İndeksi (AHI)

Uykuda geçen toplam sürede saat başına düşen toplam apne ve hipopnelerin sayısı olarak tanımlanır.

2.2.3.4. Arousal (Beyin Uyanıklığı)

Derin uykudan bir önceki uyku evresine geçiş ya da kısa süreli olarak ani uyanmadır (Young, 1993).

2.2.3.5. RERA (Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal)

Uyku sırasında solunum çabasında artışın izlendiği ve kısa süreli beyin uyanıklığı ile sona eren ve en az 10 sn. süren solunumsal bir olaydır.

2.2.3.6. Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index (RDI))

Uykuda geçen toplam süre içinde saat başına düşen apne, hipopne ve RERA değerlerinin matematiksel olarak toplamıdır.

2.2.4. Tanı Kriterleri

OSA tanısı için aşağıda belirtilen kriterlerin A+B ve D veya C ve D olarak meydana gelmesi gerekmektedir.

A. Hasta şu şikayetlerden en az birinden yakınmalıdır:

- Gündüz artmış uyku hali, yorgunluk, halsizlik
- Uykuda nefes kesilmesi, boğulma hissi ile uyanma

B. Uyku sırasında horlama, nefes kesilmeleri veya her ikisinin hastanın yatak partneri tarafından gözlenmesi (tanıklı apne)

C. PSG (polisomnografi)'de aşağıdaki durumların kayıt altına alınması:

- Bir saatlik uykuda 5 veya daha fazla apne, hipopne veya RERA oluşması
- Her solunum olayında, RERA saptanmalıdır.

D. Hastalığın ilaç veya madde kullanımı, başka bir uyku bozukluğu, nörolojik bir hastalık ile açıklanamaması.

Tablo 2.5. OSA Şiddet Skorlaması

AHI	OSA
<5	Basit horlama
5-15	Hafif
15-30	Orta
>30	Ağır

2.2.5. OSA'nın Klinik Özellikleri

Önemli (Majör) Semptomlar:

Horlama

Tanıklı apne

Gündüz artmış uyku durumu

2.2.5.1. Horlama

Uyku esnasında yumuşak damağın titreşimi ile sesin orofarengeal pasajdan geçmesiyle meydana gelmektedir. OSA hastalarında en sık görülen şikâyetlerdendir. Horlaması olan insanların %35'inde nefes durması, nefes durması belirlenen bireylerin ise %75'inde horlama tespit edilmiştir (Netzer,1999).

2.2.5.2. Tanıklı Apne

Hastanın yatak partneri tarafından fark edilen ve genellikle kişinin sağlık kuruluşuna başvurmasına yol açan semptom, uyku apnesi olarak tanımlanır. Apne atakları genellikle 10–60 saniye arasında sürerken, nadiren 2 dakikaya kadar uzayabilir. Yapılan bir araştırmada, tanıklı apne (nefes durması) belirtilerinin, horlamaya kıyasla obstrüktif uyku apnesi (OSA) tanısında daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (Endeshaw, 2006).

2.2.5.3. Gündüz Aşırı Uykululuk Hali

Gece uykusunun verimli geçmemesine bağlı olarak OSA hastalarında gündüz uyuklamalarının görülmesidir. OSA prevalansı gündüz aşırı uyku hali olan kadınlarda %60, erkeklerde %84 olarak tespit edilmiştir (Chervin, 2000).

2.2.6. OSA'ya Eğilimi Artıran Faktörler

2.2.6.1. Yaş

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) görülme sıklığı yaşla birlikte artış göstermektedir. Farklı yaş gruplarında, çocuklarda genellikle tonsiller hipertrofi veya çene yapısındaki anormalliklere bağlı olarak OSA ortaya çıkarken, yetişkinlerde özellikle 45–65 yaşları arasında daha yüksek görülme oranları bildirilmiştir.

2.2.6.2. Cinsiyet

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmektedir. Genel nüfusta OSA'lı erkek/kadın oranı yaklaşık 2,5:1 olarak belirlenmiştir. Bu cinsiyet

farklılığının, ventilasyon kontrolündeki farklılıklar, üst hava yolu anatomisi, adipoz doku dağılımı, leptin düzeyleri ve cinsiyet hormonlarının etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Young vd., 2013). Erkeklerde farenks kadınlara göre daha uzun olduğu için OSA riski daha fazladır.

2.2.6.3. Obezite

Obezite ile OSA doğru orantılıdır. Yapılan çalışmalar beden kitle indeksindeki (BKI)'nin 1 birimlik artış ile OSA riski 4 kat arttığını göstermektedir. Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın kilodaki % 10'luk artış OSA riskini 6 kat artırmaktadır (Mortimore, 1998).

2.2.6.4. Sigara ve Alkol

Yapılmış çalışmalarda sigara kullanımı ile OSA riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (Tsutsumi, 2000). Deneyisel çalışmalarda ise alkol kullanımı ile AHI değerinin artırdığı belirlenmiş ancak alkolün uyku üzerindeki etkileri günümüzde hala tam olarak çözülememiştir (Davies, 1999).

2.2.6.5. Anatomik Faktörler

Boyun Çapı, OSA varlığının tespitinde önemli bir faktördür. OSA görülme riski erkeklerde 43 cm, kadınlarda 38 cm üzeri olduğu durumlarda görülmektedir (Oksenberg, 2000).

2.2.6.6. Mekanik Faktörler

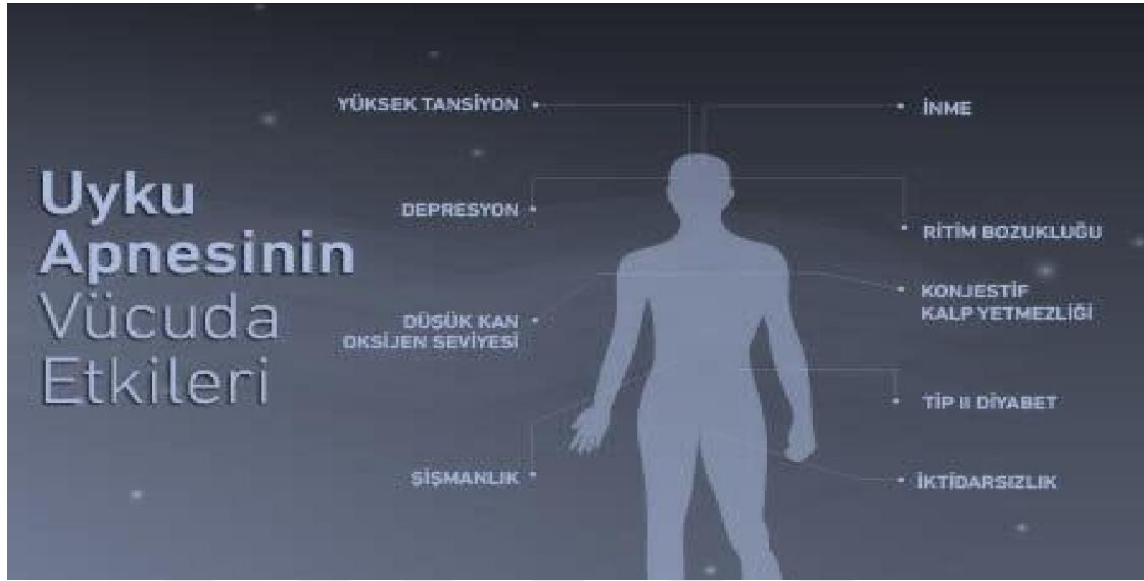
Sırtüstü pozisyonda, orofarengial darlığın yaklaşık %29 oranında arttığı belirlenmiştir. Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastalarında, yan yatış pozisyonuna kıyasla sırtüstü yatış pozisyonunda AHI (Apne-Hipopne İndeksi) ve RDI (Respiratory Disturbance Index) değerlerinin %40–50 oranında yükseldiği gözlemlenmiştir (Rammers, 1978).

2.2.7. Fizyopatoloji

OSA'nın varoluş mekanizması günümüzde hala tam olarak bilinmemektedir. Üst solunum yollarında yeralan kasların meydana getirdiği güç üst solunum yolunun daralmasıyla diyafram, interkostal kaslar ile oluşturulan negatif basınçla darlık ortadan kaldırılmaya çalışılmaktadır (Köktürk, 1998). Farenks OSA'daki tekrarlayan tıkanıklıkların en sık görüldüğü bölgedir.

2.2.8. OSA Sonuçları

2.2.8.1. OSA'nın Organlardaki Etkileri



Şekil 2.4. OSA'nın vücuda etkileri

Uyku apnesi vücutta çoğu organda olumsuz etki yaratarak hasarlara sebep olabilir. Bu hasarlar sonucu organların çalışma mekanizması etkilenerek diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. OSA'nın ortadan kaldırılması bu hastalıkların tedavisine de katkı sağlayabilmektedir. Şekil 2.4'te OSA'nın insan vücudundaki olumsuz etkileri gösterilmiştir.

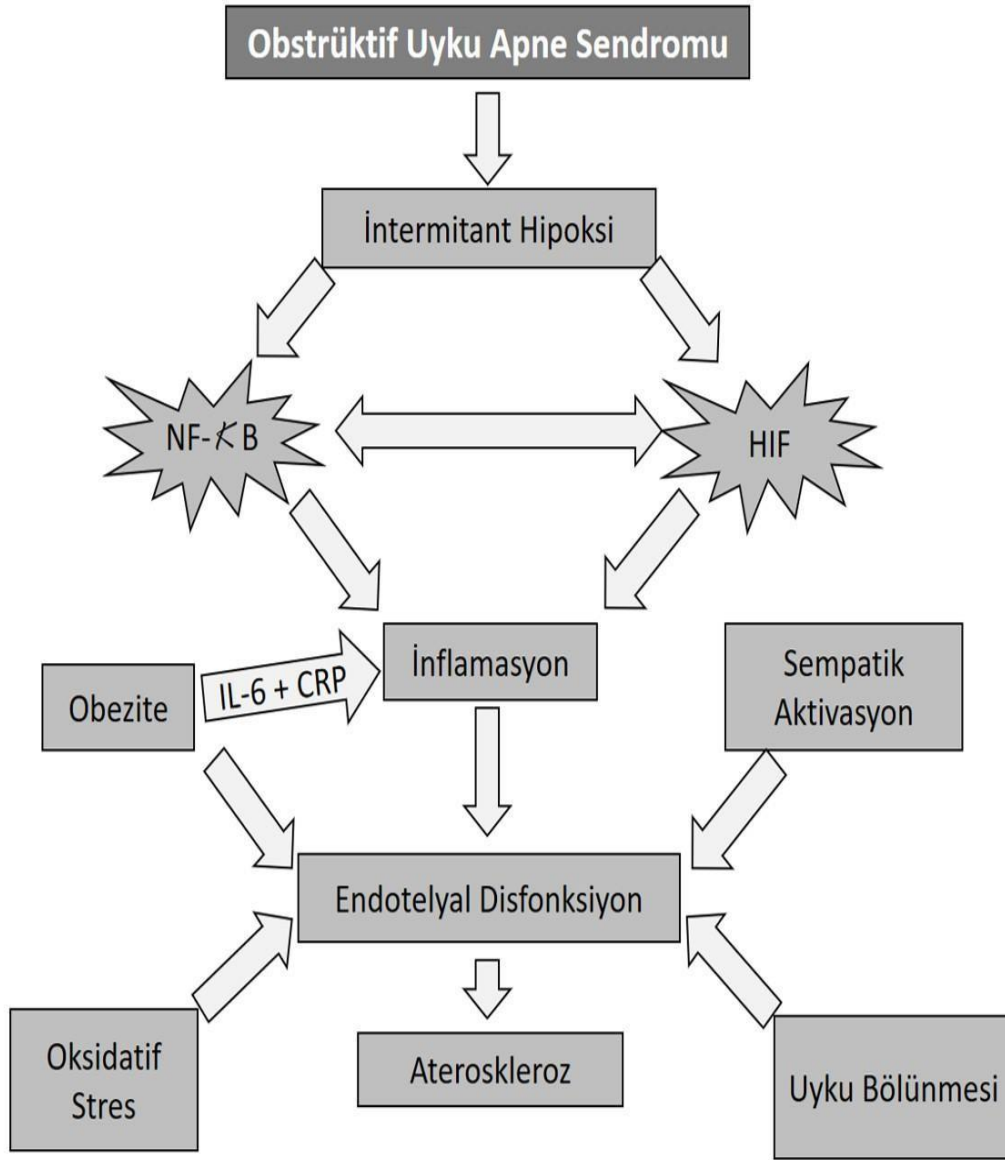
2.2.8.2. Artmış Oksidatif Stres

Reaktif oksijen türleri (ROS) hipoksi, ağır metallerle maruziyet, obezite, inflamatuvar hastalıklar, diyabet, sigara kullanımı, ışın tedavisi sonrasında ortaya çıkar. ROS'lar enzimatik ve non-enzimatik savunma sistemleri aracılığıyla ayıklanır. Solunumun normal olduğu durumlarda ROS'lar minimum düzeyde oluşur.

Uyku apnesi olan bireylerde redoks dengesindeki bozulmalara bağlı olarak intermitan hipoksi (IH) meydana gelir (Babior, 2000). IH, ROS üretiminde ve metabolik ürünlerde artışa yol açar ve buna bağlı olarak oksidatif stres ve doku hasarları şekillenir (Lavie, 2003). Lökositler, trombositler ve endotelial hücreler aktive edilir. Aktive edilen lökositler, trombositler ve endotelial hücrelerin katkısı ile oksidatif stres artar. Hipoksi ve oksijensiz kalma durumunda endotelial hücreler ve lökositlerden salgılanan ve ROS üretimini sağlayan NADPH oksidaz enzimi uyarılır. OSA hastalarının nötrofil ve monositlerindeki NADPH enziminin aktivitesindeki yükseliş ROS salınımında 2-3 kat

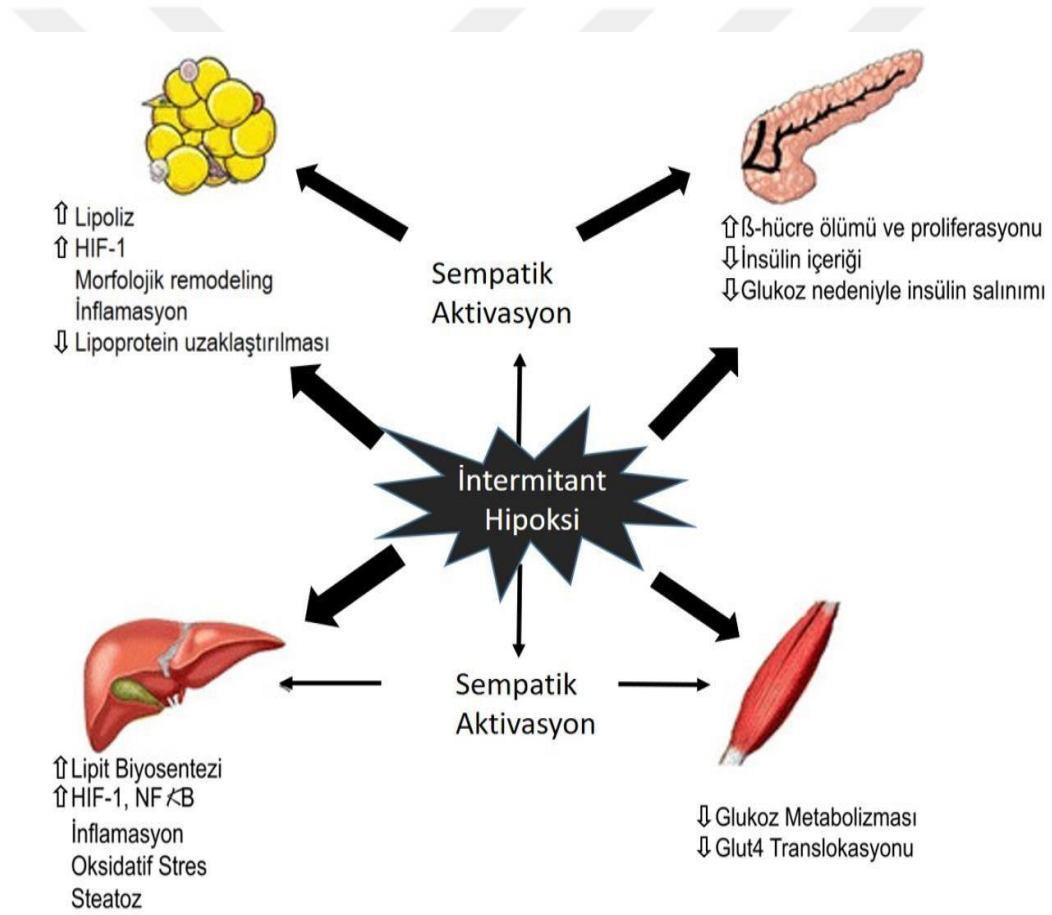
artışa neden olur. IH'ye maruz kalındığında NADPH enziminin oksidatif cevap süreçlerinde süperoksit üretiminde kilit rol oynadığı gösterilmiştir.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastalarında tekrarlayan apne ve hipopneler, reaktif oksijen türleri (ROS) aracılığıyla sinyal yollarını ve redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini düzenleyen gen ürünlerinin üretimini artırmaktadır (Lavie, 2003). OSA hastalarında DNA, proteinler, lipidler ve karbonhidratların oksidatif stres sebebiyle oksidasyonu şekillenir. Bunlar arasında lipidler okside olmaya en eğilimli makro moleküllerdir. OSA hastalarında DNA oksidasyonu 8- hidroksi-2'-deoksiguanozinin (8-OHdG) artmış üriner atımına yol açar. OSA hastalarında oksidasyon artışını dengede tutan antioksidanlarda azalma saptanmıştır. Yine yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) yapısında bulunan ve antioksidan özelliğe sahip paraoksonaz-1 (PON-1) enziminde azalmalar tespit edilmiştir. OSA sendromunda hipoksiye maruz kalan hücreler, hücrel transkripsiyon faktörleri HIF-1 α , AP-1 ve NF- κ B'yi aktive eder. İn-vitro araştırmalar ve hayvan deneylerinde sürekli hipoksi ya da iskemi koşulları oluşturularak reoksijenizasyon periyodları geliştirilmiş ve OSA hastalarının IH paterni oluşturulmak istenmiştir. Bu süreç sonucunda, redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerinin ürünleri olarak vasküler endotelial büyüme faktörü, inflamatuvar sitokinler, eritropoetin ve adezyon molekülleri artmış düzeylerde saptanmıştır (Babior, 2000).



Şekil 2.5. OSA sendromunda aralıklı hipoksiye yanıt olarak inflamatuvar yolların aktivasyonu ve etkileşimi

OSA'nın endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkınlığı için önerilen mekanizmalar arasında sempatik eksitasyon, vasküler endotel disfonksiyon, oksidatif stres ve inflamasyon bulunur. OSA'nın karakteristik özelliği olan aralıklı hipoksi, doğrudan hipoksiye duyarlı transkripsiyon faktörleri nükleer faktör NF- κ B ve HIF-1 aracılığıyla inflamatuvar mekanizmaları aktive eder. Birçok OSA hastasında obezitenin de mevcut olması, yağ dokusundan IL-6 ve CRP üretiminin artmasıyla proinflamatuvar durumu artırır. Vücut dokuları arasında aralıklı hipoksiye yanıtta farklılıklar vardır; NF- κ B, endotel hücrelerinde en büyük görünür etkiye sahiptir ve adipositler ve HIF-1, karotis vücut yanıtında anahtar bir rol oynar. OSA'da aralıklı hipoksiye inflamatuvar yanıtta lökositlerin aktivasyonu ve nitrik oksit (NO) tutulumu, NF- κ B ve HIF-1 yolları arasındaki çapraz konuşlanma ile düzenlenebilir.



Şekil 2.6. Aralıklı hipoksiyi bozulmuş glukoz metabolizmasına bağlayan mekanizmalar

Aralıklı hipoksi, pankreas insülin üretimi ve sekresyonunun yanı sıra adipoz doku, karaciğer ve iskelet kası gibi insülin hedef organları üzerinde etkilidir. Bu birleşik etkiler, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci ve dislipidemiye neden olur. Aralıklı hipoksi etkileri, doğrudan ve/veya sempatik sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla aracılık edilebilir.

2.2.8.3. OSA Tanısında Polisomnografi (PSG)

Polisomnografi (PSG), uyku sırasında ortaya çıkan çeşitli fizyolojik göstergelerin tüm gece boyunca kaydedilmesini sağlayan bir tanı yöntemidir. Uyku apnesi şüphesi bulunan hastalarda kesin tanının konulabilmesi için, uyku laboratuvarında gerçekleştirilen polisomnografi altın standart olarak kabul edilmektedir. EEG, EOG ve EMG ile uyku evreleri değerlendirilir. Termistör, nazal kanülve toraks-abdomen hareketlerinin ölçümüyle apne çeşidi belirlenir. Oksijen saturasyon düzeyi ölçümüyle desatürasyon varlığının olup olmadığı tespit edilir (Köktürk, 1998).

2.2.8.3.1. OSA’da karakteristik PSG bulguları

- a.NREM evre 1 ve 2’de artış, NREM evre3 ve REM evresinde azalma görülür.
- b.Sık tekrarlayan solunum sıkıntıları (apne, hipopne) görülür. Apne ve hipopnelere eşlik eden ya da spontan olarak gelişen arousallar ve oksijen desatürasyonu izlenir.
- c.Paradoksal karın-göğüs hareketleri tespit edilir.
- d.Apne sırasında bradikardi ve sonrasında aritmiler izlenir.
- e.Düzensiz ve gürültülü horlama kaydedilir (Köktürk, 1999).

2.2.8.4. OSA tedavisi

- OSA’ya sebep olabilecek etkenleri ortadan kaldırılması
- Medikal tedavi
- Cerrahi tedavi
- Ağız içi aparatlar
- PAP; gibi yöntemlerden biri ya da bir kaç birlikte uygulanabilir.

2.2.8.4.1. Korunmaya yönelik tedavi

Kilo Verme: Obezite, OSA meydana gelmesinde rol oynayan önemli faktörlerden birisidir. Kilo veren OSA hastalarında uyku kalitesinde artış, apne ve hipopne sayılarında düşüş, gündüz uyku halinin ortadan kalktığı bilimsel çalışmalarla tespit edildiği için hastalar mutlaka kilo vermeleri için yönlendirilirler.

Alkol ve Sigaranın Bırakılması: Hasta sigara ve alkol kullanıyorsa bırakması için destek sağlanır ve hasta gerekli merkezlere yönlendirilebilir.

Pozisyon tedavisi: Bazı hastaların supin pozisyonunda uyudukları zaman şikâyetlerinde artış

tespit edilmiştir. Hastanın supin pozisyonda yatmasını önlemek için geceliğinin sırt kısmına pinpon topu gibi sert bir cisim dikilmesi ya da yatak başlarını yükseltmeleri hastalığın tedavisinde destek olur.

2.2.8.4.2. Ağız içi aparatlar

Uyku sırasında ağız içine yerleştirilen özel aparatlar ile üst solunum yolu yapılarının pozisyonu değiştirilebilir ve hava yolu genişletilerek daha kolay hava akışı sağlanabilir. Bu yaklaşım, hafif ve orta dereceli OSA vakalarında ve pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisini tolere edemeyen hastalarda alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (Yoshida, 1998).

2.2.8.4.3. Farmakolojik tedavi

OSA tedavisinde pek çok ilaç denenmiş ancak hiçbirinin tedavi edici etkinliği rutin uygulamaya geçecek yeterlilikte bulunmamıştır.

Bazı hastalarda ilaç tedavisi de araştırılmıştır. İlaç tedavisinin amacı, üst hava yolundaki kas tonusunu artırmak, solunumsal uyarılma eşiğini düzenlemek ya da uyku mimarisini iyileştirmektir.

Uyarıcı ajanlar (modafinil, armodafinil), özellikle CPAP kullandığı halde gündüz aşırı uyku hali devam eden bireylerde faydalı olabilir. Ayrıca bazı antidepresanlar ve karbonik anhidraz inhibitörleri (örneğin asetazolamid), solunum kontrolünü etkileyerek apne sıklığını azaltabilmektedir. Ancak bu ilaçların etkisi genellikle sınırlıdır ve tek başına kalıcı çözüm sağlamaz.

Tablo 2.6. OSA tedavisinde denenmiş ilaçlar

Trisiklin antidepresanlar	Asetozolamid	Domperidon
Trazadone	Teofilin	Dokzapram
Fluoksetin	Antihipertansif ilaçlar	L- Triptofan
GABA agonistleri	Opioid antagonistler	Naloksan
Benzodiazepinler	Nikotin	Naltrekson

Tablo 2.6. (devamı) OSA tedavisinde denenmiş ilaçlar

Opioidler	Kafein	Ondansetran
Somatostatin	Paroksetin	Sabeluzol
Progesteron	Connabinoidler	Nazal steroidler

Sonuç olarak, ilaç tedavisi uyku apnesinde genellikle destekleyici veya özel durumlara yönelik bir seçenektir. Tedavi amaçlı olarak uygulanabilecek ilaçlar tablo 6’da ayrıntılı olarak verilmiştir.

2.2.8.4.4. Cerrahi tedavi

Hafif obstrüktif uyku apnesi (OSA) ve basit horlama vakalarında, dil kökü veya iskelet yapısındaki anatomik bozuklukların varlığı durumunda düzeltici cerrahi yöntemler tercih edilmektedir. Ayrıca, pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisi uygulanan hastalarda nazal cerrahi girişimler yapılarak, PAP cihazının kullanımının daha rahat ve tolere edilebilir hâle gelmesi sağlanmaktadır (Friedman, 2000).

2.2.8.4.5. Pozitif havayolu basınç tedavisi (PAP)

Uyku sırasında sürekli pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulayarak üst solunum yolunun sürekli açık tutulması amaçlanmaktadır. Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi’nin kriterlerine göre şu durumlarda PAP tedavisi uygulanır:

- Herhangi bir semptom olmayıp apne-hipopne indeksinin (AHİ) en az 15 olduğu olgular,
- Gündüz artmış uyku halsizliği halinin olması veya ek olarak kronik hastalığın bulunup AHİ’nin en az 5 olduğu olgular.

PAP basınç ayarı apne, hipopne ve desaturasyonların ortadan kaldırılması ilkesine göre titrasyon testi ile belirlenir. Yüksek basınç hastada arousalların ortaya çıkmasına sebep olacağından tedavi için en uygun basıncı belirlerken etkin minimal basınca (optimal basınç) göre ayarlamak en doğru yaklaşımdır.

2.3. Overlap Sendromu

Uyku ile ilişkili en çok çalışılan solunum bozukluklarından biri KOAH’dır. Amerikan Uyku Bozuklukları Derneği (American Sleep Disorders Association, ASDA) tarafından

oluşturulan uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasında (ICSD) 84 farklı uyku ile ilişkili sağlık sorunu tanımlanmıştır. KOAH tanılı bireylerde uyku ile ilişkili sorunlar arasında, hem sıklığı hem de morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi nedeniyle en önemlisi noktürnal oksijen desatürasyonudur (Köktürk O, 2000).

Overlap sendromu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ile obstrüktif uyku apnesinin (OSA) aynı anda görülmesi durumunu ifade eder. Bu durum, yalnızca KOAH veya yalnızca OSA'ya kıyasla daha şiddetli gece hipoksemisi, artmış kardiyovasküler risk ve yükselmiş morbidite-mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tedavide gece boyunca pozitif hava yolu basıncı (özellikle CPAP) kullanımı, hipokseminin kontrol altına alınması ve eşlik eden hastalıkların optimize edilmesi, hastaların prognozunu iyileştirebilir.

KOAH ve OSA, her ikisi de dünya genelinde yaygın görülen solunum hastalıkları olmakla birlikte, farklı patofizyolojik mekanizmalarla karakterizedir. KOAH, kronik havayolu inflamasyonu ve hava akımı kısıtlanması ile; OSA ise üst hava yolunun tekrarlayan çökmesi ve uyku sırasında apne/hipopne ile kendini gösterir. İki hastalığın aynı bireyde bulunması overlap sendromu olarak adlandırılır ve klinik yönetimde özgün zorluklar yaratır.

Overlap sendromunun kesin prevalansı çalışmalara göre değişmekle birlikte, genel yetişkin popülasyonunda yaklaşık %1 civarında bildirilmiştir. KOAH tanılı bireylerde OSA oranı daha yüksektir ve prevalans, kullanılan tanı yöntemleri ile popülasyon özelliklerine göre farklılık gösterebilir.

Semptomlar arasında gündüz aşırı uyku hali, horlama, gece uyanmaları, sabah baş ağrısı ve egzersiz intoleransı yer alabilir. Fizik muayenede obezite, boyun çevresinde artış, pulmoner ronküsler, çarpıntı veya ödem görülebilir. KOAH tanısı spirometri ile doğrulanır (post-bronkodilatör $FEV_1/FVC < 0,70$). OSA şüphesinde ise tarama testleri ve polisomnografi kullanılır. Gece oksijen monitorizasyonu, tanı ve tedavi planlamasında önemli bir rol oynar.

Tablo 2.7. KOAH'da uyku sorunları

Noktürnal oksijen desatürasyonu – Gece boyunca kandaki oksijen seviyelerinde düşüş.

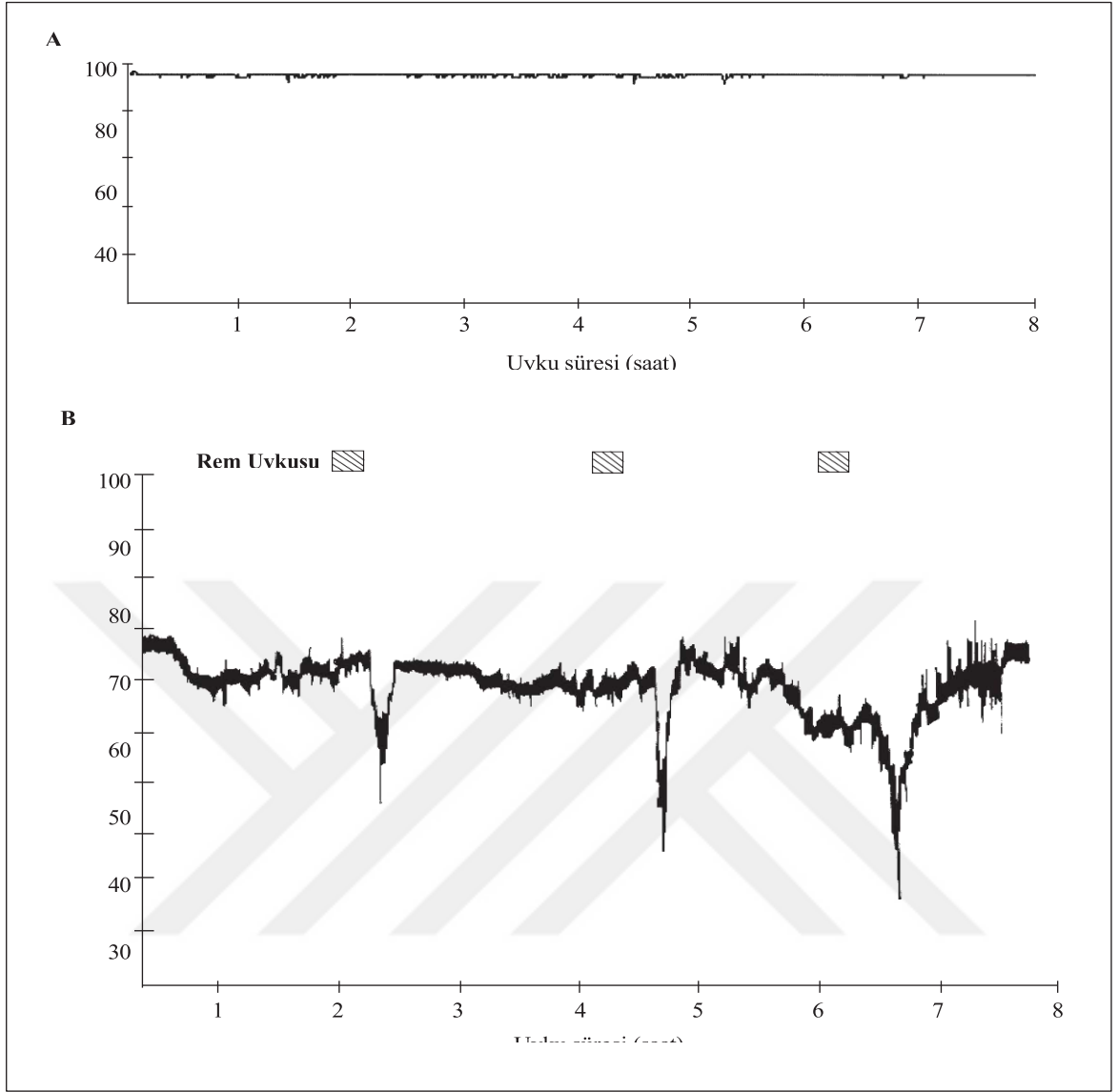
Uyku kalitesinde azalma – Sık uyanmalar ve bölünmüş uyku nedeniyle dinlendirici uyku eksikliği.

KOAH ve OSA birlikteliği (Overlap Sendromu) – İki hastalığın bir arada bulunması, gece hipoksemisini ve morbiditeyi artırır.

2.3.1. Noktürnal Oksijen Desatürasyonu (NOD)

Uykunun özellikle REM evresinde gözlenen oksijen desatürasyonu, KOAH'ın doğal seyrinin bir sonucu mu, bazı hastalarda görüldüğü gibi vücut veya göğüs duvarı morfolojisine bağlı mı, yoksa ventilasyon kontrolü veya gaz değişiminde ortaya çıkan fonksiyonel bir bozukluk nedeniyle mi oluştuğu hâlen tartışmalı bir konudur.

KOAH'lı hastalarda noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) tipik paterni, NREM uykusu sırasında %3–5'lik hafif desatürasyonla başlar ve REM uykusunda %10–50'ye varan daha belirgin düşüşlerle devam eder. Bu desatürasyonlar genellikle 1–2 dakikadan başlar ve nadiren 1 saate kadar sürebilir. Uyku sırasında gözlenen oksijen düşüşü, maksimum egzersiz sırasında kaydedilen düşüşün yaklaşık iki katı kadar olabilir. Oksijen satürasyonundaki en belirgin düşüşler, sabah 05.00–07.00 saatleri arasındaki en uzun REM dönemi sırasında görülür. Ancak noktürnal desatürasyon yalnızca REM uykusuna özgü değildir; NREM uykusunda, özellikle hafif uyku evreleri (NREM 1 ve 2) sırasında da ortaya çıkabilir. Bu durumlarda desatürasyonlar REM dönemindeki kadar derin değildir ve süresi çoğunlukla 1–2 dakika ile sınırlıdır; bazen 1 dakikadan kısa sürebilir.



Grafik 2.1. Normal bireylerde oksijen satürasyonu

Normal bireylerde oksijen satürasyonu stabil bir seyir izlerken, KOAH'lı hastalarda noktürn timer oksijen satürasyonu paterninde belirgin değışiklikler görölür. NREM uykusunda hafif desatürasyonlar gözlenirken, REM uykusuna geçişle birlikte desatürasyonlar derinleşir ve karakteristik “spike” paternine (çivi paterni) dönüşür. Bu patern KOAH'lı olguların tipik noktürn timer oksijen düşüşünü yansıtır.

Uyku sırasında kaydedilen oksijen satürasyonu paterni tipik olarak belirgindir ve özellikle REM uykusunda görülen derin, ince “spike” desatürasyonlar (çivi paterni) karakteristiktir (Grafik 2.1).

Uykuda meydana gelen geçici oksijen saturasyonu düşüşleri, özellikle bronşitik tip KOAH'lı bireylerde daha belirgindir. Bu desatürasyon paterni, genellikle gündüz

hipoksemisi ($\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$) ve hiperkapnisi ($\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$) olan ağır KOAH olgularında karakteristiktir. Ancak gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif hipoksemisi bulunan KOAH'lı bireylerde de noktürnal oksijen desatürasyonu (NOD) sık görülmekte ve çoğunlukla orta dereceli oksijen düşüşleri tespit edilmektedir.

Gündüz hipoksemisi ile uyku sırasında oksijen düşüşleri arasında güçlü bir ilişki vardır; uyanırken hipoksemisi daha fazla olan bireylerde uyku sırasında da en yüksek hipoksemi gözlenir. Bu bireylerde sık görülen hipopneler, alveoler hipoventilasyon ile ilişkilidir ve düşük solunum çabası ile karakterizedir. Ancak OSA'daki hipopnelerden farklıdır; OSA'da nefes alma isteği artarken, KOAH'da hipopneler daha çok ventilasyon yetersizliğiyle ilgilidir.

Önemli risk grubunu, gündüz hipoksemisi olmayan veya hafif düzeyde hipoksemisi olan KOAH'lı bireyler oluşturur. Hafif hipoksemisi olan 46 KOAH hastası ile yapılan bir çalışmada, 20 hastada (%43,5) NOD saptanmıştır. Nonapneik oksijen düşüşlerinin beklenenden fazla olduğu ve gündüz PaO_2 ve PaCO_2 değerlerinin, noktürnal oksijen düşüşünü yansıtabilecek parametreler olabileceği belirlenmiştir (Köktürk O, 2000).

2.3.2. Noktürnal Oksijen Desatürasyonu Nedenleri

KOAH'lı hastalarda noktürnal oksijen desatürasyonunun (NOD) gelişiminde çeşitli faktörler rol oynamaktadır; özellikle ilk iki mekanizma öne çıkmaktadır (Douglas, 2000).

2.3.2.1. Alveoler hipoventilasyon

KOAH'ta NOD'nin temel nedeni alveoler hipoventilasyondur. Bu durum artmış PaCO_2 , transkütanöz PaCO_2 yükselmesi veya azalmış ventilasyon ile kendini gösterir. Sağlıklı yetişkinlerde uykuda PaO_2 'de yalnızca minimal düşüş izlenirken, KOAH'lı hastalarda farklı etkenler noktürnal oksijen saturasyonunda daha belirgin düşüşlere yol açar. Bu faktörler şunlardır:

Hipoksi ve hiperkapniye bağlı olarak kemosensitivitenin azalması, solunum uyarısını düşürür.

Uykuda üst solunum yolu direnç artışı; özellikle amfizemli bireylerde fizyolojik ölü boşluğun artması, tidal volmün değişmemesi ve solunum hızının yeterince artmaması belirgin alveoler hipoventilasyona neden olur.

REM uykusunda solunum kaslarının aktivitesinin azalması; hiperinflasyon gelişmiş KOAH'lılarda tidal volmü sağlamak için yardımcı solunum kaslarına ihtiyaç duyulur. Bu

kas aktivitesinin kaybı ciddi hipoventilasyona ve oksijen desatürasyonuna yol açar. Ayrıca REM’de diyaframın aşağı itilmesi, solunum hacmini azaltır; bu durum KOAH’lı hastaların fibrotik akciğer hastalarına kıyasla daha hipoksemik olmasını açıklar.

REM uykusunda alveoler ventilasyonun uyanık döneme kıyasla yaklaşık %40 daha düşük olduğu tahmin edilmektedir. Artmış fizyolojik ölü boşluk ve hızlı-yüzeyel solunum, alveoler ventilasyonda daha fazla azalmaya yol açar.

Oksihemoglobin dissosiasyon eğrisinin dik kısmında yer alan bireylerde desatürasyon daha belirgindir; düşük uyanık PaO₂ değerleri, uykuda daha derin oksijen düşüşleri ile ilişkilidir.

2.3.2.2. Ventilasyon/perfüzyon (V/Q) dengesizliği

KOAH’lı hastalarda REM uykusunda hipokseminin majör nedenlerinden biri olarak V/Q dengesizliği gösterilmektedir. Bunun katkısı bazı araştırmacılarca sınırlı olarak değerlendirilse de, uyku sırasında değişken durumlarda ölçüm zorluğu nedeniyle kesin oran belirlemek güçtür. Bu durum genellikle azalmış mukosiliyer klerens ve düşmüş fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ile açıklanmaktadır.

2.3.2.3. Fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC) azalma

Sağlıklı bireylerde REM uykusunda FRC’de düşüş gözlenmektedir. Astımlı hastalarda da uyku sırasında solunum kasları tonusundaki azalma nedeniyle FRC düşer. KOAH’lı hastalarda da benzer mekanizmaların FRC’yi etkilediği düşünülmektedir.

2.3.3. Overlap Sendromunda Tedavi

Overlap sendromlu hastaların tedavisine yönelik seçenekler sınırlıdır. Bunun başlıca nedeni, KOAH ve OSA’nın tedavi yaklaşımlarının farklı olmasıdır; yalnızca birinin tedavisi ile kor pulmonale ve diğer komplikasyonların önlenmesi genellikle mümkün değildir. Ayrıca, bu hastalarda oksijen tedavisi CO₂ birikimine yol açabileceği için dikkatli uygulanmalıdır. Tek başına KOAH’lı bireylere uygulanan 1–3 L/dakika oksijen genellikle uyku sırasında CO₂ retansiyonu oluşturmaz. Ancak KOAH’lı bir hastada uyku sırasında PaCO₂’de belirgin artış gözleniyorsa veya oksijen verildiğinde baş ağrısı geliyorsa, OSA birlikteliği (overlap sendromu) akla gelmelidir.

Klinik olarak anlamlı OSA (apne-hipopne indeksi ≥ 15) varlığında ideal tedavi seçeneği sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP)dır. Overlap sendromunda ise bilevel pozitif hava yolu basıncı (BPAP) kullanımı daha etkin sonuç verir. BPAP cihazları, inspiratuar basınç (IPAP) ve ekspiratuar basınç (EPAP) seviyelerinin bağımsız olarak ayarlanmasına olanak

tanır. EPAP, CPAP gibi çalışırken, IPAP ve basınç farkı (pressure support) sayesinde cihaz basınç sikluslu non-invaziv ventilatör olarak işlev görür. Uygun basınç seviyesinin belirlenmesi amacıyla KOAH'lı hastalarda BPAP titrasyonu uygulanır; gerekirse O₂ desteği eklenerek apne, hipopne ve noktürnal desatürasyonun giderilmesi sağlanır (Douglas, 2000).

Pozitif hava yolu basıncı (PAP/NIV) tedavisinin uyumluluğu, mortalite ve morbiditeyi doğrudan etkiler. Düzenli takip, cihaz verilerinin analizi ve hasta eğitimi uyumluluğu artırır. Tedavi edilmeyen overlap sendromu, yalnızca KOAH veya OSA'nın tek başına görülmesinden daha kötü prognoza sahiptir. Etkin PAP/NIV ve KOAH tedavisi sağkalımı iyileştirebilir. Overlap sendromu, KOAH ve OSA'nın birlikte görüldüğü, yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili bir durumdur; erken tanı, etkin tedavi ve düzenli izlem prognozu olumlu yönde etkiler.

2.4. Oksidatif Stres

Oksidatif stres antioksidanlar ve pro-oksidanlar arasındaki dengesizlik olarak ifade edilmektedir (Jones, 2006). Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidan sistem olmak üzere iki bileşenden oluşur. Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ve antioksidan sistemin dengesiz olması durumudur (Pang vd., 2020). Oksidatif stres, Şekil 3'te görüldüğü gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi içsel antioksidanların üretimini geçtiğinde ortaya çıkmaktadır. Canlı hücreler devamlı ROS 'un oksidatif saldırısıyla karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum "oksidatif hasara" sebep olmakta ve kompleks antioksidan savunma sistemi bu saldırıları dengelemektedir. Redoks durumunun (oksidasyon ve indirgeme) dengede kalması, hücre çoğalması, canlılığı, aktivasyonu ve organ fonksiyonu için çok önemlidir. Bu dengedeki patolojik bir değişim, ROS konsantrasyonlarının artmasına yol açarak DNA, lipitler ve proteinler gibi hücre bileşenlerinde olumsuz değişiklikleri meydana getirmektedir (Birben vd., 2012).

Oksidatif stres, çeşitli biyomoleküller ve enzimlerin ölçümü ile değerlendirilmektedir. DNA hasarının göstergesi olarak 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG), lipit peroksidasyon ürünleri arasında malondialdehit (MDA), protein oksidasyonu belirteçleri; antioksidan savunma sisteminin bileşenleri olarak süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon redüktaz (GR) ölçülmektedir. Ayrıca alfatokoferol, askorbik asit, glutatyon, ubikinon ve sistein gibi non-enzimatik antioksidanlar da oksidatif stres düzeyinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

2.4.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngesinde eşlenmemiş bir elektron taşıyan molekül veya molekül grupları, serbest radikal olarak adlandırılır. Serbest radikal varlığı, molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konulan nokta ile gösterilir. Paylaşılmamış elektron nedeniyle bu moleküller oldukça reaktiftir ve kolaylıkla diğer moleküllerle reaksiyona girer (Bozan, 2013).

Doğada dioksijen olarak bulunan oksijen, sekiz atom numarasına sahip ve elektron yapısı nedeniyle kararsız bir elementtir. Oksijen molekülünün son orbitalindeki elektronların enerji düzeyleri ve hareketleri, molekülün farklı reaktif formlara dönüşmesini sağlar. Örneğin, son orbitallerdeki elektronlardan biri farklı bir orbitalde yön değiştirirse veya orbitaller arasında ters yönlü hareket ederse “singlet oksijen” (1O_2) oluşur. Eğer orbitaldeki elektronlardan biri veya ikisi ters dönerek eşlenmemiş hale gelirse “oksijen radikali” ortaya çıkar. Bu radikal, eşlenmemiş elektron nedeniyle oldukça dengesizdir ve çevredeki moleküllere elektron vererek (redüksiyon) veya elektron alarak (oksidasyon) yeni radikal formlara dönüşebilir (Karabiga, 2006).

2.4.1.1. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller hem hücre içinde hem de çevresel ortamlarda sürekli olarak oluşur. Organizmadaki serbest radikaller, hem endojen (vücut içi metabolik süreçler) hem de eksojen (dış kaynaklar) kaynaklardan üretilir (Sarma vd., 2010).

2.4.1.1.1. Eksojen kaynaklar

- Karbonmonoksit, ozon, tolüen, asbest, benzen ve formaldehit gibi havanın kirlenmesine sebep olan faktörler,
- Parfümler, böcek ilaçları, boyalar, temizlik ürünleri, tutkal ve tiner gibi kimyasallar,
- Organik maddelerin pişirme esnasında yanması,
- Kloroform gibi su kirlenici maddeler,
- Volkanik olaylar ve orman yangınları,
- Mikrodalga ışınları, UV ışınlar, X-rayler, gamma ışınları, ,
- Egzoz dumanı, sigara ve alkol kullanımı, sigara dumanı, (Karabulut & Gülay, 2016).

2.4.1.1.2. Endojen kaynaklar

Serbest radikallerin organizmadaki başlıca kaynakları şunlardır (Karabulut & Gülay, 2016):

Yangı yanıtında sitokinlerin salınmasıyla aktive olan nötrofiller ve makrofajlar serbest radikaller üretir.

Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması da serbest radikal üretimine katkıda bulunabilir.

Mitokondriyel sitokrom oksidaz, lipit peroksidasyonu ve ksantin oksidaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri oluşturabilir.

Fiziksel yorgunluk veya psikolojik stres, toksik yan ürünler olarak serbest radikal üretimini artırabilir.

Kortizol ve katekolaminler, stres yanıtlarını tetiklemekle kalmaz, aynı zamanda serbest radikal oluşumuna da katkıda bulunabilir.

İmmün sistem hücreleri, reaktif oksijen türleri (ROS) ve diğer oksidatif radikalleri patojenlere karşı yanıt olarak üretebilir.

Mitokondrideki aerobik solunum sırasında oksijenin katalitik reaksiyonları, serbest radikallerin yan ürün olarak oluşmasına neden olur.

Otooksidasyon reaksiyonları sırasında, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz ve endoplazmik retikulumdaki sitokrom P450 sistemi gibi enzimlerle meydana gelen elektron kaçakları da serbest radikal üretimine yol açabilir.

2.4.1.1.3. Serbest radikallerin membran lipidlerine etkileri

Lipid peroksidasyonu, hücre membranındaki fosfolipitlerde bulunan poliansatüre yağ asitleri (PUFA) ile oksijen radikalleri arasındaki reaksiyon sonucu lipit hidroperoksitlerinin oluşması ile gerçekleşir. Peroksidasyon şiddeti, lipidlerin doymamışlık derecesi ile doğru orantılı olarak artar. PUFA'ların oksidasyonu sonucunda yağ asidi radikalleri meydana gelir ve buna oksijenin katılımıyla lipid peroksil radikalleri oluşur (Noel vd., 1996).

Lipid peroksil radikali, peroksidasyon zincirinin taşınmasında merkezi bir rol oynar. Bu süreç, erdostein veya E vitamini gibi antioksidanlarla durdurulmadığında, komşu PUFA molekülleri de oksidasyona uğrar. Lipid peroksitlerinin yıkımı sonucunda malondialdehit (MDA) oluşur. MDA, hücre membranının iyon transportu, enzim aktivitesi, membran

deformasyonu ve yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik özelliklerini değiştirir. Hücreye dağılarak özellikle sülfidril grubu içeren enzimleri inaktive eder. Bu durum, hücre bileşenlerinde agregasyon, enzim aktivitesi değişiklikleri ve iyon transport bozuklukları gibi çeşitli fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Ayrıca MDA, nükleik asitlerle etkileşime girerek genetik materyalde mutasyonlara neden olabilir (Sugawara vd., 2004)..

2.4.1.1.4. Serbest radikallerin proteinlere etkileri

Serbest radikallerin proteinleri etkileme derecesi aminoasitlere bağlıdır. Serbest radikaller kolaylıkla sistein, triptofan, histidin, tirozin ve fenilalanin gibi aminoasitleri etkilerler. Çünkü sülfür ve doymamış bağ bulunduran moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksektir. Proteinlerin spesifik bölgelerinde yoğunlaşan etkileşim hücre canlılığını olumsuz bir şekilde etkileyebilir (Zhang vd., 2010).

2.4.1.1.5. Serbest radikallerin nükleik asitlere etkileri

DNA, serbest radikallerden özellikle kolay etkilendir; çünkü hidroksil radikali deoksiriboz ve bazlarla hızlı reaksiyona girebilir. Nötrofillerden salınan H_2O_2 , hücre membranını geçerek nükleusa ulaşabilir ve bu süreç DNA hasarına, hücre disfonksiyonuna ve hücre ölümüne yol açabilir. Benzer şekilde, iyonize edici radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller de DNA'ya zarar vererek mutasyonlara ve hücre ölümüne neden olabilir.

2.4.1.1.6. Serbest radikallerin karbohidratlara etkileri

Okzoaldehitler, hidrojen peroksit ve peroksitler özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşurlar. DNA ve RNA arasında çapraz bağ oluşturma özelliğine sahip olan ve bir okzoaldehit olan glikozil antimitotik etki gösterir. Ayrıca hidrojen peroksit ve süperoksit in vitro olarak hyaluronik asidi parçaladıkları gösterilmektedir.

2.4.2. Antioksidanlar

Antioksidan savunma sistemi, vücutta reaktif oksijen türlerinin (ROS) yol açtığı hasarları önlemek veya azaltmak amacıyla görev yapan mekanizmalardır. Antioksidanlar, doğrudan veya dolaylı yoldan birçok toksik radikal reaksiyonuna, ilaçlara ve karsinogenlerin zararlı etkilerine karşı hücreleri koruyarak biyolojik dengeyi sağlar (Halifeoğlu vd., 2005).

Redoks reaksiyonlarının merkezi önemine karşın, oksidan sinyalleşmelerinin düzensizliği bir dizi patolojik durumu başlatmakta veya hızlandırmaktadır. Bu durum hücresel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Vücut, enzimatik (örneğin SOD, CAT, ve GPx gibi) ve

ayrıca enzimatik olmayan bileşikler (örneğin tokoferol/E vitamini, beta-karoten ve askorbat gibi) yoluyla ROS'a karşı koruyucu önlemlerle donatılmıştır. (Balaban vd., 2005).

Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz/redüktaz dahil olmak üzere başlıca antioksidan enzimler, serbest radikalleri toksik olmayan ara ürünlere metabolize ederek sinerji içinde çalışırlar. Bu antioksidan enzimler sadece serbest radikalleri hücrelere zarar vermeden önce baskılamak ve temizlemekle kalmaz, aynı zamanda yeni antioksidanları da onarırlar (Maritim vd., 2003).

Süperoksit dismutaz (SOD), yüksek derecede reaktif süperoksit radikallerine karşı antioksidan savunmanın önemli bir parçası olarak işlev gören ve bunları H_2O_2 ve O_2 'ye bölen (dismutasyon) bir grup enzimdir. Türe ve hücre içi lokalizasyona bağlı olarak dört 24 izoenzim vardır. Bu metaloproteinler bakır ve çinkoyu, manganezi, demiri veya nikeli bağlar. Glutatyon peroksidaz ve katalaz ile birlikte çalışırlar ve aktiviteleri oksidatif strese oldukça duyarlıdır. Süperoksit, oksijen metabolizmasının bir yan ürünü olarak üretilir. SOD, bu radikalın sıradan moleküler oksijene ve H_2O_2 'ye dismutasyonunu (veya bölünmesini) katalize eder (Tejchman vd., 2021).

İnsanlarda üç form vardır: SOD1 sitoplazmada, SOD2 mitokondride ve SOD3 hücre dışıdır. Süperoksit anyon radikalının, kendiliğinden değişmesine rağmen, SOD'lar reaksiyonu önemli derecede hızlandırır ve süperoksitin zararlı etkilerini geride bırakarak hücreyi toksisiteden korur (Tejchman vd., 2021).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvurmuş ve gerekli tetkikler sonucu KOAH tanısı almış bilinen kronik ek hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği v.b.) olmayan 100 birey KOAH gurubu olarak, horlama, gündüz artmış uyku hali, tanıklı apne, sabahları ağız kuruluğu gibi şikayetler sonucu polisomnografi uygulanan 100 olgudan Amerikan Akademi Uyku Tıbbı (AASM) kriterlerine göre OSA tanısı alan ve nöroloji, kulak burun boğaz muayeneleri sonucu PAP tedavisi planlanan bilinen kronik ek hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği v.b.) olmayan bireyler OSA grubu olarak, gerekli muayene ve tetkikler yapılarak overlap tanısı konulan 100 birey overlap grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 2024-GOKAEK-245_2024.06.05_86 numarası ile onaylanmış ve tüm katılımcılardan çalışmanın hedeflerini ve prosedürlerini içeren yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.2. Gereçler

Çalışmamızın biyokimyasal analizler bölümünde; mikro ELISA (BioTek ELx800), spektrofotometre (Spectro Star Nano), saf su cihazı (Rentro 1600), otoanalizör (Roche Cobas E 601), derin dondurucu (LG GC-8247KQDV), soğutmalı santrifüj (Nuve NF 400), pH metre (WTW-330İ/SET), hassas terazi (AND GR-200), kronometre, otomatik pipetler (Biosigma, Socorex), manyetik karıştırıcı (Nüve), buzdolabı (LG), cam malzemeler, mezür, tüp, pipet ve beher kullanıldı.

3.3. Polisomnografi (PSG)

PSG uygulanması Amerikan Akademi Uyku Tıbbı Standartları (AASM) ve Uygulama Komitesi, Amerikan Uyku Hastalıkları Derneği rehberlerine göre yapılmıştır. Tüm hastalar gece boyu PSG kaydında; elektroensefalogram (EEG), elektrookülogram (EOG), elektromiyogram (EMG) ve elektrokardiyogram (EKG), termistör ve airflow, mikrofon ve pulsoksimetre kullanıldı. Göğüs ve karın hareketleri karın ve göğüs kuşakları ile kayıt altına alındı. Alınmış olan kayıtlar manuel olarak Amerikan Uyku Akademisi kurallarına göre raporlandı (Ursavaş, 2014).

3.4. Biyokimyasal Analizler

KOAH grubundan serum örnekleri tanı için alınan açlık kanından artan kandan ve 3 aylık medikal tedavi sonrası kontrol için alınan artan kandan çalışıldı. OSA grubundan serum örnekleri polisomnografi sonrası ve pozitif hava yolu basınç tedavilerinin 3 ayında olmak üzere 2 kez minimum 8 saat açlık kanı olacak şekilde kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan PSG işlemi sonrası minimum 8 saat açlık kanı olacak şekilde kan örnekleri alındı. Overlap grubu serum örnekleri tanı için alınan açlık kanından artan kandan ve 3 aylık medikal tedavi ve PAP tedavisi sonrası kontrol için alınan artan kandan çalışıldı. Periferik numune alımı sonrası 3000 devir/dk. 10 dakika süre ile santrifüj edildi, numuneler analiz edileceği süreye kadar yaklaşık 6 ay boyunca -20°C saklandı. -20°C'de muhafaza edilen kanlar direkt ELISA kiti kullanılarak total antioksidan (TAS), total oksidan (TOS) düzeyleri ölçüldü (Erel, 2004).

TOS düzeyi tespiti için serum örneği oda sıcaklığına getirildi. Reaktif 1 (Fe⁺ ve o-dianisidin solüsyonu) 500 mikrolitre, serum örneği 75 mikrolitre eklenip karıştırılarak 5 dakika beklendi. Sonra reaktif 2 (asit+ ksilenol oranj solüsyonu 25 mikrolitre eklenip 10 dakika beklendi. Absorbansı 530 nm'de ölçüldü. Oluşan renk değişimi ne kadar koyu ise TOS düzeyinin o kadar yüksek olduğu tespit edildi. Sonuçlar mmol H₂O₂/lt olarak ifade edildi.

TAS düzeyi tespiti için serum örneği oda sıcaklığına getirildi. Reaktif 1 (ABTS içeren solüsyon) 800 mikrolitre, serum örneği 20 mikrolitre eklenip karıştırılarak 30 saniye beklendi. Sonra reaktif 2 (ABTS radikal oluşturucu solüsyon) 200 mikrolitre eklenip karıştırılarak 5 dakika beklendi. Absorbansı 660 nm'de ölçüldü. Oluşan renk ne kadar açıksa TAS düzeyinin o kadar yüksek olduğu tespit edildi. Sonuçlar mmol trolox/lt olarak ifade edildi.

OSI değeri total oksidan seviyesi bölü total antioksidan seviyesi çarpı 100 matematiksel işlemi yapılarak elde edildi.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Bu çalışma kapsamında KOAH, OSA ve OVERLAP durumunda olan hastalardan elde edilen veriler üstünde uygulanan tedavinin ne kadar etkili olduğunu belirlemek amacıyla IMB SPSS Statistic-29 paket programı ile analiz edilerek yorumlanmıştır.

Hipoteze uygun test istatistiği seçilmeden önce verilerin parametrik test koşullarına uygun olup olmadığına bakılmıştır. Bunun için belirleyicilerden biri olan verilerin basıklık ve

Çarpıklık değerlerine bakılmıştır. Basıklık ve arpıklık değerleri için George ve arkadaşlarının önermiş oldukları (-2.00)-(+2.00) değer aralıkları dikkate alınmıştır (George & Mallery, 2010).



4. BULGULAR

4.1. KOAH Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 4.1. KOAH grubu için normallik testi sonuçları

	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
Pa_O ₂	0.016	-1.977
Pa_CO ₂	0.180	-1.668
TAS	0.197	-1.680
TOS	0.198	-1.689
OSI	0.333	-0.680

KOAH grubu normallik testi için Kolomogrow-Simirnov testi kullanıldı. KOAH tanısı almış bireylerde Pa_O₂, Pa_CO₂, TAS, TOS ve OSI değerlerinin beklenen normallik değerleri Tablo 4.1’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. KOAH Grubu Bağımlı Örneklem T-testi

		N	X	ss	F	sd	p
Pa_O ₂	Tedavi öncesi	100	38.408	2.0183	-137.666	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	92.120	3.4356			
Pa_CO ₂	Tedavi öncesi	100	57.547	4.0543	40.559	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	38.093	1.7920			

Tablo 4.2. (devamı) KOAH Grubu Bağımlı Örneklem T-testi

TAS	Tedavi öncesi	100	1.9024	.36305	-50.447	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	9.0898	1.40369			
TOS	Tedavi öncesi	100	9.1123	1.41060	50.867	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	1.8686	.32091			
OSI	Tedavi öncesi	100	.7326	.12565	-8.857	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	.8842	.15831			

N değeri katılımcı sayısı, X değeri bağımsız değişken, ss kareler toplamı, F değeri sınaama istatistiği, sd değeri standart sapma, p değeri olasılık değeridir.

KOAH hastalarından tedavi öncesi ve sonrası olarak alınan veriler Bağımlı Örneklem t testi kullanılarak incelenmiş ve uygulanan tedavinin her bir parametre için anlamlı bir fark oluşturduğu gözlemlenmiştir. Tablo 4.2’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.3. KOAH hastalarındaki değişkenler arasındaki ilişki

		O ₂	CO ₂	Tas	Tos	OSI
O ₂	Pearson r	1	-.951*	.955*	-.958*	.458*
	p		<.001	<.001	<.001	<.001
CO ₂	Pearson r		1	-.918*	.919*	-.493*
	p			<.001	<.001	<.001

Tablo 4.3. (devamı) KOAH hastalarındaki değişkenler arasındaki ilişki

Tas	Pearson r		1	-.923*	.466*
	p			<.001	<.001
Tos	Pearson r			1	-.427*
	p				<.001
OSI	Pearson r				1

* Korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır.

KOAH hastalarından elde edilen veriler kullanılarak değişkenler arasındaki ilişkileri belirlemek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi uygulanmıştır. Bulgular Tablo 4.3'te özetlenmiştir.

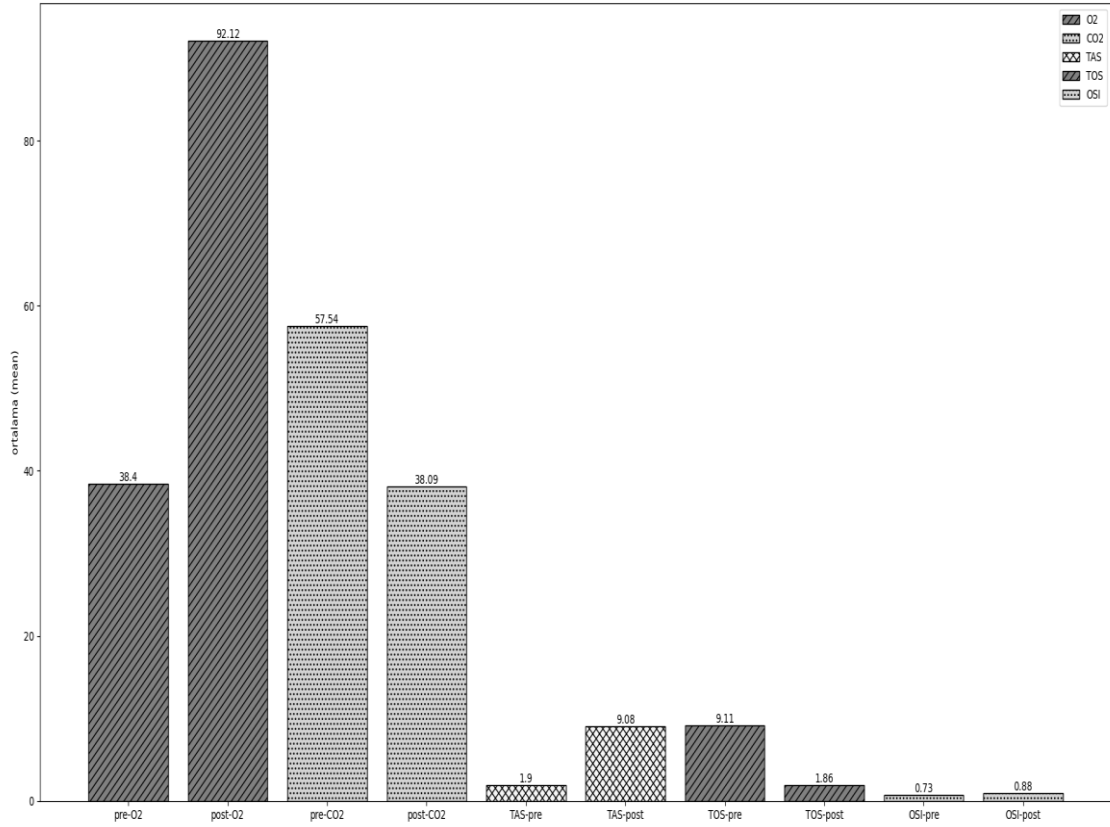
O₂ değeri, CO₂ ($r = -0,951$) ve TOS ($r = -0,958$) ile güçlü düzeyde negatif ve anlamlı ($p < 0,05$) bir ilişki göstermiştir. O₂ ile TAS arasında ise güçlü pozitif bir ilişki ($r = 0,955$, $p < 0,05$) gözlenmiş, OSI ile orta düzeyde pozitif bir ilişki ($r = 0,458$, $p < 0,05$) saptanmıştır.

CO₂ değeri, TAS ile güçlü negatif ($r = -0,918$, $p < 0,05$) ve OSI ile orta düzeyde negatif ($r = -0,493$, $p < 0,05$) bir ilişki sergilemiştir.

TAS ve TOS arasında güçlü negatif bir ilişki ($r = -0,923$, $p < 0,05$) bulunmuştur.

TOS ve OSI arasında orta düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki ($r = -0,427$, $p < 0,05$) gözlenmiştir.

Ayrıca, TAS ve TOS değişkenlerinin O₂ düzeyi ile açıklayabildikleri varyans %91 olarak hesaplanmıştır; yani KOAH hastalarındaki hem TAS hem de TOS değerlerinin %91'i O₂ düzeyi ile açıklanabilir.



Grafik 4.1. KOAH grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

Grafik 4.1’de KOAH tanısı alan bireylerde tedavi sonrası oksidatif stres parametrelerinin anlamlı derecede düzeldiği ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

4.2. OSA Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 4.4. OSA hastaları için normallik testi sonuçları

	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
AHI	0.054	-1.920
SP_O ₂	-0.541	-0.202
TOS	0.197	-1.680
TAS	0.198	-1.689
OSI	0.337	-0.663

OSA grubu normallik testi için Kolomogrow-Simirnov testi kullanıldı. OSA tanısı almış bireylerde AHI, O2, TAS, TOS ve OSI değerlerinin beklenen normallik değerleri Tablo 4.4'te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.5. OSA Grubu Bağımlı Örneklem T-Testi

		N	X	ss	F	sd	p
AHI	Tedavi öncesi	100	42.6720	3.97922	96.556	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	2.8170	1.36115			
SP_O ₂	Tedavi öncesi	100	86.3500	3.40343	-18.565	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	93.8200	2.18526			
TAS	Tedavi öncesi	100	1.9024	.36305	-50.447	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	9.0898	1.40369			
TOS	Tedavi öncesi	100	9.1123	1.41060	51.053	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	1.8709	.32181			
OSI	Tedavi öncesi	100	.7283	.11873	-9.026	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	.8842	.15831			

N değeri katılımcı sayısı, X değeri bağımsız değişken, ss kareler toplamı, F değeri sınama istatistiği, sd değeri standart sapma, p değeri olasılık değeridir.

OSA hastalarından da tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmış ve Tablo 4.5'te

görüldüğü gibi KOAH hastalarında olduğu gibi tüm parametrelerde istatistiksel farklılık olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.6. OSA hastalarındaki değişkenler arasındaki ilişki

		AHI	SPO2	TAS	TOS	OSI
AHI	Pearson r	1	-.839*	-.949*	.945*	-.509*
	p		<.001	<.001	<.001	<.001
SPO2	Pearson r		1	.767*	-.722*	.459*
	p			<.001	<.001	<.001
TAS	Pearson r			1	-.923*	.483*
	p				<.001	<.001
TOS	Pearson r				1	-.457*
	p					<.001
OSI	Pearson r					1

* Korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır.

OSA hastalarından alınan verilere göre değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Elde edilen bulgular Tablo 4.6’da gösterildiği gibidir.

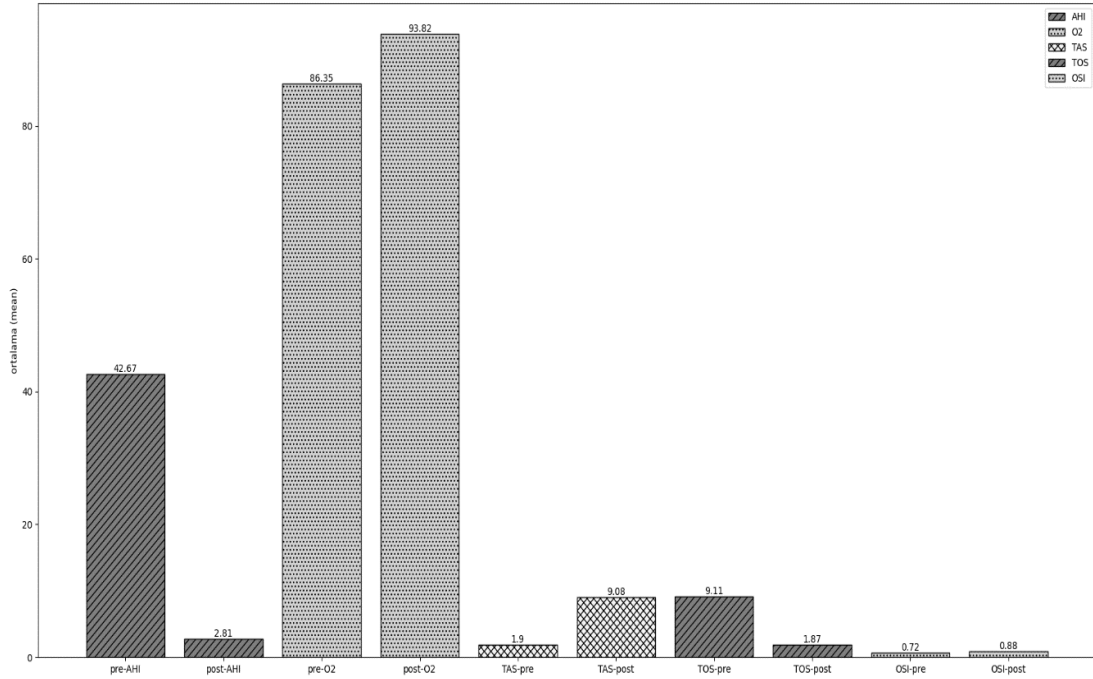
OSA hastalarından ölçülen AHI değerinin SPO2 ($r = -0.839$) ve TAS ($r = -0.949$) değerleri ile arasında güçlü düzeyde negatif ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki görülmüştür. Bununla birlikte AHI değeri ile TOS değeri arasında güçlü düzeyde pozitif ($r = 0.945$) ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki varken OSI değeri ile orta düzey negatif ($r = -0.509$) ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki görülmüştür.

SPO₂ değerinin TOS ile ilişkisi negatif yönde güçlü ($r = -0.722$) ve anlamlı ($p < 0.05$) bulunmuştur. OSI değerleriyle de pozitif orta düzeyde ($r = 0.459$) ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki vardır. TAS değeri ile de aralarında pozitif yönde güçlü ($r = 0.945$) ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki bulunmuştur.

TAS ve TOS arasında da negatif güçlü ($r = -0.923$.) ve anlamlı ($p < 0.05$) bir ilişki kurulmuştur.

Son olarak OSI değerinin TOS ve TAS ile ilişkileri incelendiğinde TAS ile arasında orta düzeyde pozitif ($r = 0.483$) ilişki bulunmuştur. TOS ile ilişkisi değerlendirildiğinde orta düzede negatif ($r = -0.457$) ve anlamlı ($p < 0.05$) olarak bulunmuştur.

Ayrıca TAS ve TOS ile AHI değişkenlerin birbirleri üzerinde açıkladıkları varyansı %89'dur. Yani OSA hastalarındaki hem TAS hem de TOS değerinin %89'i AHI düzeyindeki değişim ile açıklanabilir.



Grafik 4.2. OSA grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

OSA tanısı almış bireylerde pozitif hava yolu basıncı tedavisi sonrası oksidatif stres parametrelerindeki anlamlı değişiklik Grafik 4.2'de verilmiştir.

4.3. Overlap Grubu Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Karşılaştırılması

Tablo 4.7. Overlap hastaları için normallik testi sonuçları

	Çarpıklık (Skewness)	Basıklık (Kurtosis)
AHI	0.061	-1.909
TAS	0.188	-1.696
OSI	0.386	-0.661
TOS	0.015	-1.978
Pa_O ₂	0.264	-1.412
Pa_CO ₂	0.178	-1.716

Overlap grubu normallik testi için Kolomogrow-Simirnov testi kullanıldı. Overlap tanısı almış bireylerde AHI, Pa_O₂, Pa_CO₂, TAS, TOS ve OSI değerlerinin beklenen normallik değerleri Tablo 4.7’de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.8. Overlap grubu bağımlı örneklem T-testi

		N	X	ss	F	sd	p
AHI	Tedavi öncesi	100	42.6940	4.15366	95.138	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	2.7790	1.27622			
TAS	Tedavi öncesi	100	1.9065	.36305	-51.614	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	9.1323	1.38361			

Tablo 4.8. (devamı) Overlap grubu bağımlı örneklem T-testi

OSI	Tedavi öncesi	100	.7237	.11914	-9.547	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	.8897	.16253			
TOS	Tedavi öncesi	100	9.2006	1.99058	142.573	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	1.9051	3.35695			
Pa_O ₂	Tedavi öncesi	100	38.3000	3.61561	37.623	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	91.9400	1.64632			
Pa_CO ₂	Tedavi öncesi	100	52.5900	1.35016	53.541	99	<.001
	Tedavi sonrası	100	37.8900	.35279			

N değeri katılımcı sayısı, X değeri bağımsız değişken, ss kareler toplamı, F değeri sınamaya istatistiği, sd değeri standart sapma, p değeri olasılık değeridir.

Her iki hastalıktan da muzdarip olan overlap grubu verileri de karşılaştırıldığında yalnızca bir hastalık taşıyan bireylerdeki bulgularla aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu Tablo 4.8’de göre söylenebilir.

Tablo 4.9. Overlap grubu değişkenler arasındaki ilişki

		AHI	TAS	OSI	Pa_O2	Pa_CO2	TOS
AHI	Pearson r	1	-.950*	-.520*	-.986*	.961*	.946*
	p		<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
TAS	Pearson r		1	.501*	.956*	-.901*	-.927*
	p			<.001	<.001	<.001	<.001
OSI	Pearson r			1	.512*	-.503*	-.449*
	p				<.001	<.001	<.001
Pa_O2	Pearson r				1	-.926*	-.963*
	p					<.001	<.001
Pa_CO2	Pearson r					1	.886*
	p						<.001
TOS	Pearson r						1

* Korelasyon $p < 0.05$ düzeyinde anlamlıdır.

Overlap sendromu olan hastalarda AHI ve diğer parametreler arasındaki ilişkiler Pearson Korelasyon Analizi ile değerlendirilmiştir. Tablo 4.9’da elde edilen bulgular aşağıdaki gibidir:

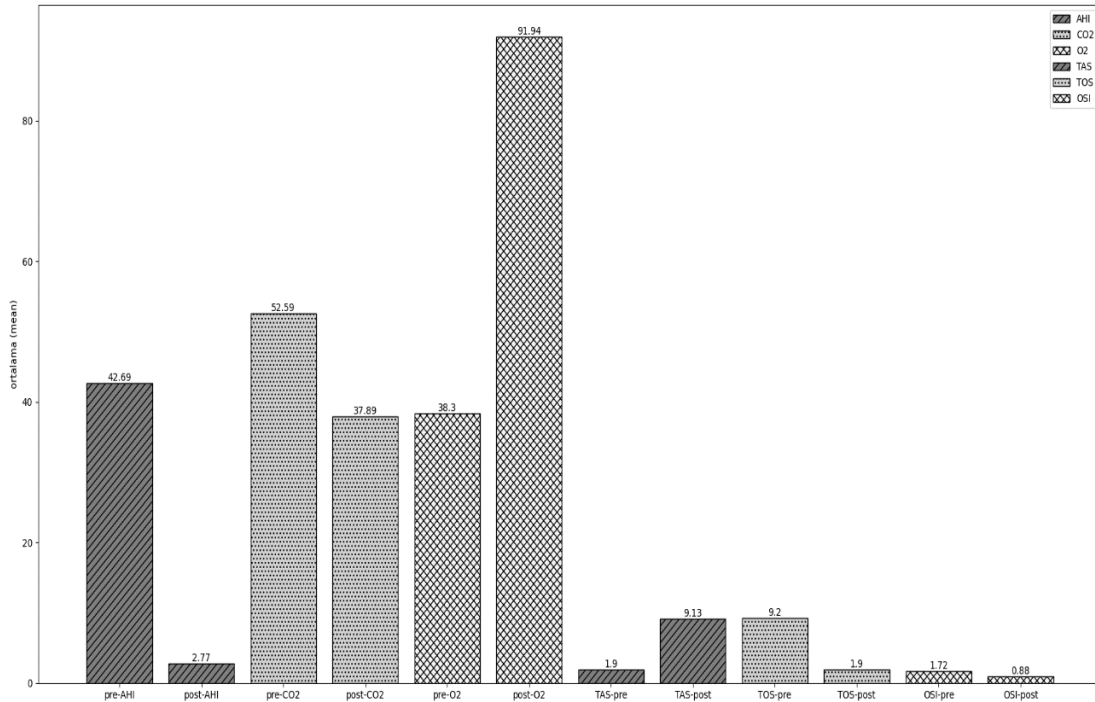
AHI değeri, PaO₂ (r = -0,986) ve TAS (r = -0,950) ile güçlü negatif ve anlamlı (p < 0,05) bir ilişki gösterirken, OSI ile orta düzeyde negatif ve anlamlı bir ilişki (r = -0,520, p < 0,05) saptanmıştır.

AHI ile TOS (r = 0,946) ve PaCO₂ (r = 0,961) arasında güçlü pozitif ve anlamlı ilişkiler (p < 0,05) gözlenmiştir.

AHI ile TAS ve TOS değişkenlerinin açıkladığı varyans %90 olarak hesaplanmıştır; yani overlap sendromu hastalarındaki hem TAS hem de TOS değerlerinin %90’ı AHI düzeyi ile açıklanabilir.

OSI değeri, PaO₂ (r = 0,512) ve TAS (r = 0,501) ile orta düzeyde pozitif ve anlamlı (p < 0,05) bir ilişki göstermiştir. Buna karşın OSI ile TOS (r = -0,449) ve PaCO₂ (r = -0,503) arasında orta düzeyde negatif ve anlamlı ilişkiler (p < 0,05) saptanmıştır.

OSI ile TAS ve TOS arasındaki varyans açıklaması sırasıyla %25 ve %19’dur; yani TAS değerindeki değişimin %25’i ve TOS değerindeki değişimin %19’u OSI’deki değişimle açıklanabilir.



Grafik 4.3. Overlap grubu tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

Overlap grubuna uygulanan pozitif hava yolu basınç tedavisi ve medikal tedavi sonrası oluşan anlamlı değişiklik Grafik 4.3'te verilmiştir.



5. TARTIŞMA

Oksidatif stres, serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan ve doku hasarı ile hücre ölümüne yol açabilen bir durumdur (Serafini & Del Rio, 2004). Serbest radikaller, hücrelerin lipid, protein, DNA ve karbonhidrat gibi temel yapılarında hasara neden olabilir. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu (O_2^-), peroksil radikali ($ROO\bullet$), nitrik oksit (NO), hidroksil radikali ($\bullet OH$) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi bileşikler oksidatif stresin başlıca nedenlerindendir (Babior, 2000).

Literatürde, KOAH'da oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine bozulduğu ve hastalarda oksidan yükün arttığı bildirilmiştir (Koltas vd., 2006; Ahmet vd., 2012). Çalışmamızda da KOAH grubunda oksidatif stresin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği saptanmıştır; bu bulgu literatürle uyumludur.

Oksidatif yük göstergesi olarak değerlendirilen TOS ve OSI değerleri KOAH grubunda belirgin olarak artmış ve istatistiksel anlamlılık taşımıştır ($p = 0,015$). Elde edilen veriler, KOAH hastalarında oksidan-antioksidan dengesinin oksidan yönünde kaydığını göstermektedir. Bu durum, KOAH hastalarında pulmoner emboli, OSA, iskemik kalp hastalığı, maligniteler, serebrovasküler hastalıklar ve kas-iskelet sistemi bozuklukları gibi oksidatif stres ile ilişkili hastalıkların riskinin artmasına katkıda bulunabilir.

Kan gazı değerlerinden PCO_2 ile TAS ve TOS ilişkisine baktığımızda PCO_2 arttığında TOS değerinde azalma, TAS değerinde ise artış tespit ettik. KOAH hastalarında tekrarlayan hipoksemi/ hipoventilasyonun eşlik ettiği deoksijenasyon/ reoksijenasyon, tekrarlayan iskemi/ reperfüzyon olaylarında görüldüğü gibi endotel disfonksiyonuna ve vasküler değişikliklere sebep olabilir. Çalışmamızda çalışma grubuna katılma kriterlerinde komorbid hastalığı olan olguları çalışma dışında bırakarak sonuçların daha anlamlı çıkmasını sağladık.

OSA grubunu tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırdığımızda ise AHI, min. spO_2 ve ort. spO_2 değerlerindeki düzelme ile TAS değerinde anlamlı derecede artış, TOS değerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu tespit ettik. Dikici ve arkadaşları ise PAP tedavisi ile TAS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış, TOS seviyesinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (Dikici,2010).

OSA hastalarında oksidatif stres parametresi olan TOS düzeyinin anlamlı derecede yüksek olması literatür verileri ile uyumludur. Çalışmamızda AHI ile TAS ve TOS kolerasyonuna

baktığımızda ise AHI arttığında istatistiksel olarak TOS seviyesinde artma, TAS seviyesinde ise azalma tespit ettik. Lavie'nin yaptığı çalışmada oksidatif stres parametrelerinin AHI ile korele olarak arttığı göstermiştir (Lavie, 2003). Bizde yaptığımız bu çalışma ile Lavie'nin çalışmasını desteklemiş olduk.

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastalarında tekrarlayan hipoksemi ve yetersiz oksijenlenme, oksidatif stresin tetiklenmesine yol açabilir (Babior vd., 2000). İskemi ve reperfüzyon süreçleri, serbest oksijen radikallerinin üretimini artırmaktadır. OSA'lı bireylerde solunumsal problemler sonucu meydana gelen desaturasyon, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz enzimlerinin kanda hızlı bir şekilde reoksijenasyonu ile takip edilir. Bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeni, iskemi/reperfüzyon hasarının önemli bir nedeni olarak kabul edilir ve serbest radikal üretimini artırarak oksidatif strese yol açar (Lavie, 2003).

Oksidatif stresin arttığı durumlarda serum asimetrik dimetilarginin (ADMA) düzeyleri yükselir. ADMA düzeylerindeki artış, dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzim aktivitesinde azalmaya neden olur. Bu azalma, DDAH'ın aktif bölgesindeki sistein molekülünün oksidasyonu ile ilgilidir ve bu yükseltgenme nitrik oksit (NO) aracılığıyla gerçekleşir; böylece DDAH aktivitesi geri dönüşümlü olarak azalır (Leiper vd., 2002; Valkonen, 2004).

İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesi oksidatif stres durumlarında aşırı artar ve NO miktarı yükselir. Fazla NO, süperoksit ($O_2^{\bullet-}$) ile birleşerek peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşturur ve NO'nun yarılanma ömrünü kısaltır (Hung, 1990). Peroksinitrit, süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından çok daha hızlı oluşur ve DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır. Bu durum ADMA düzeylerinde artışa ve NO seviyelerinde düşüşe yol açar. Böylece oksidatif stres, serum ADMA üretiminde görevli enzimlerin aktivitelerini etkileyerek ADMA miktarlarını değiştirir (Noris vd., 2005).

Christou ve arkadaşları OSA'lı hastalar ile sağlıklı bireylerde antioksidan kapasiteyi karşılaştırmış ve genel antioksidan kapasitenin iki grup arasında benzer olduğunu bulmuşlardır. Ancak ağır OSA tanısı olan hastalarda antioksidan kapasitenin azaldığı tespit edilmiştir (Christou vd., 2003).

Pozitif hava yolu basınç tedavisi ile OSA hastalarında görülen apne/ hipopne ilişkili hipoksilerin meydana gelmesi önlenerek oksidatif stres durdurulur. Marina Petrosyan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 26 OSA teşhisi olan bireye 1 aylık PAP tedavisi ile

oksidatif stres belirteçlerinden olan nitrit oksit ve peroksinitrit düzeylerinde anlamlı bir değişim tespit edememişlerdir (Petrosyan vd., 2008). Marina Petrosyan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anlamlı sonuca ulaşamamalarının nedeni çalışmada katılımcı sayısının yetersiz olması, çalışma grubuna dahil olma kriterlerine uyulmamış olması ve PAP cihazının düzenli şekilde kullanılmamış olması neden olmuş olabilir. Çalışmamızda oksidatif stres belirteçlerinin (TAS, TOS, OSI) 3 aylık PAP tedavisine olumlu cevap verdikleri saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların PAP cihazını düzenli olarak kullanmış olmaları ve çalışmaya dahil olma kriterlerine tam olarak uyulmuş olması çalışmamızın olumlu sonuç vermesine imkan sağlamıştır.

Mc. Ardle ve arkadaşları pozitif hava yolu basınç tedavisi etkinliğinin, cihazın kullanım süresi ile doğru orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir (McArdle vd., 1999). Ortalama günlük 4 saatlik PAP cihazının kullanımı OSA belirtilerini azalttığı ispatlanmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada günlük minimum 4 saat ve haftada en az 5 gün PAP cihazı kullanım şartı aranmış ve 3 aylık PAP cihazı kullanımından sonra yapılan TAS, TOS, OSI ölçümlerinde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda, KOAH ve obstrüktif uyku apnesi sendromunun birlikte görüldüğü overlap sendromu tanısı almış hastalarda hastalık şiddeti arttıkça TAS değerlerinde istatistiksel olarak azalma ve TOS değerlerinde anlamlı artış gözlenmiştir. Bu grupta yer alan 100 hasta, medikal tedavi ile birlikte pozitif hava yolu basınç (PAP) tedavisini üç ay boyunca düzenli olarak almıştır. Tedavi sonrasında kan gazı analizlerinde PaCO₂ değerinde azalma ve PaO₂ değerinde artış saptanmıştır. Uyku parametreleri açısından AHI değerinde anlamlı düşüş ve ortalama SpO₂ seviyelerinde anlamlı artış izlenmiştir.

Overlap sendromu grubunda oksidatif stres parametreleri incelendiğinde, TAS değerlerinde tedavi sonrası anlamlı artış, TOS değerlerinde ise anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Literatür taramasında, overlap sendromu ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen bir çalışmaya rastlanmamış olup, bu çalışma alanda yapılan ilk çalışma olarak değerlendirilmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda KOAH, OSA ve overlap sendromu tanısı alan hastaların oksidatif stres belirteçlerinden TAS, TOS ve OSI değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimleri incelenmiştir. Bulgular, hastalık şiddeti arttıkça total oksidan (TOS) düzeylerinin yükseldiğini ve total antioksidan (TAS) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir. Tedavi sonrası ise her üç grupta TOS seviyelerinde anlamlı düşüş, TAS seviyelerinde ise anlamlı artış gözlenmiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları arasında yeterli sayıda hasta ile çalışılması, tedavilerin düzenli uygulanması ve hem sistemik hem de lokal sonuçların değerlendirilmesi yer almaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda oksidatif stres ile PaCO₂, PaO₂, ortalama SpO₂, desaturasyon indeksi ve AHI değerleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. TAS, TOS ve OSI parametrelerinin, KOAH, OSA ve overlap sendromu tanısı alan bireylerde tedavi takibinde kullanılabilecek potansiyel belirteçler olduğu sonucuna varılmıştır. Bu alanda, daha fazla ileri kontrollü, prospektif ve tedavi sonuçlarını içeren çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

7. KAYNAKLAR

- Abul, Y., & Özlü, T. (2013). Türkiye’de KOAH epidemiyolojisi [Epidemiology of COPD in Turkey]. *Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi*, 1(1), 7–12.
- Agustí, A, Vogelmeier C, Faner R. (2020). COPD 2020: changes and challenges. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Nov 4; 319(5):L879–83.
- Ahmet, Metin MD, P., S. Isikoglu, and P. Özcan Erel MD. (2012). The effect of isotretinoin on oxidative stress in severe acne vulgaris patients/siddetli akne vulgarisli hastalarda ızotretinoinin oksidatif stres üzerine etkisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 32(4), 1026.
- Alpaydın, A. Ö., Baha, A., Çöplü, L., Elmas, F., Gürgün, A., & Kılınç, O. (2021). Türk Toraks Derneği’nin GOLD 2021 Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) raporuna bakışı.
- Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *The American Journal of Medicine*, 109(1), 33–44.
- Balaban, R. S., Nemoto, S., & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483–495.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Bozan, D. (2013). *Antioksidan enzimlerin ve global protein fosforilasyonunun diyabet ve antioksidan uygulamaları ile değişimlerinin araştırılması* [Yüksek lisans tezi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Canavan, J. L., Dilaver, D., Clark, A. L., Jones, S. E., Nolan, C. M., & Kon, S. S. C. (2014). Clinical COPD questionnaire in patients with chronic respiratory disease. *Respirology*, 19(7), 1006–1012.
- Chervin, R. D. (2000). Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*, 118(2), 372–379.
- Christou, K., Moulas, A. N., Pastaka, C., & Gourgoulisanis, K. I. (2003). Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Medicine*, 4(3), 225–228.

- Çolak, Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. (2019). Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J.* (3)1, 54.
- Davies, R. J. O., & Stradling, J. R. (1999). The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal*, 3, 509–514.
- Dikici, Y. (2010). *Obstrüktif uyku apne sendromunda CPAP/BPAP kullanımının oksidatif stres üzerine etkisi* [Doktora tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Douglas, NJ. (2000). Chronic obstructive pulmonary disease. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 965-75.
- Eisner, M. D., Anthonisen, N., Coultas, D., Kuenzli, N., Perez-Padilla, R., Postma, D., et al. (2010). An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 182(5), 693–718.
- Elbehairy, AF, Ciavaglia CE, Webb KA, Guenette JA, Jensen D, Mourad SM. (2015). Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. Jun (12)15;1911:384–94.
- Erel, O. (2004). A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry*, 37(4), 277–285.
- Friedman, M., et al. (2000). Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 122(1), 71–74.
- Genç, S., Tuncel, E., Savaş, N., Demirköse, M., & Dikmen, N. (2014). What is the clinical significance of mixed apnea in patients with obstructive sleep apnea: A retrospective study. *Acta Medica Mediterranea*, 30, 523–528.
- George, D., & Mallery, M. (2010). *SPSS for Windows Step by Step: A simple guide and reference* (17.0 update, 10a ed.). Pearson.

- Gleeson, K., Zwillich, C. W., & White, D. P. (1990). The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *American Review of Respiratory Disease*, 142, 295–300.
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., & Telo, S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3), 117–118.
- Halpin, D. M. G., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., López Varela, M. V., Salvi, S., et al. (2019). It is time for the world to take COPD seriously: A statement from the GOLD board of directors. *European Respiratory Journal*, 54(1).
- Hung, J., et al. (1990). Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *The Lancet*, 336(8710), 261–264.
- Jones, D. P. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(9–10), 1865–1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>
- Juniper, E. F., Norman, G. R., Cox, F. M., & Roberts, J. N. (2001). Comparison of the standard gamble, rating scale, AQLQ and SF-36 for measuring quality of life in asthma. *European Respiratory Journal*, 18, 38–44.
- Karabiga, M. (2006). *A protein'in deneysel aortik iskemi reperfüzyon modelinde böbrek hasarı üzerine etkisi* [Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi]. Ulusal Tez Merkezi.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(1).
- Kocabaş, A., Atış S, Çöplü L, Erdinç E, Ergan B, Gürgün A. (2014). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) Koruma, Tanı ve Tedavi Raporu. *Official Journal of the Turkish Thoracic Society*. 1-72.
- Koltaş, I., et al. (2006). Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis. *Saudi Medical Journal*, 27(11), 1703–1705.
- Köktürk, O., & Kunter, N. (1998). Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 46, 288–300.
- Köktürk, O. (2000). Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uykusorunları. *Toraks Kitapları*. No: 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 167-88.

- Kuempel, E. D., Wheeler, M. W., Smith, R. J., Vallyathan, V., & Green, F. H. Y. (2009). Contributions of dust exposure and cigarette smoking to emphysema severity in coal miners in the United States. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180(3), 257–264.
- Lacasse, Y., Brosseau, L., Milne, S., Martin, S., Wong, E., & Guyatt, G. (2002). Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6(1), 55-73.
- Lamprecht, B., McBurnie, M. A., Vollmer, W. M., Gudmundsson, G., Welte, T., & Nizankowska-Mogilnicka, E. (2011). COPD in never smokers: Results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest*, 139(4), 752–763.
- Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnea syndrome—An oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reviews*, 7(1), 35–51.
- Leidy, N. K., & Traver, G. (1996). Adjustment and social behavior in older adults with chronic obstructive pulmonary disease: The family's perspective. *Journal of Advanced Nursing*, 23, 252–259.
- Leiper, J., Murray-Rust, J., McDonald, N., & Vallance, P. (2002). S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99, 13527–13532.
- MacNee, W. (2005). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2(4), 258–266.
- Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B. (2003). Diyabet, oksidatif stres ve antioksidanlar: Bir inceleme. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17.
- Mathers, C. D., & Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine*, 3(11), 2011–2030.
- McArdle, N., et al. (1999). Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 1108–1114.
- Mortimore, I. L., et al. (1998). Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with controls. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 157, 280–283.

- Netzer, N. C., et al. (1999). Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 131, 485–491.
- Noel, A. A., Hobson, R. W., & Durán, W. N. (1996). Platelet-activating factor and nitric oxide mediate microvascular permeability in ischemia-reperfusion injury. *Microvascular Research*, 52(3), 210–220.
- Noris, M., Perico, N., & Remuzzi, G. (2005). Mechanisms of disease: Preeclampsia. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 1, 98–114.
- Oksenberg, A., Kogan, I., & Silverberg, D. S. (2000). Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest*, 118, 1018–1024.
- Pang, L., Lian, X., Liu, H., Zhang, Y., Li, Q., Cai, Y., Ma, H., & Yu, X. (2020). Understanding diabetic neuropathy: Focus on oxidative stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9524635. <https://doi.org/10.1155/2020/9524635>
- Petrosyan, M., et al. (2008). Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep and Breathing*, 12, 207–215.
- Roehrs, T. (2000). Sleep physiology and pathophysiology. *Clinical Cornerstone*, 2, 1–15.
- Sarma, A. D., Mallick, A. R., & Ghosh, A. K. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: An overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3), 185–192.
- Serafini, M., & Del Rio, D. (2004). Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: Is total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report*, 9(3), 145–152.
- Silva, G. E., Sherrill, D. L., Guerra, S., & Barbee, R. A. (2004). Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 126(1), 59–65.
- Sugawara, T., Fujimura, M., Noshita, N., Kim, G. W., Saito, A., Hayashi, T., Narasimhan, P., Maier, C. M., & Chan, P. H. (2004). Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *NeuroRx*, 1(1), 17–25.
- Taspınar, B., Erbay, U., Taspınar, F., & Aksoy, C. C. (2020). A study on the validity and reliability of the Turkish version of the clinical chronic obstructive pulmonary

- disease questionnaire. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*, 33(3), 379–385.
- Tejchman, K., Kotfis, K., & Sieńko, J. (2021). Biomarkers and mechanisms of oxidative stress: Last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8010.
- Tsutsumi, W., et al. (2000). Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 54, 332–333.
- Ursavaş, A. (2014). Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, 3, 150–155.
- Valkonen, V. P., & Laaksonen, R. (2004). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clinica Chimica Acta*, 348, 9–17.
- Westchester, (2005). International classification of sleep disorders (Version 2). American Academy of Sleep Medicine.
- Yoshida, K. (1998). Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *Journal of Prosthetic Dentistry*, 79, 537–544.
- Young, T. (1993). Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing: What explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep*, 16, 1–2.
- Young, T., Skatrud, J., & Peppard, P. E. (2004). Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291, 2013–2016.
- Zhang, Q., Wu, S., Wei, J., Yang, J., Dong, F., Yan, X., & Guo, C. (2010). Changes of metabolic profiles in urine after oral administration of quercetin in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 48, 1521–1527.
- Zu Wallack, R. L., Mahler, D. A., Reilly, D., Church, N., Emmett, A., Rickard, K., et al. (2001). Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest*, 119(6), 1661–1670.

EKLER

Ek-1 Etik Kurul Karar Formu

