

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROM’LU HASTALARDA
OKSİDATİF STRESİN ÇEŞİTLİ PARAMETRELERLE
GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Aydın DUYU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Teyfik TURGUT

ELAZIĞ
2020

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Teyfik TURGUT _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Teyfik TURGUT'a, ayrıca çalışmama katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Nevin İLHAN'a teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, öğretim üyeleri Prof. Dr. Gamze KIRKIL'a, Doç. Dr. Erdal İN' e, Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK'e, iş yoğunluğunu paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarımıza,

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen, anneme, babama, eşime, kardeşlerime ve varlıkları ile hayatımı şenlendiren çocuklarıma teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Oksidatif Uyku Apne Sendromu (OSAS); yaygın görülen, tekrarlayan apne ve hipopne atakları nedeniyle solunum yollarında hava akımı kısıtlanması ve durması ile karakterize bir hastalıktır. Hastalıkta görülen hipoksik atakların oksidatif stres ve sistemik inflamasyonu arttırdığı ve ateroskleroza yatkınlığı arttırdığı tahmin edilmektedir.

Oksidatif stres OSAS ilişkisi, çeşitli çalışmalar ile gösterilmiş olup, OSAS hastalarındaki kardiyovasküler komplikasyonlar, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir. Yine yapılan birçok çalışma, OSAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. OSAS hastalarında eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonların da morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir.

Yaptığımız çalışmada, OSAS'lı hastalarda oksidatif stresin gösterilmesi ve aterosklerozun gelişmesinde rolü olduğu düşünülen çeşitli parametrelerin (Reactive oxygen species modülatör-1 (ROMO-1), copeptin, malondialdehit (MDA), total oksidatif stres (TOS), apolipoprotein E2 (APO-E2), lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)) düzeyinin ölçülmesi amaçlandı. Çalışma sonucunda OSAS'lı hastalarda oksidatif stres yükünün arttığı, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çeşitli parametrelerin düzeylerinin yükseldiği, özellikle hastalık şiddetinin artması ile bu olumsuz gelişmelerin daha belirgin olduğu saptandı.

Sonuç olarak OSAS; oksidatif stres ve sistemik inflamasyon ile güçlü ilişkisi olan bir hastalıktır. OSAS hastalarında ortaya çıkan oksidatif stres ve sistemik inflamasyon da hastalığın şiddeti ile orantılı bir şekilde ateroskleroz gibi kardiyovasküler komplikasyonları tetikleyip, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: OSAS, ROMO1, MDA, APO- E2, Lp-PLA2

ABSTRACT

DEMONSTRATION OF OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME BY VARIOUS PARAMETERS

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a widely seen disease that is characterised by air flow limitation caused by repetitive apnea and hypopnea attacks. It is estimated that hypoxic attacks seen in disease increase both oxidative stress and inflammation, and predisposition to atherosclerosis.

The relation between oxidative stress and OSAS is shown in many studies, and cardiovascular complications in OSAS patients are found to be related with oxidative stress and systemic inflammation. Similarly, many studies showed the relation between OSAS and cardiovascular disease. Moreover, it is known that cardiovascular complications accompanied by OSAS increase the morbidity and mortality.

In our study it is aimed to show oxidative stress in OSAS patients, and to measure levels of some parameters (Reactive oxygen species modulatory-1 (ROMO-1), copeptin, malondialdehyde (MDA), total oxidative stress (TOS), apolipoprotein E2 (APO- E2), lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2)) that play role in developing atherosclerosis. It is determined that in OSAS patients oxidative stress load increased, levels of some parameters that play role in developing atherosclerosis increased, these negative results became more evident by increase in disease severity.

In conclusion, OSAS is a disease that has a strong relation with oxidative stress and systemic inflammation. Oxidative stress and systemic inflammation observed in OSAS patients increases the morbidity and mortality by increasing cardiovascular complications such as atherosclerosis.

Keywords: OSAS, ROMO1, MDA, APO- E2, Lp-PLA2

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Uykunun Tanımlanması	1
1.2. Uykuda Solunum Fizyolojisi	2
1.3. Uyku İlişkili Bazı Genel Tanımlar	3
1.3.1. Polisomnografi (PSG)	3
1.3.2. Uyku Etkinliği	4
1.3.3. Uyku Süresi	4
1.3.4. Uyku Latansı	4
1.3.5. Apne	4
1.3.6. Hipopne	4
1.3.7. RERA (Respiratory Effort Related Arousal - Solunum Çabasında Artışla İlişkili Arousal)	5
1.3.8. Apne indeksi (AI)	5
1.3.9. Apne-Hipopne İndeksi (AHİ)	5
1.3.10. Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index-RDI)	5
1.3.11. Arousal İndeksi (ARI)	5
1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	6
1.4.1. Uyku İlişkili Solunum Bozuklukları	6
1.4.1.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)	6
1.4.1.1.1. OSAS Tanı Kriterleri (ICSD-3)	6
1.4.1.1.2. AHİ'ye Göre OSAS Sınıflandırması	7
1.4.1.1.3. OSAS Patofizyolojisi	8
1.4.1.1.4. OSAS Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	10

1.4.1.1.4.1. Genel Faktörler	10
1.4.1.1.4.2. Anatomik Faktörler	11
1.4.1.1.4.3. Nöromusküler Faktörler	12
1.4.1.1.4.4. Mekanik Faktörler	12
1.4.1.1.4.5. Santral Faktörler	12
1.4.1.1.5. OSAS Tanısı	13
1.4.1.1.5.1. Polisomnografik Tanı	13
1.4.1.1.5.2. Radyolojik Tanı	22
1.4.1.1.5.3. Klinik Tanı	22
1.4.1.1.5.4. Endoskopik Tanı	24
1.4.1.1.5.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri	25
1.4.1.1.6. OSAS'ın Sonuçları	25
1.4.1.1.6.1. Kardiyovasküler Sonuçlar	26
1.4.1.1.6.2. Pulmoner Sonuçlar	28
1.4.1.1.6.3. Nörolojik Sonuçlar	29
1.4.1.1.6.4. Psikiyatrik Sonuçlar	29
1.4.1.1.6.5. Endokrinolojik Sonuçlar	30
1.4.1.1.6.6. Nefrolojik Sonuçlar	31
1.4.1.1.6.7. Gastrointestinal Sonuçlar	31
1.4.1.1.6.8. Mortalite	32
1.4.1.1.7. OSAS'ın Tedavisi	32
1.5. OSAS'ta Oksidatif Stres ve Dislipidemi İlişkili Bazı Belirteçler	33
1.5.1. ROMO-1 (Reactive Oxygen Specises Modülatör-1)	33
1.5.2. TOS (Total Oksidatif Stres)	33
1.5.3. Malondialdehit (MDA)	34
1.5.4. Copeptin	35
1.5.5. Apolipoprotein E2 (APO-E2)	36
1.5.6. Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)	36
2. GEREÇ ve YÖNTEM	38
2.1. Hasta Seçimi	38
2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	38
2.3. Polisomnografik İnceleme (PSG)	38

2.4. Antropometrik Ölçümler	39
2.5. Biyobelirteçlerin Çalışılması	39
2.5.1. Serum Romo-1 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	40
2.5.2. Serum TOS Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	40
2.5.3. Serum MDA Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	40
2.5.4. Serum Copeptin Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	40
2.5.5. Serum Lp-PLA2 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	41
2.5.6. Serum ApoE2 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi	41
3. BULGULAR	42
4. TARTIŞMA	46
5. KAYNAKLAR	52
6. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Epworth Uykuluk Ölçeği	24
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik verileri	42
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal çalışma verileri	43
Tablo 4. Çalışılan biyokimyasal biyobelirteçlerin OSAS şiddetine göre değerlendirilmesi	44



KISALTMALAR LİSTESİ

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-Hipopne indeksi
AI	: Apne indeksi
APAP	: Automatic positive airway pressure
APO-E2	: Apolipoprotein E2
ARI	: Arousal indeksi
ASV	: Adaptif servo ventilatör
AVP	: Arginin vazopressin
BKI	: Beden kitle indeksi
BPAP	: Bilevel positive airway pressure
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CO₂	: Karbondioksit
CPAP	: Tekli pozitif havayolu basıncı
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyogram
EMG	: Elektromiyogram
EOG	: Elektrookülogram
GAUH	: Gündüz aşırı uyku hali
GÖR	: Gastro-özofagial reflü
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HFF	: High frequency filter-yüksek frekans filtresi
HT	: Hipertansiyon
HTR2a	: Serotonin reseptör 2a
Hz	: Hertz
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders-Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması
IL-1β	: İnterlökin-1 β
IL-6	: İnterlökin-6

IPF	: İdiyopatik pulmoner fibrozis
KAH	: Koroner arter hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LFF	: Low frequency filter-düşük frekans filtresi
Lp-PLA2	: Lipoprotein ilişkili Fosfolipaz A2
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MDA	: Malondialdehit
MS	: Metabolik sendrom
N1	: Evre 1
N2	: Evre 2
N3	: Evre 3
NREM	: Non rapid eye movement
OCST	: Sınırlı parametreli cihazlar
OSAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PaCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PaO₂	: Parsiyel oksijen basıncı
PAP	: Pozitif havayolu basıncı
PHT	: Pulmoner hipertansiyon
PSG	: Polisomnografi
RDİ	: Respiratory disturbance index
REM	: Rapid eye movement
RERA	: Respiratory effort related arousal-Solunum çabasında artışla ilişkili arousal
RIP	: Respiratory inductance plethysmography
ROMO-1	: Reactive oxygen species modülatör-1
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SEM	: Slow eye movements-yavaş göz hareketleri
SVH	: Serebrovasküler hastalıklar
TNF-α	: Tümör nekroz faktör-alfa
TOS	: Total oksidatif stres

ÜSY : Üst solunum yolları
VCAM-1 : Vasküler hücre adezyon molekülü-1
W : Uyanıklık
WHO : World Health Organisation



1. GİRİŞ

1.1. Uykunun Tanımlanması

Uyku, dış uyaranların tamamı veya bir bölümünün bilinçli bir şekilde algılanmadığı, tepkisel yanıt gücünün azaldığı, bedenimizdeki birçok sistem etkinliğinin önemli oranda zayıfladığı dinlenme durumudur (1).

Beynin subkortikal ve kortikal birçok bölgesi uyku ile ilgili rol alır. Borberly'nin ikili süreç modeli insanlardaki uyku-uyanıklık döngüsünün izahı açısından kabul görmüştür. Bu modele göre uyku-uyanıklık tablosu homeostatik ve döngüsel sebeplerle oluşur. Gün içinde belli zaman dilimlerinde artmış veya azalmış uyku ihtiyacı hissi bu döngüsel etmenlerden etkilenecek ortaya çıkar. Hipotalamustaki suprakiazmatik nükleuslar 24 saatlik zaman dilimindeki değişim dönüşümü kontrol eder. Artan uyanıklık süresinin uyku verici (somnojen) olarak bilinen adenozin, bazı sitokinler ve hormonların eşik değerin üzerinde salınmasını uyarak uyku ihtiyacını arttırdığı anlaşılmıştır (1, 2).

Uyku hızlı göz hareketlerinin (rapid eye movement; REM) izlendiği ve bu hareketlerin izlenmediği (non rapid eye movement; NREM), birbirini izleyen ve belli periyotlarla tekrarlayan iki evreden oluşur. REM ve NREM evreleri beynin elektriksel aktivitesi, göz hareketleri ve kas tonusundaki farklılaşmalarla tespit edilir. Elektroensefalografi (EEG) beynin elektriksel aktivitesini belirleyen tetkiktir. NREM, EEG'deki parametre değişiklikleri ile evre 1, 2, 3 olmak üzere 3 bölümden oluşur (3). Beyin sapındaki mezopontin çekirdekler bu iki uyku evresinin döngüsünü kontrol eden merkezdir (4).

Asetilkolin, norepinefrin, seratonin ve histamin salınımlarındaki değişiklikler uyku evrelerinin oluşum ve derinliğini etkiler. REM evresinde seratonin ve norepinefrin zayıf salınırken, asetilkolin tek başına baskın nöromodulatördür. Uykunun diğer evresi olan NREM de ise nisbi olarak tüm nöromodulatörler düşük seviyede seyretmektedir (5).

Non rapid eye movement evre 1 ile başlayan uyku, NREM in diğer evreleri ile devam eder. İlk 30-45 dakikada evre 1 den 3'e doğru olan ilerleme, ikinci 30-45 dakikalık dilimde evre 3 ten 1'e doğru ters bir dönüşüm gösterir. NREM'in toplamda 90-110 dakika süren bu siklusundan sonra REM evresi başlar. İlk REM evresi 5-10

dakikadır. NREM’de evre 1’den 3’e ilerledikçe uykunun kalitesi ve dinlendiriciliği artar. Uyku evrelerindeki dönüşümler ve ilerlemeler heterojen bir nitelikte olup birebir aynı özellik göstermez. NREM evre 3 özellikle uykunun ilk yarısında gözlenmektedir. Periyotlar ilerledikçe NREM süresi azalırken, REM süresi artar. Bu nedenle uykunun ilk evrelerinin daha kaliteli ve daha dinlendirici olduğu kabul edilir. Genç erişkin döneminde uykunun %20-25’ini REM, %75-80’ini NREM teşkil etmektedir (6).

1.2. Uykuda Solunum Fizyolojisi

Uykuda solunumun istemli kontrolü devrede olmadığı için santral olarak solunum kasları kontrol edilmek zorunda kalınır. Uykuda solunum kontrolü metabolik uyarılarla sağlanır. Solunum merkezi aort ve karotis lokalizasyonlarından gelen kemoreseptörler, kimyasal (PaCO_2 , PaO_2), mekanik uyarılar (akciğerde gerilme, sönme) ve uyanıklığı tetikleyen davranışlar gibi etkenlere yanıt vererek solunum dengesini sağlamaya çalışır. Başlangıç evresinden itibaren uyku evrelerinin tümünde solunum refleksini uyarmak için gerekli PaCO_2 eşik değeri artış gösterir. Ventilasyon azalıp tidal volümde de dalgalı seyir gözlenir (7).

Uykuda oksijen saturasyonları arteriyel kanda %70’in altına düşse bile uyku sürdürülebilecek şekilde hipoksiye solunum yanıtı düşüktür. Normal erişkinde standart değerlere yakın karbondioksit değerleri ile beraber gözlenen hipoksi de arousal (uyanayazma) için esas uyarıcı değildir (8). Uykunun REM evresinde kadınlarda solunum refleks yanıtının hipoksi ile daha az uyarılması, solunumun uykudaki sürdürülebilirliğinin cinsiyet farkından etkilendiğini göstermektedir (9).

Uyku sırasında PaCO_2 ’de özellikle bazal değerlerine göre 15 mmHg’den fazla artış gelişmesi arousal gelişimine sebep olur. Arousal ilişkisi daha zayıf olan hipoksi bu duruma eşlik ettiğinde hiperkapnik arousal oluşma duyarlılığı artar (10). Özellikle REM evresinde hiperkapnik ventilatuar yanıt azalır. Yine hipoksidedine benzer şekilde kadınlarda hiperkapnik değişikliklerde uyanıklık ve NREM uykusunda erkeklere göre solunum dürtüsünde daha az değişiklik olur (11).

Üst hava yollarındaki kas tonusunun uyku sırasında azalması ve özellikle supin pozisyonunda anatomik yapıda oluşan değişiklikler nedeniyle üst hava yolu direnci artar. Uyku sırasındaki gelişen pozisyon değişiklikleri ve vasküler konjesyon bu durumun daha da şiddetlenmesine neden olabilmektedir. İnspiryum sırasında gelişen

tıkanıklık ve diğer direnç faktörlerinin tetikledikleri süreç inspiryumda arousal gelişmesine sebep olur. Arousal inspiryum direncinin artmasıyla REM, NREM evre 2 ve evre 3'te artar. Solunum yollarındaki darlık ve tıkanıklıklar özellikle REM uykusunda arousal gelişmesine neden olurlar (12).

Solunum patternindeki düzensizlik uykunun özellikle NREM evre 1 ve 2'sinde gözlenir. Periyodik solunumda CO₂ duyarlılığı ve eşik değerlerinin uyku veya uyanıklıktaki değişimlerine bağlı olarak santral apneler gözlenir (13). Yapılan deneylerde hipoksinin eşlik edip etmemesinden bağımsız olarak hiperkapninin NREM evresinde düzensiz solunum patternini başlattığı gösterilmiştir (14). Üst solunum yollarındaki direnç artışı ile beraber derinleşen hiperkapni tıkayıcı apne gelişimine sebep olabilir (15).

Abdominal basıncın supin pozisyonunda artmasından dolayı görece göğüs duvarı ekspansiyonu azalır ve rezidüel kapasite de bundan kaynaklı azalır. İnterkostal kaslar da uyku ile ilişkili olarak REM döneminde atonik hale gelir ve diyafram solunumun temel kası haline gelir. Göğüs kafesinde azalmış genişleme diafragmanın daha aktif çalışmasını uyarır. Bu mekanizma ile hava yolu direnci aşılmaya çalışılır ve alveolar hipoventilasyon minimize edilir.

Hiperkapnik ve hipoksik duyarlılıkta azalma ile beraber solunum kaslarında gelişen atoni, REM uykusunda hipoventilasyon gelişmesine sebep olur. NREM evresinde üst solunum yolları direnci yaklaşık 2 katına çıkarken, alt solunum yollarındaki dirençte önemli değişiklik olmaz. Solunum sayısı ve inspirasyon/ekspirasyon oranında önemli değişiklik olmaz (16).

1.3. Uyku İlişkili Bazı Genel Tanımlar

1.3.1. Polisomnografi (PSG)

Uyku esnasında meydana gelen birçok fizyolojik sinyalin toplanarak kaydedilmesi ve analiz edilerek yorumlanması işlemidir. Uyku hastalıkları ile ilişkili çok değerli veri sağlayan bir tetkiktir (17, 18).

1.3.2. Uyku Etkinliği

Uyku süresinin yatakta geçen toplam zamana oransal ifadesidir (17, 18).

1.3.3. Uyku Süresi

Yatakta geçen tüm süre içerisinde uyanıklık zaman dilimlerinin çıkarılması ile geriye kalan net uyma süresidir (17, 18).

1.3.4. Uyku Latansı

Uyumak amaçlı yatağa geçildiği andan itibaren uykunun başlaması için geçen süredir. 10 ile 30 dakika arasında olması normal kabul edilir (17, 18).

1.3.5. Apne:

Kelime manası soluk almama olup, terimsel olarak aşağıdaki 3 şartın da bir arada olması olarak tanımlanır (17, 18):

- 1- Termal sensörle hava akımı ölçümünde %90 azalma ölçülmesi
- 2- 10 saniye veya daha fazla sürmesi
- 3- Değerlendirilen sürenin %90 ve fazlasında amplitüd kriterinin sağlanması

3 alt tipi mevcuttur:

Obstrüktif Apne: Sürekli artan solunum çabasına rağmen hava akımının yokluğudur.

Santral Apne: Hava akımı olmaması ile beraber solunum çabasının da yokluğudur.

Mikst Apne: Başta hava akımı ve solunum çabasının olmaması daha sonra artan solunum çabası varlığıdır.

1.3.6. Hipopne

Daha önce hava akımı ve oksijen desatürasyonu üzerinden iki farklı şekilde tanımlanırken, American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2012 Rehberi'nde yeni ve tek hipopne tanımlama kriterleri oluşturulmuştur:

- 1- En az %30 oranında hava akımı kısıtlanması
- 2- Akım kısıtlılığının en az 10 sn sürmesi
- 3- Solunumsal olaydan öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu ya da arousal olmasıdır (17, 18).

Obstrüktif Hipopne: Hipopnenin obstrüktif hipopne olarak değerlendirilebilmesi için solunumsal olay sırasında horlama, giderek artan hava akım kısıtlılığı veya solunumsal olay öncesinde mevcut olmayan paradoksal torakoabdominal hareket şartlarından birinin olması gerekir (17, 18).

Santral Hipopne: Hipopnenin santral hipopne olarak değerlendirilebilmesi için solunumsal olay esnasında horlama, hava akım kısıtlılığında artış veya solunumsal olay öncesinde olmayan torakoabdominal paradoksal hareket şartlarından hiçbirinin olmaması gerekmektedir (17, 18).

1.3.7. RERA (Respiratory Effort Related Arousal - Solunum Çabasında Artışla İlişkili Arousal)

10 saniye ve üzeri apne veya hipopne kriterlerine uymayacak şekilde artan solunum çabası ve nazal basınç sinyalinde de düzleşme sonrası gerçekleşen arousal olarak tanımlanmıştır. Özofagus manometresi solunum çabasını ölçmek için tercih edilen sensördür (17, 18).

1.3.8. Apne İndeksi (AI)

Saat başına düşen uyku süresince görülen apne sayısıdır (17, 18).

1.3.9. Apne-Hipopne İndeksi (AHI)

Saat başına düşen uyku süresince görülen apne ve hipopne sayısıdır (17, 18).

1.3.10. Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index-RDI)

Uyku boyunca görülen tüm apne, hipopne ve RERA'ların saat başına düşen sayısıdır (17, 18).

1.3.11. Arousal İndeksi (ARI)

Uyku süresince meydana gelen arousalların her saat başına düşen sayısıdır. 10'a kadar normal kabul edilir (17, 18).

1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması 3 (International Classification of Sleep Disorders -ICSD) uyku bozukluklarını genel olarak 7 başlık altında inceler (19):

- 1- İnsomniler
- 2- Uyku ilişkili solunum bozuklukları
- 3- Hipersomniler
- 4- Sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık bozuklukları
- 5- Parasomniler
- 6- Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
- 7- Diğer uyku bozuklukları

1.4.1. Uyku İlişkili Solunum Bozuklukları

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflandırması3 uyku ilişkili solunum bozukluklarını 4 ana başlıkta ele alır (19):

- 1- Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)
- 2- Santral Uyku Apne Sendromu
- 3- Uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları
- 4- Uyku ilişkili hipoksemi sendromu

Tez çalışmamız ile ilişkili olarak bu başlıklardan OSAS detaylı şekilde incelenmiştir.

1.4.1.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)

Tanım: OSAS uyku sırasında tekrarlayan parsiyel veya tam üst hava yolu obstrüksiyonu, hipoksi/reoksijenasyon ve arousallar ile karakterize bir sendromdur (20).

1.4.1.1.1. OSAS Tanı Kriterleri (ICSD-3)

A+B veya C kriterleri karşılanmalıdır (21).

A- Aşağıdaki semptomlardan en az birinin bulunması

- 1- Gündüz uyku hali, dinlendirmeyen uyku, insomni

- 2- Kişinin nefes kesilmesi veya nefesin durması nedeniyle uykudan uyanması
 - 3- Hastada yatak partneri ya da onu izleyen başkası tarafından uykuda nefes durması, habituel horlama veya ikisinin beraber tanımlanması
 - 4- Hastada koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması
- B- Polisomnografi (PSG) veya sınırlı parametrelili cihazlar (OCST) ile alınan kayıttan; saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne, veya RERA saptanması
- C- Semptom olsun veya olmasın PSG veya OCST’de saatte 15 ya da daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA saptanması tanı için yeterlidir.

1.4.1.1.2. AHİ’ye Göre OSAS Sınıflandırması

Apne-Hipopne İndeksi’ne göre OSAS dört farklı sınıfta incelenir (22):

- 1- AHİ<5 ise NORMAL
- 2- AHİ 5-15 ise HAFİF OSAS
- 3- AHİ 16-30 ise ORTA OSAS
- 4- AHİ>30 ise AĞIR OSAS

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu sıklığını saptamak için başvurulan yöntemler çeşitlilik arz ettiği için verilerde farklı sonuçlar saptanmaktadır. Genelde tanıklı apne veya horlama sorgulayan anket çalışmaları, anket verileri yanında çalışmaya dahil edilmiş gruptan bir kısım hastaya uykuda solunum monitörizasyonu veya PSG yapılması ya da çalışmaya dahil edilen tüm hastalara PSG veya solunum monitörizasyonunun yapıldığı 3 çeşit OSAS çalışması yapılmaktadır (23). OSAS’ta PSG altın standart tanısal yöntem olmakla beraber daha pahalı, uzun zaman isteyen, nitelikli ekip ve özel cihaz gerektirdiğinden OSAS sıklığını saptamak için sadece oksijen satürasyonu vb. daha basit parametreleri ölçen cihazlar kullanılmıştır (24). Hasta kaynaklı veya verilerin hata oranını minimize edecek teknisyen olmaması nedeniyle pek sağlıklı sonuçlar vermezse de daha fazla hastayı az maliyetle tarama imkanı verdiği için bu tür yöntemler sık kullanılmıştır (25).

Bütün PSG parametrelerinin analiz edildiği laboratuvar ortamındaki çalışmalarda OSAS sıklığı %0,7-%5,1 arasında, AHI>10 baz alındığında sıklık %2,7 olarak saptanmıştır (24).

Türkiye’de OSAS sıklığını belirlemek amaçlı yapılan bir çalışmada OSAS prevalansı %16,9-20,1 olarak belirlenmiştir (26). Ülkemiz için yaklaşık 10-15 milyona karşılık gelen bu değerler OSAS’ın ne kadar sık bir hastalık olduğu konusunda yeterince fikir vermektedir.

1.4.1.1.3. OSAS Patofizyolojisi

Üst solunum yolları anatomik ve fizyolojik olarak kapanmanın açılmadan baskın olduğu bir lokalizasyondur. Kapanmayı tetikleyen iki esas şey de inspiryum sırasında diafragmanın oluşturduğu negatif intraluminal basınç ve yumuşak doku ile kemik yapılarının hava yollarını dıştan sarmak suretiyle oluşturduğu ekstraluminal basınçtır. Üst solunum yollarının açıklığı bu baskın kapanma mekanizmasının genişletici güçler tarafından dengelenmesi ile ancak mümkün olur (27).

Üst hava yollarında kapanmaya en meyilli segment farinkstir. Faringeal dilatör kasların aktivitesi ve hava yollarının uzunlamasına çekilmesi hava yollarının kollabe olmasını engeller. Faringeal hava yollarının kapanması için gerekli bir kapanma basıncı vardır. Hava yollarını çevreleyen oluşumların meydana getirdiği basınç intraluminal basıncı aştığı zaman tam kapanma gerçekleşir. İnspiryum esnasında alt solunum yollarındaki basınç, kapanma basıncının altında kaldığında öncelikle tam olmayan ama hava akımında kısıtlılığa neden olan bir oklüzyon gelişir. Tonsillerde veya adenoidlerde büyüme olması, çenenin geride olması demek olan retrognati veya uyku esnasında rostral sıvı şifti ekstraluminal basıncı arttırır, bu durum OSAS’ın oluşma ihtimalini arttırır (28).

Hava yolu açıklığını sağlamak için faringeal dilatör kas aktivitesi ve başka bir grup kasın beraber çalışması gerekmektedir. Kontrol mekanizması oldukça kompleks olan bu sistemde bir kasın çalışma sistemi bile kendi içinde farklılık arz edebilmektedir. Mesela geniglossus kasını aktive eden ve kontrollü çalışmasını sağlayan 3 ayrı mekanizma mevcuttur:

- 1- Hava yollarındaki negatif basınç. Larinksteki mekanoreseptörleri aktive eder. Afferent superior laringeal sinir uyarılır ve hava yolu açıklığı sağlanır.

- 2- Medullada solunum ilişkili nöronlardan kaynaklı uyaranlar,
- 3- Noradrenerjik ve serotonerjik nöronların üst solunum yollarında tonik motor uyarıları ile arousalları kontrol etmesi. Kas aktivitesini artırır ve ‘uyanıklık uyarısı’ olarak isimlendirilirler (29).

Uyku esnasında santral solunumsal uyaranların faringeal kas üzerindeki etkisi azaldığı için genioglossus ve tensor palatini kaslarının tonusu azalır. Bu nedenle dilatör aktivite azalır. Yine uyku esnasında supin pozisyonunun kaudal traksiyonda kısıtlılık oluşturması nedeniyle hava yolu duvarındaki basınç azalır. Bütün bu etkenler beraber üst solunum yollarında tıkanıklık oluşma ihtimalini artırır. Oluşan direnci kırmak için solunum yükü artar ve bu durum yüksek PaCO₂ ile neticelenir. Sağlıklı bireylerde ekspirasyon sonu volüm hava yollarında tıkanıklık meylini azaltırken, OSAS hastalarında artırır (30).

Mekanik veya inflamasyon sonucu gelişen nazal obstrüksiyon da OSAS ile ilişkisi bilinen bir patolojidir. Nazal tıkanıklık hava akımına karşı direncin artmasına sebep olur. Bu durum solunum işleminin devamı için artmış inspiratuvar yanıtı sebep olur. Sonuç olarak nazal bölgede başlayan hava akımına karşı direnç artışı, bunu dengeleyecek sert doku dayanağı olmayan alt solunum bölgesinde kollaps gelişimine neden olur. Nazal tıkanıklık aynı zamanda nöromusküler sistemin uyarılmasını sağlayan afferent uyaranları zayıflatarak da OSAS gelişimine katkıda bulunur (20, 31-33).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarının hem kas hem de mukozal bölgelerinde artmış inflamasyon saptanır. Horlama sonucu oluşan titreşimler, apne sırasında meydana gelen çekme ve itme, zor hale gelen hava yolunu açılması için kasların fazla efor sarf etmesi, oksijenasyonda meydana gelen dalgalanmalar nedeniyle artmış oksidatif stres yükü inflamasyondan sorumlu mekanizmalar olarak değerlendirilmektedir. Reflü, sigara, alkol, alerjik ve sistemik yanıtı sekonder gelişen inflamasyon da diğer olası nedenlerdir. Devamlı hale gelen veya periyodik inflamasyon solunum yollarının hem işlevsel hem de yapısal değişimine neden olur. Üst solunum yollarının hacimsel kapasitesini azaltıp kollaps eğilimini de artırarak OSAS’a zemin hazırlar. Gerek oksidatif stres gerekse de mekanik travma nedeniyle oluşan inflamasyon ilk etapta onarıcı, olumlu sonuçlar doğururken, kronik süreçte fibrozis ve doku harabına neden olup zarar verir. Nitekim bazı OSAS hastalarında üst

solunum yollarında artmış konnektif doku saptanır ve hava yollarının kalibresini azaltıp kompliansını etkiler (20).

1.4.1.1.4. OSAS Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu risk faktörleri genel olarak 5 ana başlık altında incelenebilmektedir (34):

- 1- Genel faktörler
- 2- Anatomik faktörler
- 3- Nöromuskuler faktörler
- 4- Mekanik faktörler
- 5- Santral faktörler

1.4.1.1.4.1-Genel Faktörler

a- Yaş: 65 yaşına kadar sıklığı artan OSAS daha sonra plato çizen bir seyir göstermektedir. İleri yaşta orta yaş bireylere göre 2-3 kat artan sıklıkta gözlenmektedir (35). İleri yaşta hastalığın neden daha sık izlendiği net olarak bilinmemektedir. Değişen vücut yağ dağılımı, solunum kontrolü, doku elastisitesinin azalması, artan kardiyovasküler, pulmoner ve sistemik hastalıkların hava yolu tıkanıklık eğilimini arttırdığı düşünülmektedir (36).

b- Cinsiyet: Yapılan araştırma ve çalışmalar erkeklerin OSAS için kadınlara göre 2-3 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir (37). Erkeklerde androjen hormonunun etkisi, santral tipte yağ dağılımına bağlı olabileceği düşünülen üst solunum yollarında direncin fazla olması OSAS riskini arttıran önemli nedenlerden biridir (38). Kadınlarda progesteron hormonunun da OSAS'a karşı koruyucu olduğu ve hormon replasmanı almayan postmenopozal dönem kadınlarda nispeten OSAS'ın daha fazla izlendiği gösterilmiştir (37, 39).

c- Obezite: OSAS'ta en sık gözlenen risk faktörüdür (40). Beden kitle indeksinin (BKİ) artışının OSAS'ı arttırdığı çalışmalarda gösterilmekle beraber, üst beden obezitesi ve morbid obezitenin ($BKİ \geq 40$) bu riski daha da arttırdığı bilinmektedir (40, 41). Boyun bölgesinde biriken yağ dokusu hava yollarında daralmaya neden olur. Kadınlarda 38 erkeklerde 43 cm üzeri boyun çevresi OSAS için risk oranını oldukça arttırmaktadır (42). Yapılan bir çalışmada şişman OSAS hastalarında kesitsel üst solunum yolu çapında azalma olduğu, şişman olmayanlarda

daha çok kraniofasiyal anomali saptandığı, ara grupta ise her iki özelliğin nisbi olarak var olduğu gösterilmiştir (43).

d- Sigara: Yapılan çalışmalarda sigara OSAS korelasyonu ile ilgili çelişkili veriler mevcut olmakla beraber, sigaranın üst solunum yollarında inflamasyonu arttırmak suretiyle OSAS riskini arttırdığı bilinmektedir (44). Sigara içenlerde OSAS riskinin içmeyenlere göre 3 kat fazla olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (45).

e- Alkol-Sedatif-Hipnotikler: Üst solunum yollarını aktive eden özellikle hipoglossis sinirinin iletimini azaltarak arousal eşiğini artırır. Bu durum OSAS'a zemin hazırlar ve var olan hastalık tablosunu ağırlaştırır (46).

f- Genetik: OSAS genetik ilişkisi hakkında oldukça fazla miktarda kanıt mevcuttur. OSAS'ı etkileyen anatomik, solunum fonksiyon kontrolü ve obeziteye yatkınlık oluşturan ailesel yatkınlık gibi birçok faktörün ortak genetik bir kökenden kaynaklandığı bilinmektedir (20). OSAS fenotipindeki çeşitlilik spesifik gen araştırması yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Yapılan bir çalışmada Afrika kökenli Amerika vatandaşlarında serotonin reseptör 2a'nın (HTR2a) sadece rs9526240 polimorfizminin vücut ağırlığı ve BKİ'yi etkileyerek OSAS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (47). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-28, CW3 ile DR15'in sağlıklı bireylere göre OSAS hastalarında daha yüksek saptandığı gösterilmiştir (48).

1.4.1.1.4.2. Anatomik Faktörler

a- Boyun Çapı: Erkeklerde 43, kadınlarda 38 cm den fazla ölçülen boyun çapı anlamlı artış olarak değerlendirilir ve OSAS için risk teşkil eder. OSAS hastalarında görüntüleme amaçlı yapılan tetkiklerde hava yollarının etrafında artmış yağ dokusu saptanmıştır. Üst solunum yollarında artmış yağ dokusu OSAS oluşumunda önemli patogeneze faktörlerinden biri olarak değerlendirilmiştir (49).

b- Spesifik Lezyonlar: Büyük adenotonsiller, fasiyal dismorfizm, mandibula anormallikleri (Robin sendromu, Treacher Collins sendromu, mikrognatti) OSAS ilişkili spesifik anatomik faktörler olup, özellikle mikrognatti OSAS birlikteliği sıktır. Mikrognattide anatomik lokalizasyonu nedeniyle dil kökü, farenksi daraltır. Akromegali ile beraber diğer spesifik OSAS ilişkili faktörler özellikle çocukluk çağında daha sık görülür (50-52).

c- Burun Tıkanıklığı: Burun içi direnci OSAS hastalarında artar. Nefes alışverişinin ağızdan daha fazla olmasına sebep olan bu durum nazal pulmoner refleksini tetikleyerek periferik direnci artırır. Bunun sonucu olarak da alveolar hipoventilasyon oluşur (53, 54).

1.4.1.1.4.3. Nöromusküler Faktörler

Dilatör Üst Solunum Yolu Kasları: Açıklığı sağlayacak kemik yapıdan yoksun olması nedeniyle üst hava yolları, özellikle genioglossus başta olmak üzere birçok dilatör kas aktivitesine ihtiyaç duyar. Kasların fonksiyonlarını gerçekleştirmemesi ve anatomik problemleri üst hava yollarının tıkanmasına sebep olur ve yeterli açıklık sağlanamaz (53, 54).

1.4.1.1.4.4. Mekanik Faktörler

a- Yatış Pozisyonu: Supin pozisyonu yer çekiminin doğal sonucu olarak havayolu açıklığını azaltarak OSAS hastalarında semptomları şiddetlendirir.

b- Üst Hava Yolu Direnci: Uyku sırasında azalan dilatör kas aktivitesi ve özellikle burunda da konjesyon olması durumunda hava yolu direnci 2-3 kat fazlalaşır.

c- Komplians: Epiglota ulaşınca kadar olan üst hava yolu bölgesi kemikten yoksun olduğundan, kas tonusu, ödem, vasküler konjesyon, mukozal adhezyon varlığında daralabilmektedir (54).

1.4.1.1.4.5. Santral Faktörler

a- Periyodik Solunum: Bir korunma mekanizması olarak oksijen azalıp karbondioksit düzeyi kanda arttığında organizma hiperventilasyon yapar (55).

b- Arousal: Apneyi sonlandırmakla organizmaya katkı sunan başka bir mekanizmadır (55).

c- Hipokapni-Apne Eşiği: Uyku sırasında apneye neden olacak bazal PCO₂ değeri uyanıklık durumundakine göre 1-2 mmHg daha düşüktür. Bazal değerinin altındaki PCO₂ durumunda apne meydana gelir. Uykuda hipoksemiye yanıt olarak ve apne-hipopnenin sonlandırılması amaçlı hiperventilasyon gelişir. Bu durum düşük PCO₂'ye neden olarak takip eden uyku safhasında apne oluşumuna neden olur (31).

1.4.1.1.5. OSAS Tanısı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısında PSG altın standart tanı yöntemi olmakla beraber, diğer tanısal yöntemleri de göz önünde bulundurmak tanısal kolaylık sağlamak ve tedaviyi şekillendirmek açısından önemlidir. OSAS tanısal yöntemleri PSG, radyolojik tanı, klinik tanı, endoskopik tanı ve diğer yardımcı tanısal yöntemler olmak üzere 5 kategoride ele alınabilir.

1.4.1.1.5.1. Polisomnografik Tanı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısında altın standart yöntem PSG'dir (56). PSG; uyku esnasında kardiyorespiratuvar, nörofizyolojik, fiziksel ve fizyolojik parametrelerin eş zamanlı ve devamlı olarak genellikle de tüm gece boyunca kaydedilmesidir (57).

Uykuda solunum bozukluklarının değerlendirilebilmesi için PSG'nin elektroensefalogram (EEG), elektrookulogram (EOG), elektrokardiyogram (EKG), çene elektromiyogramı (EMG), oksijen saturasyonu, hava akımı ve solunumsal çaba sinyallerini içermesi gerekmektedir. Vücut pozisyonu ve bacak EMG'si de bu sinyallere ek olarak kullanılması önerilen parametrelerdir (58).

Polisomnografi yarı gece ve tüm gece kayıt alınacak şekilde yapılabilmektedir. Uyku ilişkili solunum bozukluğunun tanısında önerilen esas yöntem tüm gece kayıt yöntemidir. Yarı gece kayıt yöntemi ise gecenin ilk yarısında tanısal PSG'yi takiben pozitif havayolu basınç tedavisinin (PAP) aynı gecenin kalan kısmında uygulanmasıdır. Yarı gece uyku PSG'si yapılabilmesi için gecenin ilk yarısında ölçülen 2 saatlik kayıta apne-hipopne indeksi (AHI) ≥ 40 /saat ya da AHI 20-40/saat arasında olmasına ek olarak uzun apne süresi ve/veya ciddi oksijen desatürasyonu olmalıdır. CPAP titrasyonu en az 3 saat olmalı ve bu tedavinin PSG'de REM ve NREM evrelerindeki tüm pozisyonlarda solunumsal olayları düzelttiği gösterilmelidir (59).

A. Çeşitli Sinyallerin Kaydı

Uyku Evrelerinin Belirlenmesi ile İlgili Sinyallerin Kaydı

Elektroensefalogram (EEG): Başın belirlenmiş standart noktalarına elektrotlar yerleştirilmek suretiyle bu lokalizasyonlar arasındaki potansiyel farklar kayıt altına alınır. Altın uçlu elektrotlar tercih edilir ve iletimi arttırmak için elektrotların iç yüzeyine jel konulur. Elektrotlar kafa derisi alkol ile temizlendikten sonra yerleştirilir. Meydana gelen sinyallerin (dalgalardan) yüksekliği “amplitüd” olarak ifade edilir. Ölçü birimi mikrovolt’tur. “Frekans” ise meydana gelen bu dalgalardan tekrarlanma hızını ifade eder ve ölçü birimi hertz (Hz)’dir. Ortaya çıkan sinyaller düşük frekanslı olduğu için kayıt altına alınabilmeleri için “amplifikatör” olarak adlandırılan sinyal yükselticilere ihtiyaç duyulur. Ortaya çıkan dalgalardan bir takım filtrelerden yararlanılmak suretiyle daha seçilebilir hale getirilir. Yüksek ve düşük olmak üzere iki tip frekans filtresi mevcuttur. Yüksek frekans filtresi (High Frequency Filter = HFF) artırılması suretiyle hızlı dalgalardan daha kolay görüntülenirken; azaltılması da bu dalgalardan ayıklanmasını sağlar. Düşük frekans filtresi (Low Frequency Filter = LFF) düşük frekanslı dalgalardan filtrelenmesini sağlar. LFF’nin artırılması yavaş dalgalardan silinmesine sebep olurken, azaltılması ise bu dalgalardan görüntülenmesini sağlar (60-62).

Elektroensefalografi elektrotlarının yerleştirilmesi uluslararası federasyonun belirlediği “10-20 kayıt sistemi” kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu sistemde başın belirli nirengi noktaları (inion, vertex, nasion) arasında olan %10 veya %20’lik uzaklıklara elektrotlar yerleştirilir. Oksipital elektrotlar için “O”, santral olanlar için “C”, auriküler bölgede olanlar için ise “A” harfleri kullanılır. Başın bir tarafına kayıt elektrotu, karşı taraf auricula ya da mastoid lokalizasyona referans elektrot konulur. Çift rakamlı olanlar başın sağ, tek rakamlı olanlar ise başın sol tarafını ifade eder. Elektrotlar arasındaki mesafe arttıkça voltaj farklılığı da artar (60-62).

Elektrookulogram (EOG): EOG için en az iki kanal gerekmekte olup, sağ ve sol her iki göz dış kantusunun hafif laterale biri 1 santimetre (cm) yukarıda diğeri karşı tarafta 1 cm aşağıda olmak üzere yerleştirilir.

Elektromiyogram (EMG): Uykuda kas tonusunun EMG ile kayıt altına alınması önemlidir. EMG tonusu uyanıklık halinde oldukça aktif iken, REM

döneminde hemen hemen aktivite tamamen kaybolur. EMG kayıt elektrotları mental ve submental yerleştirilir (60-62).

Uykuda Solunumsal Olayların Kaydı

Solunumsal izlem genellikle hava akımı, solunum çabası ve arterial oksijen satürasyonu ölçümü olmak üzere 3 parametre üzerinden yapılır. Horlama sensörü de birçok uyku merkezinde solunum ilişkili seslerin değerlendirilmesi amaçlı kullanılmaktadır. Bazı seçilmiş hastalarda transkutanöz PCO₂ ayrıca izlem altında tutulabilir.

Ağız ve burun hava akımı genellikle termistör ya da termocouple aracılığı ile takip edilir. Termistör, solunumun iki fazı arasındaki oro-nazal ısı değişimine duyarlı çalışan bir rezistör aracıdır. Ilık hava ekspiryum esnasında oluşur ve sensörü ısıtmak suretiyle direnç artışına sebep olarak hava akımını sinyal haline dönüştürür. İnspiryumda ise hava soğuktur ve traseyi tersine çevirir. Hava akımı küçük bir kanül aracılığı ile nazal basınç farkını ölçmek suretiyle tespit edilebilmektedir ancak, ısıya duyarlı cihazlar apneyi daha iyi saptayabilmektedirler. Hipopne ise en iyi, pnömotakograf denilen ağız ve burun üzerine yerleştirilen maske aracılığı ile çalışan cihazla saptanabilmektedir. Pnömotakograf tolerasyonu iyi olmadığı için pratikte sık kullanılmaz. Hava akım kısıtlılığını göstermede daha kullanışlı nazal kanüller sık kullanılır (60).

Solunumsal çaba, özofagus alt ucuna yerleştirilen basınçölçer, piezo-electric transducer impedans monitörizasyonu veya respiratory inductance plethysmography (RIP) aracılığı ile değerlendirilebilmektedir. Özofagus basınçölçeri en hassas yöntem olmakla beraber teknik olarak uygulanması kolay değildir. Hastanın solunumsal çabasını izlemede pratikte göğüs ve karın kemerleri kullanılmaktadır. Bu kemerler üzerine yerleştirilen sensörler aracılığı ile hastanın torakal ve abdominal hareketleri kaydedilir (60-62).

Arteriyal oksijen satürasyonu izlemi uyku esnasında parmak ucuna veya kulağa konulan prob vasıtasıyla kolayca yapılabilir. Tolerasyonu ve uygulanması kolay bir işlemdir (60).

Uykuda Kardiyak Olayların Kaydı

EKG, uyku sırasında meydana gelen ritim bozuklukları ve kalp hızı değişikliklerinin tespitinde kullanılır. Tek bir kanal kayıt için yeterli olmaktadır (60).

Ek Kayıtlar

Vücut pozisyonu: Toraksa uygulanan kemer üzerine yerleştirilen sensör vasıtası ile hastanın uykudaki pozisyonu takip edilir. Pozisyonel OSAS'ın değerlendirilmesini sağlar.

Bacak hareketlerinin takibi: EMG elektrotları her iki bacakta anterior tibial kasın üst bölümüne 2-4 cm aralıkla iki adet olmak üzere yerleştirilerek bacak hareketleri izlenir. Uykuda standart ölçüm parametresi olmayan bacak EMG'si rutinde sık kullanılır (60-62).

B. Uyku Evrelerinin Skorlanması

Günümüzde uyku evrelerinin skorlanmasında, Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından 2018 yılında uyku ve ilişkili olayların skorlanması amaçlı oluşturulan kriterler referans alınmaktadır. 5 başlık altında ele alınan evreler 4 uyku evresi ve uyanıklıktan (W) oluşmaktadır. Uyku evreleri NonREM evre 1 (N1), NonREM evre 2 (N2), NonREM evre 3 (N3), REM (R) olmak üzere 4 evre olarak ele alınır. Uykunun %2-5'ini N1, %45-55'ini N2, %20-25'ini N3, %20-25'ini de REM evresi oluşturmaktadır (58).

Skorlama yapılırken kayıt sayfalarına bölünür ve oluşan sayfaların her biri de epok denilen 30 saniyelik epizodik birimler halinde değerlendirilir (63).

American Academy of Sleep Medicine uyku evrelerini değerlendirirken bazı genel kurallar ortaya koymaktadır:

a) Skorlama uykunun başlangıcından itibaren epok olarak adlandırılan 30 saniyelik dilimler halinde değerlendirilmelidir.

b) Epokların herbiri de ayrı ayrı evrelendirilmelidir.

c) Epokların herhangi birinde iki veya daha fazla evre varsa skorlama %50'den fazla olmak üzere epokun çoğunluğunu oluşturan evreye göre yapılmalıdır (58).

Uyanıklık (W):

a) Göz Kırpması: Gözler kapalı veya açık iken 0,5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketlerinin olmasıdır.

b) Alfa Ritmi: Oksipital bölgeden yayılan frekansı 8-13 Hz arasında değişen dalgalardır. Uyanıklığın gözler kapalı formunda hâkim dalga patterni budur.

c) Okuma Göz Hareketleri: Önce hızlı sonra yavaş fazlı olan birbirinin tersi yönündeki göz hareketleridir.

d) Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements=REM): Sert, keskin çıkışlı, düzensiz, genellikle başlangıcı 500 msn'den daha az süren, ani göz hareketleridir. Esasında REM'in göstergesidir ancak, gözlerin açık pozisyonda olduğu, kişinin çevresini incelediği uyanıklık halinde de izlenebilir.

e) Yavaş göz hareketleri (Slow Eye Movements=SEM): Düzenli, karşılıklı, en az 500 msn'lik deflesyonla başlayan ani göz hareketleridir. Gözler kapalı uyanıklık ve uykunun N1 evresinde görülebilir.

Aşağıdaki şartlardan bir veya ikisinin beraber olması durumunda skorlama uyanıklık (W) olarak yapılır:

1) Oksipital bölgeden alınan kayıttaki %50'den fazla alfa ritmi olması

2) Diğer uyanıklık göstergelerinden birinin varlığı

a) Göz kırpması

b) Hızlı veya normal kas tonüsü ile beraber hızlı göz hareketlerinin olması

(58, 62, 64):

Okuma göz hareketleri **NonREM Evre 1 (N1)** (58, 62, 64):

1) Aşağıdaki Belirteçlerin Varlığında:

Yavaş Göz Hareketleri (Slow Eye Movements=SEM): Düzenli, karşılıklı, en az 500 msn'lik deflesyonla başlayan ani göz hareketleridir. Gözler kapalı uyanıklık ve uykunun N1 evresinde görülebilir.

Düşük Amplitüdlü Karışık Frekanslı EEG Aktivitesi: 4-7 Hz arasında değişen karışık frekanslı aktivite olmasıdır.

Verteks Keskin Dalgaları (V Dalgaları): Keskin kontürlü, 0,5 sn'den kısa süren, santral bölgeden en iyi kaydedilen ve arka plandaki aktiviteden rahatlıkla ayırtedilebilen dalgalardır. Daha sık N1 uykuya geçiş sırasında görülmekle beraber, N2 evresinde de görülebilir.

Uyku Başlangıcı (Sleep Onset): Uyanıklık dışında başka bir evreye geçişin olduğu ilk epoktur ve genellikle N1'dir.

2) Alfa ritmi olan birinde, alfa ritminin yerine epogun %50'sinden daha fazlasında düşük frekanslı, karışık frekanslı aktivite saptanıyorsa bu epok N1 olarak skorlanır.

3) Kişide alfa ritmi yoksa yavaş göz hareketleri, verteks keskin dalgaları veya bazal frekansın uyanıklık evresinden 1 Hz'den daha fazla olmak üzere yavaşlaması durumlarından birinin başlaması halinde skorlama N1 olarak yapılır.

4) Uyku evresinin skorlamasının N1 olarak yapılabilmesi için, epoğun ekserisinin N1 olarak skorlanması kriterinin sağlanması ile beraber karışık frekanslı, düşük amplitüdlü EEG aktivitesinin de gözlenmesi gerekir.

5) Arousal vasıtasıyla N2 uyku evresi bölünürse, bölünmüş olarak kayda geçen kısım N1 olarak skorlanır.

6) Arousal R uyku evresini böler ve akabinde de amplitüdü düşük, karışık frekanslı EEG (posterior dominant ritim olmamalı) ve eşlik eden SEM kaydedilmişse kayıt N1 olarak skorlanır.

NonREM Evre 2 (N2)

1) Aşağıdaki Belirteçlerin Varlığında:

K Kompleksi: Keskin negatif dalgayı takip eden pozitif komponent oluşumudur. En yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. 0,5 saniyeden daha uzun sürer. K kompleksinden sonra en fazla 1 saniye içinde meydana gelen arousal, K kompleksine eşlik eden arousal olarak kabul edilir.

Uyku İğciği (Sleep Spindle): 12-14 Hz'lik, 0,5 saniye veya daha uzun süreli peş peşe küçük dalgalar. En yüksek amplitüdü santral derivasyonlarda saptanır (58, 62, 64).

2) Skorlamanın N2 olarak başlayabilmesi için mevcut epoğun ilk yarısında veya önceki epoğun ikinci yarısında şu ikisinden en az biri olmalıdır:

a) Bir veya daha fazla uyku iğciği olması

b) Bir veya daha fazla K kompleksi olmakla beraber eşlik eden arousal olmaması

3) N2 skorlanması için gerekli kriterlerin epoğun önemli bir kısmında mevcut olması

4) Karışık frekanslı, düşük amplitüdlü EEG aktivitesinin saptandığı, uyku iğciği veya K kompleksinin izlenmediği önceki epokta aşağıdakilerden birinin var olması ve arousal da olmaması durumunda N2 olarak skorlama yapılır:

a) Uyku iğciği

b) Arousalın eşlik etmediği K kompleksi

5) Epoğun N3 olarak skorlanması ancak devam eden kısımda N3 kriterleri karşılanmıyorsa skora N2 olarak yapılır (Şu şartla ki arousal izlenmemesi ve epoğun W ya da R kriterlerini sağlamaması)

6) Aşağıdakilerden birinin olması durumunda N2 sonlanmış kabul edilir (58, 62, 64):

a) N3 evresine geçiş

b) R evresine geçiş

c) W evresine geçiş

d) Uyku iğciği veya K kompleksinin olmadığı, amplitüdü düşük, karışık frekanslı EEG, yavaş göz hareketlerinin takip ettiği büyük vücut hareketi

NonREM Evre 3 (N3) :

Yavaş Dalga Aktivitesi: Lokalizasyon olarak frontal bölgede saptanan ölçümlerde *amplitüdü* 75 mikronV ve üzeri, frekansı 0,5-2 Hz arasındaki dalgalardır.

1) Yavaş dalga aktivitesinin olması,

2) Epoğun %20 ya da fazlasında yavaş dalga aktivitesi tespit edilirse yaş faktöründen bağımsız skora N3 olarak yapılır.

N3 evresinde uyku iğcikleri izlenebilir. Tipik olarak göz hareketleri gözlenmez. Çene EMG amplitüdü değişken olmakla beraber genellikle belirgin bir şekilde düşüktür. Metabolik ensefalopati veya epileptik zeminde meydana gelen patolojik dalgalarda yavaş dalga aktivitesi şartlarını sağlasa bile skora N3 olarak yapılmaz (58, 62, 64).

REM (R):

1) **Aşağıda Belirtilen Şartların Olması Durumunda:**

Hızlı Göz Hareketleri (Rapid Eye Movements=REMs): Delfleksiyon ile başlayan 500 ms'den daha kısa süreli, düzensiz, karşılıklı, keskin çıkışlı göz hareketleri demektir.

Düşük Çene EMG Tonüsü: Genellikle EMG aktivitesi bu evrede ölçülen en düşük değerler olarak saptanır.

Geçici Kas Aktivitesi: Düşük EMG tonüsü üzerine süperpoze olan, kısa, genellikle 0,25 sn'den daha kısa süren düzensiz EMG aktivite çıkışlarının olmasıdır.

Testere Dişi Dalgalar: 2-6 Hz arasında, keskin kenarlı veya üçgenimsi şekilde olan inişli-çıkışlı ve en yüksek amplitüd ölçümü santral bölgeden kaydedilen

dalgalarıdır. Genellikle REM göz hareketlerine eşlik eden bu dalgalar her zaman saptanmayabilir.

2) Epoğun R olarak skorlanabilmesi için aşağıdaki tüm şartlar sağlanmalıdır:

a) Uyku iğciği veya K kompleksinin eşlik etmediği düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG olması

b) REMs ile devam eden epoğun ekseri kısmında düşük EMG amplitüdünün saptanması

c) Epoğun herhangi bir kısmında REMs varlığının kaydedilmesi

3) Epoğun çoğunluğu R evresi kriterlerini sağlıyorsa skollama R olarak devam eder.

4) Yapılan kayıttta epokta hızlı göz hareketleri (REMs) gözlenmezse önceki ve devam eden epoğun R olarak skorlanabilmesi için aşağıdaki tüm kriterlerin karşılanması gerekir:

a) Çene EMG tonüsünün düşük ölçülmesi

b) Araya arousal girmemeli

c) EEG’de uyku iğciği veya K kompleksinin eşlik etmediği düşük amplitüdlü, karışık frekanslı dalgaların olması

d) Arousal veya W’nin mevcut yavaş göz hareketlerini takip etmemesi

5) Yapılan uyku kaydında hızlı göz hareketleri saptanmamışsa akabinde gelen epok veya epokların R olarak skorlanması için aşağıdaki şartların tümünün mevcut olması lazımdır:

a) EEG’de karışık frekanslı düşük amplitüdlü dalgaların uyku iğciği veya K kompleksi içermeyen devam ediyor olması

b) Çene EMG tonüsünün düşük olması

c) Araya arousal girmemesi

6) R evresinin sonlandırılması için aşağıda belirtilen şartlardan bir veya daha fazlasının olması gerekli ve yeterlidir:

a) N3 veya uyanıklık evresine geçiş

b) EMG tonüsünün N1 kriterlerini karşılayacak kadar artması

c) Arousal meydana gelmesi ve bunu izleyen karışık frekanslı, düşük amplitüdlü EEG ile yavaş göz hareketlerinin olması (Yavaş göz hareketlerinin

olmaması ve EMG tonüsünün düşük olması durumunda R olarak skorlamaya devam edilir.)

d) EMG tonüsü düşük olsa bile epoğun ilk yarısında hızlı göz hareketleri yok ve K kompleksi ya da uyku içiciği mevcut olması halinde skorlama N2 olarak yapılır R sonlandırılır.

e) Büyük vücut hareketi saptanır akabinde de K kompleksi ve uyku içiciği içermeyen, düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG izleniyorsa, yavaş göz hareketleri de mevcutsa skorlama N2 olarak yapılır (58, 62, 64).

C. Büyük Vücut Hareketleri ve Arousal

Büyük Vücut Hareketi: Uyku evresinin anlaşılmasına izin vermeyen, EEG'yi epoğun yarısından daha fazlasında karmaşık hale getiren hareket veya kas artefaktının olmasıdır.

Aşağıdaki şartların sağlanması halinde epok skorlaması büyük vücut hareketi olarak yapılır:

1) Büyük vücut hareketinin olması,

2) 15 sn'den daha az kısmında bile alfa ritminin olması durumunda epok W olarak skorlanır.

3) Büyük vücut hareketi öncesi veya sonrasındaki epokta uyanıklık kriterleri mevcutsa belirgin alfa ritmi olmazsa dahi skorlama W olarak yapılır.

4) Tüm diğer şartlarda epok devam eden epok ile aynı skorlamaya tabi tutulur. (58, 62, 64):

Arousal:

Uyku esnasında uyanıklık durumuna veya daha yüzeysel bir uyku evresine ani geçiş olmasıdır.

Uykunun herhangi bir evresinde arousal skorlaması yapabilmek için, EEG frekansında değişiklik olması ve öncesinden 10 sn'den daha kısa olmamak üzere stabil uyku hali olmalıdır. EEG frekansında değişiklik diyebilmek için de alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişlerin olması gerekmektedir. R evresinde arousal skorlayabilmek için çene EMG'sinde 1 sn veya daha uzun süreli yükselme gözlemlemek lazımdır (58, 62, 64).

1.4.1.1.5.2. Radyolojik Tanı

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu olan hastalarda rutin primer tetkik olmamakla beraber, seçilmiş hastalarda üst solunum yollarının görüntülenmesi amaçlı yapılan radyolojik tetkikler OSAS etiyojisinin, patofizyolojisinin anlaşılmasında yararlı olabilmektedir (65).

Üst solunum yolları açıklığının ölçülmesi için, nazofarenks ve orofarenks bölgesindeki anatomik oluşumların kesitsel incelenmesi amaçlı bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılabilmektedir. BT kullanılmak suretiyle yapılan volumetrik çalışmalarda OSAS'lı hastalarda dil hacminin arttığı, bunun aksine üst havayolları hacminin ise azalmış olduğu tesbit edilmiştir (66). Yine yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastalarda desatürasyonun şiddetinin, uyku apnelerinin sayısı ve süresinin orofarenksin en dar yerinin kesitsel alan miktarı ile doğru orantılı olduğu izlenmiştir (67).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısında günümüzde en sık kullanılan tanı yöntemi sefalometridir. Nedeni ise standart iskelet sistemi ölçümlerine imkan tanımasıdır. Sefalometrik ölçümler, kemik veya yumuşak dokular üzerinde belirlenen çeşitli referans noktalar arasında mesafe, açı ve alan ölçümleri yapılmak suretiyle yapılır (65).

1.4.1.1.5.3. Klinik Tanı

a) Öykü: En sık gözlenen OSAS semptomları tanıklı apne, horlama, gündüz aşırı uyku hali olmasıdır. Bununla beraber aşağıda belirttiğimiz diğer semptomlar da gözlenebilmektedir (68).

1) Nöropsikiyatrik Semptomlar: Yetersiz ve bölünmüş uyku, baş ağrısı, insomnia, karar verme yetisinde azalma, depresyon, anksiyete, psikoz

2) Kardiyopulmoner Semptomlar: Atipik göğüs ağrısı, nokturnal aritmiler, uykuda boğulma hissi

3) Diğer semptomlar: Ağız kuruluğu, gece terleme, nokturnal öksürük, noktüri, enürezis, libido azalması, gastroözofagiyal reflü

Horlama: Üst solunum yollarında inspiyumun uyku esnasında kısmen engellenmesi sonucu orofarenkste oluşan titreşim ve gürültü ilişkili sestir. Uykuda solunum bozuklukları açısından en önemli referans semptomlardan biridir. Yaygın bir semptomdur. Genel popülasyonda erişkinlerde %20 ve üzeri, 40 yaş üzerindeki

erkeklerde ise yaklaşık %60 oranında saptandığı belirtilmiştir (54). Habituel horlama olarak adlandırılan haftada 5 gecenin üzerinde horlaması olan hastalar önemsenmelidir. Habitüel horlaması olmayanlarda OSAS %4 oranında gözlenirken, habitüel horlayanlarda %32 oranında OSAS gözlenmiştir. Horlamanın halk arasında sıradan bir durum olarak değerlendirilmesi nedeniyle bu şikayetler pek önemsenmemekte ve genellikle de hastaların eşleri veya yakınları tarafından fark edilip, tetkik amaçlı hastaneye başvurulmaktadır. Bu durum çoğunlukla geç teşhise neden olmaktadır (54, 69, 70).

Tanıklı Apne: Genellikle hastaların eşleri ve yakınları tarafından gözlenip tespit edilir. Yüksek frekanslı ve uzun süre devam eden hastalarda boğulma hissi ile uyanma olabilmektedir. Benzer semptomlara sebep olan noktürnal astım, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı varlığında OSAS ayırıcı tanıda her zaman düşünölmelidir (71, 72).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Uyku düzeni tekrarlayan apne, hipopne ve arousal nedeniyle bozulur. Derin ve dinlendiren uyku geçişleri ve süresi azalır. Yine bu süreçte gelişen hipoksi ve artan sempatik aktivasyon bir sonraki gün aşırı uyku ihtiyacına sebep olur (53, 69). Gün içinde artmış uyku ihtiyacının mevcut olması kişinin fiziksel aktivitelerine olumsuz etki eder. Refleksler zayıflar, öğrenme yetisi küntleşir, dikkat eksikliği meydana gelir (72-74). GAUH %5 oranında görülür ve iş kaybı, trafik kazası gibi istenmeyen sonuçlar doğurabilir (75). GAUH, OSAS'ın semptom ve komplikasyonlarının şiddetli olması ile yakından ilişkilidir. GAUH ön planda olan OSAS hastalarının günlük yaşamında sosyal, mesleki, ekonomik kayıplar daha fazladır (76). GAUH Epworth Uykuluk Ölçeği adı verilen subjektif bir test ile rahatlıkla anlaşılabilmektedir (76, 77). Bu test sekiz parametre içermektedir. Her parametrede uykuluk hali sorulur ve her biri için 1'den 3'e kadar skörlama yapılır. 10 ve üstü skörlama olması GAUH varlığını gösterir (78). Epworth Uykuluk Ölçeği parametreleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Epworth Uykuluk Ölçeği

	SORU	Hiç	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
1	Oturur durumda gazete ve kitap okurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
2	Televizyon seyrederken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
3	Pasif olarak toplum içinde otururken, sinemada ya da tiyatrodaki uyuklar mısınız?	0	1	2	3
4	Ara vermeden en az 1 saatlik araba yolculuğunda uyuklar mısınız?	0	1	2	3
5	Öğleden sonra uzanınca uyuklar mısınız?	0	1	2	3
6	Birisi ile oturup konuşurken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
7	Alkol almamış, öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
8	Trafik birkaç dakika durduğunda, kırmızı ışıkta, arabada beklerken uyuklar mısınız?	0	1	2	3
TOPLAM					
Toplam skor ≥ 10 ise GAUH					

b) Fizik Muayene: Solunum pasajında direnci arttıran obezite veya obstrüksiyon yapan diğer nedenlerin olması, OSAS gelişimi açısından önemlidir. Solunum pasajında hava akımını engelleyen lezyonların tespit edilmesi gerek tanısal açıdan gerekse de PAP tedavisi planlanan hastalarda tedavi uyumunun değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Burun septumdan koanaya ve konkalara kadar detaylı değerlendirilmeli, hava akımının devamlılığı için en az burun kadar önem arz eden oral kavite de dudaktan başlayıp sert damak sınırına kadar detaylı incelenmelidir. Dilin boyutu ağız içindeki konumu ile beraber mandibula ve maksilla da pozisyonel, yapısal ve hacimsel olarak ele alınmalıdır. OSAS'ta en önemli tıkanıklık alanını teşkil ettiği için farenks önemle incelenmelidir. Yine larinks, bünyesinde bulundurduğu anatomik oluşumlar ile ilişkili patolojiler olan vokal kord paralizisi, nodüller ve laringomalazinin olup olmadığı OSAS'ı taklit eden semptom ve bulguları nedeniyle dikkatle incelenmelidir (68).

1.4.1.1.5.4. Endoskopik Tanı

Koanadan larenkse kadar olan bölgenin endoskopik olarak incelenmesi, özellikle OSAS açısından en önemli lokalizasyon olan farinksin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesi için önemlidir. Endoskopik değerlendirme uyanıklık halinde veya stimüle edilmiş uyku halinde gerçekleştirilebilmektedir (79).

Endoskopik değerlendirmede obstrüksiyona sebep olan herhangi bir durum izlenmezse uyku esnasında gerçekleşen hava yolu kollapsını gözlemek amaçlı manevralar yaptırılır. Müller manevrası denilen bu işlemdede ağız ve burun kapalı pozisyonda hastalara zorlu inspiryum yaptırılmak istenir. Ancak bu manevraların uyku sırasındaki kollaps ve obstrüksiyonu gösterme açısından pek değerli olmadığı ve kullanımının pek fayda temin etmediğini ifade eden görüşler de mevcuttur (80).

1.4.1.1.5.5. Yardımcı Tanı Yöntemleri

Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda tanıya yardımcı olması, komplikasyonların tespit edilmesi ve ayırıcı tanıda yararlı olmaları nedeniyle yardımcı tanısal yöntemler kullanılabilir (81). Yardımcı tanısal yöntemler arasında; kan tetkikleri, idrar tetkikleri, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları, arteriyel kan basıncı ölçümü, EKG ve EKO sayılabilir.

1.4.1.1.6. OSAS'ın Sonuçları

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, öncelikle kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar olmak üzere diğer tüm sistemleri de etkileyebilen bir hastalıktır. Mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu hastalığın meydana getirdiği komplikasyonlar ve sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. OSAS'ın sistemler üzerinde etkisi aşağıda ana başlıklar altında sıralanmıştır (82).

1) Kardiyovasküler Sonuçları: Sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, sol kalp yetmezliği, kardiyak aritmiler, pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetmezliği

2) Pulmoner Sonuçları: Overlap sendromu, bronşiyal hiperreaktivite

3) Nörolojik Sonuçları: Serebrovasküler hastalık, gündüz aşırı uyku hali, noktürnal epilepsi, sabah baş ağrısı

4) Psikiyatrik Sonuçları: Anksiyete, depresyon, bilişsel bozukluk

5) Endokrin Sonuçları: Diyabetes mellitus, libido azalması, empotans

6) Nefrolojik Sonuçları: Noktüri, noktürnal enürezis, proteinüri

7) Gastrointestinal Sonuçları: Karaciğer yağlanması, gastroözofagial reflü

8) Hematolojik Sonuçları: Sekonder polistemi

9) Sosyoekonomik Sonuçları: Trafik ve iş kazaları, ekonomik kayıplar, iş kaybı, evlilik sorunları, yaşam kalitesinde azalma

10) Mortalite

11) Diğer Sonuçları: Glokom, işitme kaybı

En sık gözlenen ve en önemli olan OSAS sonuçları aşağıda ele alınacaktır.

1.4.1.1.6.1. Kardiyovasküler Sonuçlar

a) Sistemik Hipertansiyon: Sağlıklı bireyde uyku esnasında kan basıncı %10 azalır. OSAS hastalarında bu durum ortadan kalkar hatta bazen kan basıncında artış gözlenir. OSAS ve sistemik hipertansiyon arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle sebebi bilinmeyen veya dirençli hipertansiyon durumunda OSAS mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Yapılan çalışmalarda dirençli hipertansiyon hastalarında OSAS sıklığı %80 gibi çok yüksek oranlarda çıkmıştır (83). OSAS hastalarında hipertansiyon %50 oranında, hipertansiyon hastalarında ise OSAS %25 oranında gözlenir (84). Her iki hastalığın gelişimine sebep olan birçok risk faktörü olmakla beraber OSAS, hipertansiyon gelişimini 3 kat arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (85).

Yapılan çalışmalarda OSAS için uygulanan PAP tedavisinin hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarını azaltarak hipertansiyona olumlu etki ettiği gözlenmiştir (86).

b) Koroner Arter Hastalığı (KAH): OSAS hastalarında koroner arter hastalığı gelişimine neden olduğu bilinen birçok risk faktörüne rastlanabilmektedir. Obezite, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, DM bunlardan bazılarıdır. Ortak risk faktörleri nedeni ile OSAS hastalarında sık KAH izlenmesinin dışında OSAS'ın KAH için risk faktörü olduğu kanıtlanmış bir durumdur (87). OSAS ile KAH ilişkisini en güçlü şekilde ortaya koyan araştırma olan Uyku - Kalp Sağlığı çalışmasında (Sleep Heart Health Study) AHI>30, 40-70 yaş arası hastalarda %68 gibi çok yüksek oranda KAH saptanması dikkat çekicidir (88). İki hastalık arasındaki bu güçlü ilişki nedeniyle özellikle ağır OSAS tespit edilen hastalarda ciddi KAH taraması ve tetkikleri yapılmalıdır. Sadece OSAS'ın bir semptomu olan horlama referans alınarak yapılan bir çalışmada horlayan hastalarda horlamayanlara göre miyokard infarktüsü riskinin 3 kat artmış olduğu saptanmıştır (89). OSAS tedavisinin KAH gelişimi üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma olmakla beraber, geriye dönük 5 yıl incelenerek yapılan bir

çalışmada efektif OSAS tedavisi olan olgularda KAH'a sekonder ölümlerde anlamlı düşüş olduğu izlenmiştir (90).

c) Kalp Yetmezliği ve Pulmoner Hipertansiyon (PHT): OSAS hastalarında meydana gelen sık apneler negatif intratorasik basınç gelişimine neden olur. Artan intratorasik basınç da göğüs kafesinde bulunan vasküler yataktaki neredeyse tüm kanın bir emme mekanizması olan Müller manevrası ile sağ kalpte birikmesine sebep olur. Yine OSAS'taki başka bir önemli parametre olan hipoksi de pulmoner vazokonstriksiyon gelişmesine neden olarak ve kardiyak hemodinamikleri ağırlaştırarak kalp kasılma gücünü olumsuz etkilemektedir. Bu olaylar zinciri pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliğine neden olur. Apnelerin her tekrar etmesiyle ani pulmoner basınç artışları devam eder. Pulmoner hipertansiyon saptanan OSAS hastalarında hipoksi ile vazoreaktivite testi pozitif izlenmiştir (91). Yapılan farklı çalışmalarda OSAS PHT birlikteliği %17 ile %52 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (92).

Volüm artışı nedeniyle zaten aşırı gerilen miyokard kası OSAS'ta meydana gelen hipoksi nedeniyle yeterli beslenemez. Hiperkapni ve asidoz vazokonstriksiyonu derinleştirerek doku iskemisini artırır. Kronik dönemde ise miyokard dokusunda remodelling ile kardiyak yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu fonksiyonel ve yapısal değişiklikler sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğine neden olur. Yine OSAS'ta gece belli aralıklarla sempatik sistemin aktive olması, kalp kasının azalan kasılma gücü renal venlerde basınç artışına ve glomerüler içi basıncın artmasına neden olur. Bu durum böbrekte renin-anjiyotensin sistemini aktifleştirir. Bu mekanizmayla sempatik sistemin artan aktivasyonu kısır bir döngüye sebep olarak OSAS'ın olumsuz kardiyak etkilerini derinleştirir (93).

Yapılan farklı çalışmalarda OSAS tedavisinde kullanılan CPAP'ın kardiyak fonksiyonlar üzerinde belirgin olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir. İki ayrı randomize kontrollü çalışmada CPAP tedavisinin ejeksiyon fraksiyonunda artış ve sistemik kan basıncında belirgin azalma sağladığı saptanmıştır (94, 95).

d) Kardiyak Aritmiler: OSAS ve diğer uyku ilişkili solunumsal bozukluklarda kardiyak aritmiler sık gözlenir. OSAS hastalarında yapılan çalışmalarda gece daha fazla olmak üzere %35 ile %50 oranlarında kardiyak aritmi saptanmıştır. Sinüs taşikardisi, geçici ventriküler taşikardiler ve A-V bloklar en sık rastlanan aritmi

tipleridir. Kardiyak aritmilerin oluşmasında, OSAS'ta meydana gelen sempatik sistem aktivasyonu ve nokturnal hipoksi en önemli nedenler olarak değerlendirilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda diğer kardiyak komplikasyonlar gibi CPAP tedavisi ile kardiyak aritmilerin de önemli oranda kontrol altına alındığı gösterilmiştir (96).

e) Ani Kardiyak Ölüm: OSAS hastalarında ani gelişen ölüm normal popülasyona göre daha yüksek izlenmiştir. Apne sonrası gelişen bradikardiyi kompanse edecek postapnenik hiperventilasyon olmaması asistoliye neden olur. Asistolinin uzun sürmesi kaçınılmaz ani ölümle sonuçlanır. OSAS hastalarında apne esnasında kalbe artmış venöz dönüş, gelişen sistemik inflamasyonun endotel hasarına neden olması miyokard gerilmesine neden olur. Yine hipoksi ve asidozun da tabloya eklenmesi koroner arter dolumunun yetersizliğine, kanlanmanın bozulmasına ve iskemiye neden olarak ani kardiyak ölümlere zemin hazırlar. Genel popülasyonda ani ölümler daha çok sabah ve sabahın ilerleyen saatlerinde izlenirken, OSAS'lı hastalarda ani ölümler daha çok gece yarısı ile sabah 06:00 arasında gerçekleşmektedir (97).

1.4.1.1.6.2. Pulmoner Sonuçlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda, daha sık KOAH olmak üzere astım, interstisyel akciğer hastalıkları ve kistik fibrozis gibi diğer akciğer hastalıkları ile beraber bulunması “Overlap Sendromu” olarak isimlendirilir. Ayrıca son zamanlarda “Obstructive Lung Disease” ve “Obstructive Sleep Apnea” kelimelerinin baş harflerinin birleştirilmesi ile “OLDOSA Sendromu” tanımlanmıştır. Overlap Sendromu'ndan ayrı olarak OLDOSA Sendromu'nun tanımlanmasının nedeni, KOAH hastalarında sigara içiminin ve üst hava yollarında oluşan darlığın, astım hastalarında da nazofarengeal bölgede özellikle alerjik rinit ve gastroözofagial reflüye sekonder gelişen inflamasyonun oluşturduğu faringeal darlığın OSAS gelişimine neden olduğuna inanılmasıdır. Her ne kadar astım ve KOAH hastalarında da apneye sekonder olmayan nokturnal oksijen desatürasyonu olabilmekle beraber, OSAS birlikteliğinde bu tablo çok daha ağır olur ve daha ciddi kardiyopulmoner fonksiyonel bozukluklara sebep olur. Bu nedenlerle OLDOSA Sendromu OSAS'ın ağır sonuçları arasında değerlendirilmektedir (98).

1.4.1.1.6.3. Nörolojik Sonuçlar

a) Serebrovasküler Hastalıklar (SVH): Santral sinir sistemi vücudumuzda hipoksiye en duyarlı sistemlerin başında gelir. OSAS'ta hipoksiye neden olan kardiyovasküler komplikasyonlar genelde ağır nörolojik tablonun da sorumlusudur. Beyin hücrelerine azalmış oksijen girişi, perfüzyonun bozulması ve glukozun istenen düzeyde taşınamaması hücre fonksiyonlarında hızlı bozulmalara sebep olur. Yine artmış kan basıncı, kardiyak aritmilerin gelişmesi, iskemik veya hemorajik serebrovasküler hastalıkların ortaya çıkmasını kaçınılmaz hale getirir. OSAS'ta normal popülasyona göre SVH gelişme riski 2 kat fazladır. Klinik bulguların gözlenmediği OSAS hastalarında bile radyolojik tetkiklerde beyinde gri cevherde iskemik bulguların geliştiği tespit edilmiştir (99).

b) Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Uyku merkezlerine yapılan başvurularda GAUH ve yorgunluk en sık saptanan şikayetlerden ikisidir. Belirgin GAUH olanlarda artmış mortalite ve morbiditenin saptanması, GAUH'nin OSAS'ın ağır sonuçları arasında değerlendirilmesine neden olmuştur. OSAS'ta meydana gelen apne, hipopne ve bunların akabinde gelişen arousallar dinlendirici uyku olan REM uykusunda azalmaya, hatta zaman zaman yokluğuna sebep olur. Azalmış derin ve dinlendirici uyku ve sık uyanma GAUH'ye neden olur. OSAS'ta inflamasyonun artması, hipoksinin derinleşmesi dolaşımda tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 β (IL-1 β) gibi sitokinlerin konsantrasyonlarını artırır. Bu sitokinlerin dışarıdan insan vücuduna verilmesi sonucu uyku hâlinin gözlemlendiği, yorgunluk belirtilerinin arttığı gösterilmiştir (100).

c) Baş Ağrısı: OSAS hastalarının yaklaşık yarısında baş ağrısı şikayeti mevcuttur. Baş ağrısının en önemli nedeni OSAS hastalarında nokturnal hipoksemdir. Hiperkapniye yanıt olarak gelişen serebral vazodilatasyon da baş ağrısının olası sebepleri arasında gösterilmiştir. OSAS hastalarında sabahları olan baş ağrısı, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen durumların başında yer alır (68).

1.4.1.1.6.4. Psikiyatrik Sonuçlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda var olan psikiyatrik hastalıklar daha belirgin hale gelir. Yaşam kalitesi olumsuz etkilenir. Bu durumun başlıca nedenleri olarak, OSAS hastalarında sık uyku bölünmesi, nokturnal hipoksemi,

yüzeyel uykunun artıp derin ve dinlendirici uyku evrelerinin azalması, çabuk yorulma, cinsel küntleşme, sabahları artan baş ağrısı sayılabilir. Depresyon riski OSAS hastalarında anlamlı artmış olup, depresyon teşhisi konulan hastalarda OSAS da sorgulanmalıdır (101).

1.4.1.1.6.5. Endokrinolojik Sonuçlar

a) Metabolik Sendrom (MS): Obezite zemininde ortaya çıkan MS önemli bir halk sağlığı problemidir. Diyabetes Mellitus ve Obezite MS'nin ana komponentleridir (102). Obezite temelinde gelişen MS'nin OSAS'a zemin hazırlaması, OSAS'ın da metabolik bir hastalık olabileceği veya MS'nin bir komponenti olabileceğini düşündürmektedir (103). MS hastalarında visseral yağ dokusu metabolik olarak aktiftir ve bu dokudan salınan proinflamatuvar sitokinlerle insülin direnci sonucu hiperinsülinizm gelişir. Büyüme hormonuna benzer bir etki oluşarak üst solunum yollarında darlık meydana gelir. Bu nedenle MS, OSAS için bir risk faktörü haline gelir (104). Vücut ağırlığında %10'luk azalma MS hastalarında anlamlı düzelme sağladığı gibi, vücut ağırlığında %10 artış OSAS gelişme riskini 6 kat artırır. Bu durum iki hastalığın ne kadar ilişkili ve iç içe geçtiğini gösterir (105).

Yapılan bir çalışmada total kolesterol düzeyi ve OSAS arasında ilişki saptanmazken, azalan HDL kolesterol düzeyinin OSAS şiddetinin artması ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Yine aynı çalışma dislipideminin göstergesi ve MS komponentlerinden de biri olan plazma trigliserid düzeyinde artış olmasının, OSAS şiddetinde artışa neden olduğunu göstermiştir. Ancak bu çalışmada alkol, sigara, BKİ göz önünde bulundurularak regresyon analizi yapıldığında trigliserid düzeyi istatistiksel anlamını kaybetmiş, diğer faktörlerden bağımsız olarak HDL kolesterol OSAS ilişkisi doğru orantılı olarak saptanmıştır (105).

b) İnsülin Direnci / Diyabetes Mellitus (DM): OSAS hastalarında gözlenen uyku bölünmeleri, inflamasyon artışı, hipoksi, sempatik aktivasyon, hipotalamo-pitüiter-adrenal aks fonksiyonlarında bozulma olması endokrin sistemi ciddi anlamda etkiler. DM'nin bir önceki basamağı olduğu bilinen insülin direnci aynı zamanda visseral obezite ile de direkt ilişkilidir. Abdomen bölgesinde oluşan visseral yağ dokusu metabolik olarak aktif olduğu gibi hacimsel olarak da büyük yer kaplar. Bu bölge adrenerjik reseptör açısından da zengin bir bölgedir ve OSAS'ta adrenerjik uyarı

artışı ile bu bölgede insülin bağımlı antilipolizde azalma, katekolamin bağımlı lipolizde artış saptanır. Yine dolaşımda serbest yağ asidi oranı artar. Yapılan bir çalışma OSAS'ın DM ile olumsuz sonuçlar doğuran başka bir ilişkisini göstermiştir. Bu çalışmada OSAS'ta gece olan desatürasyonların bağımsız bir risk faktörü olarak insülin direncinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (106).

1.4.1.1.6.6. Nefrolojik Sonuçlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda daralmış veya tamamen kapanmış havayollarına karşı refleksif bir mekanizma olan Müller manevralarının tekrar etmesi volüm yüküne sebebiyet verir. Bunun sonucu olarak sağ atriumda duvarda oluşan gerilme atrial-natriüretik peptid salınım artışına neden olur. Artan sağ kalp venöz basıncı böbrekte renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasını engeller. Bu durum vücuttan sodyum ve suyun uzaklaşmasını sağlar. Vücuttaki bu dengeleyici mekanizma hastanın gece sık uyanmasına sebep olarak yaşam kalitesini bozar. Noktüri diye tabir edilen bu duruma sekonder OSAS'ın önemli başka bir semptomu olan GAUH'da ciddi oranda artar.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde proteinüri artışı olmakla beraber, çoğunlukla klinik sonuçlara sebebiyet verecek kadar yükselmemektedir (107).

1.4.1.1.6.7. Gastrointestinal Sonuçlar

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda tekrarlayan apneler göğüs içi basınç artışı, sağ kalpte yüklenme ve yine hipoksik vazokonstrüksiyona sekonder portal sistemde basınç artışına yol açar. Bu olaylar zinciri karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkiler ve karaciğer yağlanması ile sonuçlanır (108).

Yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kronik öksürüğün önemli bir nedeni olan gastro-özofagial reflü (GÖR) de OSAS hastalarında sayısal artış gösterir ve var olan GÖR tablosu daha da şiddetlenir. Bu durumun nedeni apnelerin sebep olduğu göğüs içi basınç artışının bir sonucu olarak mide içeriğinin özofagusa doğru yer değiştirmesidir. Geceleri pozisyonel sebeplerden dolayı yer çekimi etkisinin az olması ve özofagus motilitesinin de azalması GÖR tablosunun daha şiddetli ve uzun süreli olmasına neden olur (109).

1.4.1.1.6.8. Mortalite

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom’lu hastalarda inme, HT, miyokard infarktüsü ve fatal aritmiler artmış olup, ani ölümlere neden olurlar. OSAS hastalarında ani ölümler genel popülasyonda gözlenenin aksine solunumsal olayların şiddeti ile korele olarak daha çok gecenin ikinci yarısında ve sabahın erken saatlerinde gözlenmektedir (110).

1.4.1.1.7. OSAS’ın Tedavisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom’lu hastalarda hastalığın şiddeti ne düzeyde olursa olsun tedavide ilk basamak, kilo verme, yatış pozisyonu belirleme, alkol ve sedatiflerden kaçınma, eşlik eden hastalıkların tedavi edilmesi gibi genel önlemlerin uygulanmasıdır. İkinci basamakta ise hasta Kulak Burun Boğaz birimine üst solunum yollarında obstrüksiyona neden olan patolojiler ve gerekirse cerrahi tedavi planlanması amacı ile konsülte edilir.

Pozitif havayolu basıncı tedavisi OSAS hastalarında altın standart tedavi yöntemidir. Orta ve ağır OSAS hastalarında önerilmekle beraber semptomları belirgin veya eşlik eden serebrovasküler, kardiyovasküler risk faktörlerinin bulunduğu hafif OSAS hastalarında da faydalı olduğu belirtilmiş olup önerilmektedir.

Ağız içi araç tedavisi ve cerrahi tedavi de özellikle basit horlaması olan, hafif dereceli seçilmiş OSAS hastalarında faydalı olabilmektedir. Orta veya ağır dereceli OSAS hastalığı olmakla beraber PAP tedavisini kabul etmeyen veya tolere etmeyen bazı hastalarda da ağız içi araç veya cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Hastalığın tamamen iyileştirilmesi cerrahi tedavide asıl amaç olmayıp, hastalık düzeyinin azaltılması ve hastalığın etkilerinin en aza indirgenmesi başarı olarak kabul edilmektedir.

Rapid eye movement ve pozisyon bağımlı OSAS hastalarında sadece bu dönemleri hedefleyen ve uykunun geri kalan kısmında gereksiz basınç uygulanmasından kaçınmak amaçlı APAP (Automatic Positive Airway Pressure) tedavisi başarı ile uygulanabilmektedir.

Pozitif havayolu basıncı tedavisinden yanıt alınamayan olgularda hastanın durumu göz önünde bulundurularak, sırasıyla BPAP (Bilevel Positive Airway Pressure)

ve ASV (Adaptif Servo Ventilatör) cihazları ile tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.

Tüm hastalar için geçerli olmak üzere son aşamada en önemli şey hastayı takibe alıp, OSAS'ın sonuçları ve komplikasyonlarını en aza indirgeyerek hastaya kaliteli bir yaşam sunmaktır (111-113).

1.5. OSAS'ta Oksidatif Stres ve Dislipidemi İlişkili Bazı Belirteçler

1.5.1. ROMO-1 (Reactive Oxygen Specises Modölatör-1)

Reactive oxygen species modölatör-1 ilk olarak 2006 yılında baş ve boyun kanseri dokusundan klonlanan bir proteindir. Mitokondriyal zarda bulunur. ROMO-1 hücre içi ROS (Reaktif Oksijen Türleri) için anahtar bir modölatördür (114, 115).

Şu ana kadar yapılan yapılan çalışmalar ile kanser ve idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi yüksek oksidatif stres ve inflamasyon ile ilişkili bazı hastalıklarda ROMO-1'in yüksek seyrettiği iyice kabul görmüştür (116-118).

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda ROMO-1'in niye yüksek seyredebileceğini izah edebilecek güçlü biyolojik gerçeklikler mevcuttur. Günümüze kadar OSAS hastalığının mekanizmasında rolü anlaşılmış birkaç oksidatif stres markeri saptanmıştır. Bu markerlardan biri olan ROS, oksidatif stres durumlarında artmış üretim ve azalmış eliminasyon nedeniyle vücutta birikmektedir. Mitokondri ROS'un en önemli kaynağı olarak dikkat çekmektedir. ROS'un üretiminde bileşenlerden biri olarak gösterilen ROMO-1 de bu durumda oksidatif stres durumlarında vücutta artışı beklenen bir marker haline gelmektedir (119, 120).

1.5.2. TOS (Total Oksidatif Stres)

Dış yörüngelerinde eşleşmemiş elektron bulunduran, yüksüz veya yüklü olabilen atom ve moleküllere serbest radikaller denmektedir. Hücrenin bileşenleri ile etkileşebilen bu bileşikler normal metabolik yolların aktivasyonu esnasında çeşitli dış faktörlerin etkisi ile oluşabilmektedir (121). Serbest radikallerin artan oluşumu ve/veya buna cevabı nitelikte meydana gelmesi beklenen antioksidan moleküllerin etkisi veya miktarındaki yetersizlik sonucu oksidan-antioksidan denge bozulur. Oksidatif stres meydana gelir. Meydana gelen oksidatif stresin toplam miktarı total oksidatif stres (TOS) olarak adlandırılır.

İnsan vücudundaki kesintisiz metabolik süreçler, aerobik metabolizma ürünleri olarak hidrojen peroksit, superoksit radikali, hidroksil radikali gibi zararlı oksidan moleküller üretirler. Artmış reaktif oksijen türleri çift bağ içeren DNA, lipid, protein gibi yapılarla reaksiyona girerek bir hidrojen atomu koparır. Bu durum oksidasyon reaksiyonlarının zincirleme bir şekilde tetiklenmesine sebep olur.

Çoğu oksijen kaynaklı olan serbest radikaller kendilerini önlemeye çalışan mekanizmaların yetersiz kalması durumunda başta nükleik asitler olmak üzere vücuttaki lipid ve proteinlere zarar verip ciddi sonuçlar doğurur. DNA hasarı, protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu şeklinde olabilen bu reaksiyonlar sonucunda hücre zarı ve bileşenleri yapısal ve fonksiyonel olarak bozulur. Hücre zarında meydana gelen hasar sonucu iyon dengesinin bozulması ve hücre içi kalsiyumun artması gerçekleşir. Bu olaylar zinciri de proteazları aktive ederek hücrede hasar oluşturur (122).

Oksidatif hasar kardiyovasküler hastalıklar, metabolik hastalıklar, gastrointestinal sistem hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklara yol açarak vücutta ciddi zararlı sonuçlara neden olur. Bu nedenle TOS düzeyinin ölçülmesine ilgi artmıştır (123).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında meydana gelen aralıklı hipoksinin, oksidatif stres parametrelerini arttırarak TOS düzeylerini değiştirdiği düşünülmektedir. Oksidatif stres sonucu artan inflamasyon da OSAS hastalarında kardiyovasküler ciddi komplikasyon ve komorbiditelere neden olmaktadır. Bu nedenle TOS'un OSAS hastaları için önemli bir biyobelirteç olabileceği değerlendirilmektedir (124).

1.5.3. Malondialdehit (MDA)

Malondialdehit (MDA), uzun ömürlü ve yüksek reaktivitesi olan, non-enzimatik lipid peroksidasyonunun en zararlı son ürünlerinden birisi ve en önemlisidir. Dokularda ortaya çıkan lipid peroksidasyonunun şiddetini belirlemek için bu özelliklerinden dolayı çok kullanılan bir parametredir. MDA, proteinlerde lizin kalıntıları ve fosfolipidlerde ise amin gruplarıyla etkileşerek önemli sonuçlar doğurur. Yine MDA DNA bazlarıyla da etkileşime girip, mutajenik ve karsinojenik durumlara sebebiyet verebilmektedir. Lipid peroksidasyonu ve bunun sonucunda ortaya çıkan

ürünler, lipidler üzerinden gelişen oksidatif stres ve oluşturduğu hasar önemli sonuçlar doğurduğu için dikkatle izlenmekte ve ölçülmektedir (125-128).

Malondialdehit başta lizin kalıntıları olmak üzere birçok kalıntıda değişimler meydana getirir. Molekül içi ya da moleküller arası çapraz bağlar oluşmasına sebebiyet verir. Yine DNA'nın yapısında baz değişikliği meydana getirmek ve kırılmalar oluşturmak suretiyle etkisini gösterdiği gibi, hücre zarını etkileyerek de hücre içinde aşırı kalsiyum birikmesine neden olur. Hücre zarında meydana gelen hasar ve işlev bozukluğu ile başlayan süreç hücrenin şişmesi ve nihayetinde hücrenin ölümü ile biter (129-131).

Malondialdehit ölçülmek suretiyle değerlendirilmek istenen lipid peroksidasyonu ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, beyin dokusu hasarları, enfeksiyonlar, kanser, osteoporoz ve yaşlanma sürecindeki birçok olayda rol almaktadır (132, 133).

1.5.4. Copeptin

Arginin Vazopressin (AVP) ve copeptin son yıllarda çeşitli hastalıkların tanısı ve prognostik değerli biyobelirteçleri olmaları nedeniyle üzerinde çok çalışılmış ve ilgi görmüşlerdir (134).

Arginin Vazopressin osmoregülatör etkilere sahip olmakla beraber, bireysel stres yanıtının da iyi bir göstergesidir (135). Ancak AVP kararsız yapısından dolayı serumda ölçümü zor olan bir markerdir. Bundan dolayı AVP yerine AVP prekürsörünün C-terminal peptidi ve daha kararlı bir molekül olan copeptin ölçülür ve esasında AVP düzeyini yansıtır (134). Copeptin bireysel stres ve özellikle oksidatif stres yanıtının bir göstergesi olarak önerilmektedir. Orta düzey stres yanıtını copeptinin kortizolden bile daha iyi gösterdiği görülmektedir (136).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında meydana gelen havayolu obstrüksiyonu ve hipoksi, sempatik aktivasyon ve oksidatif stres yanıtının gelişmesine neden olur. Copeptin OSAS hastalarında bu nedenlerden dolayı artması beklenen bir belirteçtir. OSAS hastalarında yüksek copeptin düzeyinin, artmış hastalık riski ve hastalık şiddetinin bir göstergesi olarak yararlı bir biyobelirteç olması mümkün görülmektedir (137).

1.5.5. Apolipoprotein E2 (APO-E2)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda obezite gibi iyi tanımlanmış değişken bazı risk faktörleri olmakla beraber, ilgi uyandıran bazı kanıtlar altta genetik bazı komponentlerin de olabileceğini göstermektedir (138). Yapılan çalışmalarda birinci derecede yakınları OSAS tanılı kişilerin OSAS olmayanlara göre OSAS hastalığı için yüksek risk çarpanına sahip olduğunu göstermiştir (139, 140). Hatta AHI referans alınarak OSAS şiddetinin %35 oranında genetik farklılıktan etkilenebileceği belirtilmiştir (141). Şu ana kadar OSAS ile ilişkilendirilmiş 85 gen içinden APO E'nin en önemli 3 genden biri olduğu değerlendirilmiştir. Son yıllarda APO E'nin (2,3,4 izoformu) OSAS ile ilişkisini ortaya koyan bağımsız çalışmalar yapılmıştır (142-144).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun patofizyolojik mekanizmasında lipid metabolizma bozukluğunun olabileceği giderek daha kabul gören bir görüş haline gelmiştir. Lipid metabolizmasında bir transport ve reseptör proteini olarak anahtar bir rol oynayan APO E'nin (özellikle E2,E3,E4) OSAS ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. APO E'nin 6 alleli mevcut olup fonksiyonları daha çok yaygın 3 alleli (E2, E3, E4) ile ilişkilidir (145). APO E'nin en sık görülen alleli E3 olup, OSAS ile ilişkili olarak daha fazla E4 ve daha az bir oranda da E2 ilişkili çalışmalar yapılmıştır (146).

1.5.6. Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2 (Lp-PLA2)

Fosfolipaz A2 ailesinin önemli bir üyesi olan lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) HDL ve LDL'nin yapısında bulunur ve fosfolipidlerin hidrolizinde rol oynar. Makrofaj ve plateletlerden sentezlenen bu protein 441 aminoasitten oluşup, kanda %80 oranında LDL ile taşınmaktadır. Glikozilasyonun düzeyi ve şiddeti ile orantılı olarak HDL partiküllerine bağlanır ve bu mekanizma üzerinden antiaterojenik etki gösterdiği düşünülmektedir. Önemli bir inflamatuvar mediatör olup hücre membranlarından kaynak alan Platelet Aktive Edici Faktör'ü (PAF) inhibe eder ve oksidatif stres sonucu hasar görmüş PAF benzeri fosfolipidleri hidrolize ederek antioksidatif etki gösterir. Makrofajın diğer ürünlerinden kalsiyum bağımsız bir fosfolipaz olması ile ayrıştır (147).

Lipid inflamatuvar etkili mediatör olan PAF ve diğer okside fosfolipidlerin Lp-PLA2 tarafından inaktivasyonu bu biyobelirtecini antiinflamatuvar ve antiaterojenik

etkisini göstermesi açısından önemlidir. Farklı birçok sistem üzerinden antiinflamatuvar etkisi araştırılan Lp-PLA2'nin daha sonra yapılan bazı çalışmalar ile yine inflamatuvar bir hastalık olan aterosklerotik süreçte risk faktörü veya risk belirteci olarak rol alabileceği gösterilmiştir (148).

Lipoprotein İlişkili Fosfolipaz A2, okside fosfatidilkolinleri hidrolize etmek ve serbest yağ asidlerinin oluşmasına neden olmak suretiyle aterosklerotik plakta etkisini gösterir. Oluşan bu ürünler hücrel adezyon moleküllerinin (E-selectin, P-selectin, interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)) artmış ekspresyonunu sağlar. Bu olaylar zinciri aynı zamanda monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi sitokinlerin endotelden salınmasını sağlayarak monositler üzerinden makrofaj differansiasyonuna sebep olur. Oluşan bu makrofajlar da enzimatik modifikasyona uğrayan ve okside olan lipoproteinlerden ayrılmış lipidleri yapısına dahil eder. Bu lipid yüklü makrofajlar da köpük hücrelerine dönüşerek aterosklerotik plak oluşumuna neden olur. Oluşan köpük hücreleri ve makrofajlar Lp-PLA2'nin daha fazla salınımına neden olarak kısır döngü oluşturur (149).

Makrofajdan zengin aterosklerotik lezyonlardan üretilip eksprese edilmesi, ilerlemiş koroner lezyonlarda çok fazla upregüle edilmesi, Lp-PLA2'nin kalp hastalıkları ve diğer inflamatuvar süreçleri olan hastalıklarda araştırılmasına ve ilgi görmesine neden olmuştur (150). OSAS'ın en önemli komplikasyonlarından ve sekonder ilişkili hastalıklarından olan koroner arter hastalıkları ile bu denli güçlü bağı bulunabileceği değerlendirilen bu biyobelirteç, OSAS'ın şiddeti ve kardiyak komplikasyonları ile ilgili önemli bir parametre olabilmesi açısından çalışmaya dahil edilmiştir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta Seçimi

Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi Uyku Bozuklukları Tanı ve Tedavi Merkezi'ne Ocak 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında gündüz aşırı uyku hali, horlama ve tanıklı apne yakınmaları ile başvuran ve aşağıda belirtilen çalışma şartlarına uyan 169 kişi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan tüm olguların; yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri; boy, kilo, BKİ, bel-boyun çevresi gibi antropometrik özellikleri, PSG sonuçları ile çalışılan biyobelirteçlerin (serum ROMO-1, TOS, MDA, Copeptin, LpPLA2 ve ApoE2) düzeyleri çalışma formuna kaydedildi. Ayrıca tüm hastalardan ayrıntılı olarak eşlik eden hastalık ve/veya patolojik durumlarla ilgili anamnez alındı ve hastaların geçmişe ait dosya verileri incelendi.

Alınan anamnez ve yapılan incelemeler sonucu; diyabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, koroner arter hastalığı, otoimmün hastalık, malignite, hipertansiyon, geçirilmiş serebrovasküler olay ve hiperlipidemik hastalık saptanan olgular çalışma dışında tutuldu. Elazığ Fırat Üniversitesi Hastanesi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu'nun 07.02.2019 tarihli ve 03/12 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı onam ve Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) biriminden destek alındı (Proje no: TF.1952).

2.2. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışma koşullarını sağlayan tüm hastalar öncelikle PSG sonuçlarına göre 2 gruba ayrıldı. OSAS tanısı için AASM (19) tanı kriterleri kullanıldı. PSG sonucu $AHI < 5/sa$ olan olgular OSAS tanı kriterlerini sağlamadığı için kontrol grubu olarak, $AHI \geq 5/sa$ olan olgular ise OSAS grubu olarak kabul edildi.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu grubunda olan hastalar ise AHI değerlerine göre hafif ($AHI = 5-15/sa$), orta ($AHI = 16-30/sa$) ve ağır ($AHI > 30/sa$) OSAS'lı olgular olarak tekrar hastalık şiddetine göre 3'e ayrıldı.

2.3. Polisomnografik İnceleme (PSG)

Polisomnografi randevusuna gelirken hastaların banyo yapmış olması ve erkek ise sakal traşlı olarak gelmesi, hipnotik türü ilaçlar kullanıyorsa en az 5-10 gün önceden bırakması, uykuyu etkileyen ilaç kullanıyor ise kesilmesi, çalışmanın

yapılacağı gün alkol ve kafeinli içecekler içmemesi, mümkünse gündüz uyumaması istendi. PSG için Compumedics Polisomnografi Sistemi (Abbotsford VIC, Australia) kullanıldı. PSG incelemesi AASM kriterlerine uygun olarak EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2 ve O2-A1, F3A2 ve F4A1), 2 kanal EOG, submental EMG, EKG ve bilateral anterior tibialis EMG kayıtları yapıldı. Nazal havayolu ve termistör kaydı, göğüs ve abdomen hareketlerini kayıt etmek için respiratuvar indüktif pletismografi kemerleri kullanıldı. Oksijen satürasyonu takibi parmak probu oksimetresi ile yapıldı. Vücut pozisyonu göğüs kemerine takılan sensör ile yapıldı. Kayıtlar tecrübeli teknisyenler tarafından elde edildi. Yatakta toplam süre, uyku periyot süresi, toplam uyku süresi, uyku etkinliği, uyku öncesi uyanıklık, uyku evreleri (evre1, evre 2, evre 3, REM), %90 satürasyon altında geçen toplam süre, oksijen desatürasyon indeksi, minimum oksijen satürasyonu, ortalama oksijen satürasyonu, AHI gibi PSG bulguları kaydedildi. Bütün veriler bilgisayarlı polisomnografi sisteminde toplandı. Uyku skorlaması (30 saniyelik periyotlar halinde) ve uykuda solunum olayları AASM (19) kriterlerine göre yapıldı. Bütün uyku kayıtları tecrübeli bir uyku hekimi tarafından manuel olarak değerlendirildi.

2.4. Antropometrik Ölçümler

Vücut Kitle İndeksi (BKİ): Kilo (kg)/(Boy (metre olarak))² formülüyle hesaplanmıştır.

Bel Çevresi: Santimetre (cm) cinsinden 12. kosta alt sınırı ile spina ischiadica major arasında kalan mesafenin tam ortasından paralel olarak ölçülmüştür.

Boyun Çevresi: Hasta uyanık ve ayakta iken krikotiroid membranının superior kenarı hizasından ölçülerek saptandı.

2.5. Biyobelirteçlerin Çalışılması

Tüm hastalardan PSG incelemesi yapıldıktan hemen sonra sabah aç karnına 3 cc kadar hemogram tüpüne, 5 cc kadar da biyokimya tüplerine venöz kan alındı. Alınan kan örnekleri 5000 devirde 5-8 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar çalışma gününe kadar -80 °C’de saklandı. Çalışma günü dondurulmuş örnekler çözündürüldükten sonra aşağıda ayrıntılı olarak açıklandığı gibi ilgili prosedürlere göre Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı’nda çalışıldı.

2.5.1. Serum ROMO-1 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum ROMO-1 düzeyleri, human ROMO-1 ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-5695) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,2-60 ng/mL ve sensitivitesi 0,137 ng/mL idi. Intra-Assay’i CV <%10; Inter Assay’i CV <%12 idi.

2.5.2. Serum TOS Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum TOS düzeyleri, human TOS ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-5539) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar U/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 1,5-400 U/ml ve sensitivitesi 1,362 27 U/ml idi. Intra-Assay’i CV <%8; Inter Assay’i CV <%11 idi.

2.5.3. Serum MDA Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum MDA düzeyleri, human MDA ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-1372) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar nmol/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,75-100 nmol/ml ve sensitivitesi 0,515 nmol/ml idi. Intra-Assay’i CV <%10; Inter Assay’i CV <%12 idi.

2.5.4. Serum Copeptin Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Copeptin düzeyleri, human Copeptin (CPP) ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-5463) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,07-20 ng/ml ve sensitivitesi 0,067 ng/ml idi. Intra-Assay’i CV <%10; Inter Assay’i CV <%12 idi.

2.5.5. Serum Lp-PLA2 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Lp-PL-A2 düzeyleri, human lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PL-A2) ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-1531) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,3-90 ng/ml ve sensitivitesi 0,255 ng/ml idi.

2.5.6. Serum ApoE2 Düzeylerinin ELISA Yöntemiyle Belirlenmesi

Serum Apo E2 düzeyleri, human Apolipoprotein E2 (APOE2) ELISA kiti (Sunred Biotechnology Company, katalog no; 201-12-5873) kullanılarak kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. Absorbanslar EPOCH 2 (BioTek Instrument, Inc, USA) mikro plate okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm’de okutuldu. Sonuçlar mg/dl olarak ifade edildi. Kitin ölçüm aralığı 0,3-90 mg/dl ve sensitivitesi 0,473 mg/dl idi. Intra-Assay’i CV <%10; Inter Assay’i CV <%12 idi.

İstatistiksel analizler için IBM Statistical Product and Service Solutions version 21,0 (IBM SPSS Statistics 21 program, authorization code: d91314f638c364094170) paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standard sapma şeklinde verildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Cinsiyet dağılımının analizi için khi-kare testi, OSAS ve kontrol grubunun arasındaki istatistiksel analizler için independent t-testi, çoklu grup analizlerinde varyans analizi (ANOVA) ve post hoc olarak Tukey testi ve çalışma parametrelerinin birbirleriyle ilişkilerinin analizi için Pearson’s korelasyon testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 169 olgunun PSG sonucuna göre 110'unda OSAS oluşu saptandı. OSAS'lı hastaların 34'ü kadın 76'sı erkek, kontrol grubunda yer alan 59 hastanın ise 21'i kadın 38'i erkek idi. OSAS'lı hastalar ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Ancak yaş, BKİ, boyun çevresi ve göbek çevresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,032$, $p<0,001$ ve $p=0,001$). Polisomnografik veriler açısından kıyaslandığında iki grup arasında beklenildiği gibi AHİ, toplamda satürasyonun %90'ın altında geçen süresi/uyku süresi (TS90), meanO2, miniO2 ve oksijen desatürasyon indeksi (ODI) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (tüm parametreler için $p<0,001$). Çalışmaya alınan tüm olguların PSG ve demografik verileri tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının PSG ve demografik verileri

Parametre	Kontrol (n = 59)	OSAS (n =110)	p değeri
Yaş (yıl)	41,59 ± 13,30	49,03 ± 12,45	0,000
Cinsiyet (K/E)	21/38	34/76	AD
BKİ (kg/m ²)	29,39 ± 6,13	31,51 ± 6,03	0,032
Boyun Çevresi (cm)	38,73 ± 3,69	41,02 ± 4,12	0,000
Göbek Çevresi (cm)	97,85 ± 15,60	105,42 ± 13,73	0,001
ODI	3,63 ± 2,05	6,82 ± 2,63	0,000
TS90 (%)	1,17 ± 2,03	31,53 ± 32,58	0,000
Mean O ₂ (SaO ₂)	93,54 ± 1,41	88,75 ± 5,36	0,000
Mini O ₂ (Sao ₂)	88,02 ± 3,49	76,41 ± 10,62	0,000
AHİ (/sa)	1,89 ± 1,68	27,50 ± 21,58	0,000

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. BKİ: Vücut kitle indeksi, AHİ: Apne hipopne indeksi, TS90: Toplamda satürasyonun %90'ın altında geçen süresi/uyku süresi, Mean O₂: Ortalama oksijen satürasyonu, Mini O₂: minimum Oksijen satürasyonu, ODI: Oksijen desatürasyon indeksi, n: Olgu sayısı, AD: Anlamlı değil

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalar ile kontrol grubu arasında biyokimyasal çalışma belirteçlerine bakıldığında ortalama ROMO-1, copeptin ve TOS düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,011$, $p=0,008$); MDA, LpPLA2 ve apoE2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (tüm parametreler için $p>0,05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının biyokimyasal çalışma verileri

Parametre	Kontrol (n = 59)	OSAS (n = 110)	p değeri
ROMO-1 (ng/ml)	20,07±5,26	23,61±6,27	0,000
TOS (U/ml)	93,02±36,52	120,63±36,52	0,008
MDA (nmol/ml)	10,23±4,32	10,70±6,45	AD
Copeptin (ng/ml)	1,33±1,83	2,45±3,05	0,11
LpPLA2 (ng/ml)	43,07±8,42	45,88±11,07	AD
APOE2 (mg/dl)	32,06±16,32	37,73±21,72	AD

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verilmiştir. n: Olgu sayısı, ROMO-1: Reactive oxygen species modulator 1, TOS: Total oksidatif stres, LpPLA2: Lipoprotein bağlı fosfolipaz A2, APOE2: Apolipoprotein 2, AD: Anlamlı değil

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalar AHİ değerleri dikkate alınarak hastalık şiddetine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Bu 3 grup hastada çalışma parametreleri tekrar değerlendirildiğinde; hafif OSAS'lı grup ile kontrol grubu arasında çalışılan biyobelirteçlerin ortalama düzeyleri arasında fark saptanmazken (tüm parametreler için $p>0,05$), ağır OSAS'lı grup hastalar ile kontrol grubu arasında MDA dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (ROMO-1 için $p<0,001$, TOS için $p=0,022$, copeptin için $p<0,001$, LpPLA2 için $p=0,042$ ve apoE2 için $p=0,010$). Ek olarak OSAS'lı hastalarda hafif gruptaki hastalar ile ağır gruptaki hastalar arasında çalışılan tüm biyobelirteçlerin ortalama düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark olduğu görüldü (ROMO-1 için $p<0,001$, TOS için $p=0,030$, MDA için $p=0,019$, copeptin için $p<0,001$, LpPLA2 için $p=0,002$ ve apoE2 için $p=0,002$). Gruplar arası çalışma parametrelerinin istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 4'de sunulmuştur.

Tablo 4. Çalışılan biyokimyasal biyobelirteçlerin OSAS şiddetine göre değerlendirilmesi

Parametre	Kontrol (n = 59)	Hafif OSAS (n = 36)	Orta OSAS (n = 37)	Ağır OSAS (n = 37)	P değeri					
					Hafif- kontrol	Hafif- orta	Hafif- ağır	Orta- kontrol	Orta- ağır	Ağır- kontrol
ROMO-1 (ng/ml)	20,07±5,26	19,74±3,92	25,21±5,76	25,77±6,96	AD	0,000	0,000	0,000	AD	0,000
TOS (U/ml)	93,02±36,52	90,20±36,44	140,59±79,36	130,29±87,11	AD	0,003	0,030	0,002	AD	0,022
MDA (nmol/ml)	10,23±4,32	8,96±1,76	10,20±3,79	12,89±10,03	AD	AD	0,019	AD	AD	AD
COPEPTİN (ng/ml)	1,33±1,83	0,92±0,78	2,61±3,30	3,76±3,54	AD	0,025	0,000	AD	AD	0,000
LpPLA2 (ng/ml)	43,07±8,42	40,03±11,94	48,95±10,34	48,50±8,64	AD	0,001	0,002	0,023	AD	0,042
ApoE2 (mg/dl)	32,06±16,32	28,45±14,52	39,56±16,50	44,92±28,43	AD	AD	0,002	AD	AD	0,010

Veriler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiştir. n: Olgu sayısı, ROMO-1: Reactive oxygen species modulator 1, TOS: Total oksidatif stres, LpPLA2: Lipoprotein bağlı fosfolipaz A2, apoE2: Apolipoprotein 2, AD: Anlamlı değil

Ayrıca çalışılan biyobelirteçler ile PSG parametreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında AHI ile ROMO-1 ($p<0,001$, $r=0,345$), TOS ($p=0,011$, $r=0,195$), Copeptin ($p<0,001$, $r=0,395$), LpPLA2 ($p<0,001$, $r=0,269$) ve ApoE2 ($p=0,017$, $r=0,183$) arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanırken, MDA ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir. Yine PSG parametrelerinden TS90 ile ROMO-1 ($p<0,001$, $r=0,269$), TOS ($p=0,007$, $r=0,207$), MDA ($p=0,028$, $r=0,169$), Copeptin ($p=0,030$, $r=0,167$), LpPLA2 ($p=0,025$, $r=0,172$) ve ApoE2 ($p<0,001$, $r=0,238$) arasında pozitif istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmiştir.



4. TARTIŞMA

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tekrarlayan apne ve hipopne atakları nedeniyle solunum yollarında hava akımı kısıtlanması veya durması ile karakterize bir hastalıktır. Ektratorasik hava yollarında kollaps gelişmesi ve inspiryum çabasının arttığı bu olaylar zinciri, aralıklı hipoksi, hiperkapni ve artan solunum çabasına neden olur. Meydana gelen aralıklı hipoksi ve oksijen desatürasyonu da, vücutta sistemik inflamatuvar mekanizmayı ve oksidatif stres mekanizmasını tetikler (151). Oksidatif stres oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Oksidatif stres ürünlerinin artması beraberinde bir denge unsuru olarak antioksidan mekanizmaların aktive edilmesi sonucunu meydana getirir. Oksidatif stres OSAS ilişkisi, çeşitli çalışmalar ile gösterilmiş olup, OSAS hastalarındaki kardiyovasküler komplikasyonlar, oksidatif stres ve sistemik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (152, 153).

Reactive oxygen species modölatör-1, ROS (Reaktif Oksijen Türleri) için anahtar modölatör bir protein olup, yapılan çalışmalarda oksidatif stres ile ilişkili kanser, IPF gibi hastalıklarda yüksek seyrettiği gösterilmiştir (114-118).

Tekrarlayan hipoksik ataklar nedeni ile oksidatif stres ile güçlü ilişkisi olduğu bilinen OSAS'ta, oksidatif stresin iyi bilinen markerlarından biri olan ROS düzeylerinin ve dolayısıyla ROS'un en önemli bileşenlerinden biri olan ROMO-1 düzeylerinin artması beklenebilir (119,120).

Yaptığımız literatür taramasında OSAS ile ROMO-1 ilişkisini inceleyen bilinen sadece bir adet çalışma olduğu görülmüştür. Liang ve ark.'nın (154) yapmış olduğu çalışmada OSAS hastalarında kontrol grubuna göre ROMO-1 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik izlenmiş olup, 6 aylık CPAP tedavisi sonrası da serum ROMO-1 düzeylerinde azalma saptanmıştır. Kendi çalışmamızda da, ortalama serum ROMO-1 düzeylerinin OSAS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca AHİ referans alındığında OSAS şiddeti arttıkça ROMO-1 düzeylerinin daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Çalışmamızın verileri ROMO-1 ile OSAS ilişkisi üzerine yapılan önceki çalışma ile örtüşmekte olup, oksidatif stresin OSAS hastalığında artmış olduğunu ve hastalık şiddeti arttıkça bu stresin de arttığını göstermede kullanışlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bununla beraber yapılan çalışma sayısının çok az

olması daha net yargılara varmak için erken olduğunu göstermekte olup, geniş ve çok sayıda başka çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda hipoksik ataklar nedeni ile meydana gelen oksidatif stres, ciddi kardiyovasküler komplikasyonlar ve komorbiditelere neden olmaktadır (124). Vücutta meydana gelen oksidatif stresin toplam miktarı olarak ifade edilen total oksidatif stres (TOS), birçok sistemde hasar oluşturan oksidatif stresin değerlendirilmesi için önemli bir marker olabileceği için ilgi görmektedir (123,125).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu ve TOS ilişkisi sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuştur. Yaptığımız literatür çalışmasında OSAS ve TOS ilişkisini inceleyen sadece iki çalışma olduğu görülmüştür. Baysal ve ark.'nın (155) yapmış olduğu bir çalışmada OSAS hastalarında kontrol grubuna göre TOS düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Gunbatar ve ark.'nın (156) yapmış olduğu bir çalışmada ise OSAS hastaları ve kontrol grubu arasında TOS düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Kendi çalışmamızda, ortalama serum TOS düzeylerinin OSAS hastalarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca AHİ referans alındığında OSAS şiddeti arttıkça TOS düzeylerinin daha yüksek seyrettiği saptanmıştır. Çalışmamızın verileri TOS ile OSAS ilişkisi üzerine yapılan önceki bir çalışma ile örtüşmekte olup, oksidatif stresin OSAS hastalığında artmış olduğunu ve hastalık şiddeti arttıkça bu stresin de arttığını göstermede kullanışlı bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. OSAS ile TOS arasındaki ilişkiyi konu edinen az sayıda çalışma olması nedeniyle, yapılacak daha geniş kapsamlı ve çok sayıda çalışmanın, daha net sonuçlara ulaşmak için gerekli olduğu görülmektedir.

Lipid peroksidasyonunun en zararlı ürünlerinden biri olan MDA, dokularda lipid peroksidasyonu nedeniyle oluşan tahribatın şiddetini ölçmek için sık kullanılan bir markerdir. Oksidatif stresin de etkilediği lipid peroksidasyonu, DNA bazları ile etkileşerek karsinojenik ve mutajenik durumlara sebebiyet verebilmektedir (126-128). Yine kardiyovasküler komplikasyonlar, beyin dokusunda hasar, osteoporoz ve yaşlanma gibi birçok olumsuz süreci etkileyen lipid peroksidasyonunun en değerli parametresi MDA olduğundan, OSAS gibi oksidatif stres ve lipid metabolizması ile ilişkisi güçlü bir hastalıkta ciddi sayıda çalışmaya konu olmuştur (133,134).

Malondialdehit, OSAS hastalarında önemli sayıda çalışmaya konu olmuştur. Ancak ortalama serum MDA düzeyleri ile ilgili elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Çalışmaların bazılarında OSAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmakla beraber anlamlı istatistiksel farklılıkların gözlenmediği bazı çalışmalar da mevcuttur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hasta gruplarında serum ortalama MDA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı çalışmalara örnek verilecek olursa; Asker ve ark.'nın (157) yaptığı çalışmada MDA kontrol grubuna göre OSAS hastalarında anlamlı yüksek bulunmuştur. Sunnetcioğlu ve ark.'nın (158) yapmış olduğu başka bir çalışmada da tüm OSAS gruplarında kontrol grubuna göre MDA değerleri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu konuda başka örnek çalışmalar da mevcuttur (159, 160).

Yukarıdaki çalışmaların aksine bazı çalışmalarda ise OSAS'lı hastalar ile kontrol grubu olguları arasında ortalama serum MDA düzeyleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Örneğin, Driessen ve ark. (161) tarafından yapılan bir çalışmada MDA değerleri OSAS hasta gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmamıştır. Yıldırım ve Alp (162) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise OSAS hastalarında AHI ile serum MDA düzeyleri arasında bir ilişki olduğu ancak kontrol grubu ile hasta grubu arasında fark olmadığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu son çalışmaya kısmen benzer olarak hafif - ağır OSAS'lı hastaların ortalama serum MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı olduğu saptanmışsa da, kontrol grubu ile hastalık grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Yapılan birçok çalışma OSAS ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Yine OSAS hastalarında eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonların morbidite ve mortaliteyi arttırdığı bilinmektedir (96). Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar, bazı sistemik inflamatuvar ve dislipidemik markerların düzeyinde saptanan artışın ateroskleroz ile ilişkili olabileceği ve bu markerların hastalık için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (163, 164).

Copeptin, oksidatif stres yanıtının iyi bir belirteci olan AVP' nin kararsız yapısından dolayı zor ölçülmesi nedeniyle, AVP' nin daha kararlı ve daha kolay ölçülebilen bir prekürsörü olmasından kaynaklı son zamanlarda oldukça ilgi

görmüştür. Kortizolden daha iyi bir stres belirteci olarak değerlendirilmiş olan copeptinin oksidatif stres ile güçlü ilişkisi olan OSAS hastalarında da artması mümkün görünmektedir (135-137).

Yapılan çalışmalar, copeptinin kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalıklarının şiddetini belirlemede ve progresyonunu öngörmeye beyin natriüretik peptit (BNP)'den daha değerli olduğunu göstermiştir. OSAS hastalarındaki kardiyovasküler komplikasyonlar ile de ilişkili olabileceği değerlendirilen copeptin önemli bir biyobelirteç olma potansiyeli taşımaktadır (165, 166).

Çınarka ve ark.'nın (167) yaptığı bir çalışmada copeptin düzeylerinin OSAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, ayrıca ağır OSAS ve diğer çalışma grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptandığı ve copeptinin özellikle ağır OSAS hastaları için yüksek duyarlılıkta bir marker olabileceği vurgulanmıştır.

Güven ve Özben'in (168) yaptığı bir diğer çalışmada da copeptin düzeylerinin OSAS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bulunmuş ve aynı zamanda copeptin düzeylerinin hastalarda AHI değerleri ile doğru orantılı, periferik oksijen saturasyon değerleri ile ise ters orantılı seyredecek şekilde bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir. Bu veriler çalışmada copeptinin oksidatif stres ve inflamasyonun bir göstergesi olarak OSAS hastalarında ek biyobelirteç olarak kullanılabileceğini gösterebilir şeklinde yorumlanmıştır.

Akkoyun ve ark.'nın (169) yaptığı başka bir çalışmada copeptin düzeyleri OSAS hastalarında yine kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmakla beraber, sonuca etki edebilen hipertansiyon gibi önemli bir risk faktörü çalışmada ekarte edilemediği için copeptin OSAS ilişkisi hakkında temkinli yaklaşımda bulunulmuştur. OSAS hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanan copeptin değerlerinin hipertansiyona bağlı olabileceği ve risk faktörlerinin dışlanması durumunda istatistiksel sonucun değişebileceği belirtilmiştir.

Kendi çalışmamızda da yukarıda belirtilen çalışma sonuçları ile uyumlu olarak OSAS hastalarında copeptin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Yine OSAS şiddeti ile orantılı olarak copeptin düzeyinin daha yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. Bu verilerle copeptinin OSAS hastalığında; hastalığın tanımlanmasında, şiddeti ve progresyonunun anlaşılmasında,

kardiyovasküler komplikasyonların değerlendirilmesinde değerli bir biyobelirteç olabileceğini öngörmekteyiz.

Dislipidemik sürecin önemli ara ürünlerinden olan LpPLA2, aterosjenik etki gösterip ateroskleroz gelişimine zemin hazırlar. Yapılan birçok çalışma ile LpPLA2'nin iskemik kardiyovasküler komplikasyonların artmasına zemin hazırladığı gösterilmiştir (148-150). Bu nedenle LpPLA2'nin kardiyovasküler komplikasyonları belirgin olan OSAS' ta değerli bir parametre olabileceği değerlendirildiğinden çalışmaya dahil edilmiştir.

Moise ve ark.'nın (170) yaptığı bir çalışmada hafif, orta ve ağır OSAS grupları ile OSAS-kontrol grubu arasında ortalama serum LpPLA2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandığı, ek olarak AHI ve ODI ile de aralarında pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

Chenyu ve ark.'nın (171) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ağır ve orta OSAS gruplarında kontrol ve hafif OSAS gruplarına göre ortalama serum LpPLA2 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda OSAS ve kontrol grubu arasında LpPLA2 düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte OSAS alt grup analizlerinde hafif - ağır OSAS ile hafif - orta OSAS grupları arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Mevcut veriler ve yapılan çalışmalar kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan LpPLA2 biyobelirtecinin OSAS ile de güçlü bir ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte şu ana kadar çok az sayıda çalışma yapılmış olup, daha çok ve geniş kapsamlı çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu açıktır.

Obezite ile şiddetli ilişkisi olan OSAS'ta dislipidemi önemli bir bileşen olup, dislipidemi ilişkili bazı parametreler OSAS'ta hastalık risk ve şiddetinin değerlendirilmesi için ilgi görmektedir. APO E, yapılan genetik çalışmalarda OSAS için (özellikle E2 alleli) bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiş, lipid metabolizmasında da önemli bir rol oynayan bir proteindir. OSAS patofizyolojisinde rol oynayan en önemli 3 genden biri olduğu düşünülen APO E'nin E2 alleli, OSAS ile ilişkili olduğu değerlendirilen alt grup parametrelerden biri olup az sayıda çalışmaya konu olup daha fazla ilgiyi hak etmektedir (141,145).

Larkin ve ark.'nın (146) yapmış olduğu 1211 kişilik bir çalışmada, APO E2 alleli taşıyan kişilerde OSAS sıklığının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür.

Uyrum ve ark.'nın (172) yapmış olduğu bir çalışmada Apo E2 alleli taşıyan bireylerde OSAS riski bu alleli taşımayan bireylere göre 9 kat daha fazla bulunmuştur.

Pellegrino ve ark.'nın (173) yapmış olduğu başka bir çalışmada diğer risk faktörlerinden bağımsız APO E2 alleli taşıyan bireylerin OSAS hastalığı için bu alleli taşımayan bireylere göre daha yüksek risk taşıdığı gösterilmiştir.

Tarafımızca yapılan çalışmada ise genetik analiz yerine APO E2 serum düzeyleri ölçülmüştür. Sonuç olarak OSAS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte OSAS alt grup analizinde ağır OSAS'lı olgular ile kontrol grubu ve hafif OSAS'lı hastalar arasında fark olduğu görülmüştür. Çalışma gruplarını analiz ettiğimizde ağır OSAS grubundaki hastaların BKİ değerlerinin kontrol ve hafif OSAS'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu ile APO E2 düzeylerini birlikte değerlendirdiğimizde OSAS - obezite ilişkisini destekler nitelikte olduğunu görmekteyiz.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda oksidatif stresin gösterilmesi ve ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu düşünülen çeşitli parametrelerin düzeylerinin araştırılması amacıyla yaptığımız bu çalışma sonucunda; OSAS'lı hastalarda oksidatif stres yükünün arttığı, ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çeşitli parametrelerin düzeylerinin yükseldiği, özellikle hastalık şiddetinin artması ile bu olumsuz gelişmelerin daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak; OSAS'lı hastalarda oksidatif stresin gösterilmesi ve ateroskleroz gelişiminde rolü olduğu düşünülen ve bazıları orantısız olarak daha nadir çalışılan çeşitli parametrelerin düzeylerinin saptanması amacıyla yaptığımız bu çalışma, Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu hastalarda birçok patolojinin gelişmesine zemin hazırlayan oksidatif stresin arttığını, ek olarak bu hastalarda kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi için uygun zemin geliştiği, bu nedenlerden dolayı bu hastaların saptanması ve tedavilerinin başka patolojilerin gelişmesini engellemede önemli olduğunu göstermektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Borbely AA. From slow waves to sleep hemeostasis: new pespectives. Arch Itail Biol 2001; 139: 53-61.
2. Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an invivo microdialysis study. Nueroscince 2000; 99 (3): 507-517.
3. Iber C, Meoli A, Coleman J, Casey K, Clark R. Definitions of respiratory events in sleep-disordered breathing. Sleep Med 2002; 3: 451-459.
4. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology subcortical networks. Nat Rev Neurosci 2002; 3: 591-605.
5. Mc Cormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebrall cortex and their role in neuromodilation. Prog Neurobiol 1992; 39 (4): 337-388.
6. Rechtschaffen A, Siegel J. Sleep and Dreaming. Kandel, ER, Schwartz JH, Jessel TM (eds). Principles of Neural Science, 4. Baskı. New york: McGraw Hill, 2000: 936-947.
7. Demir A. Uykuda solunum fizyolojisi. Kaynak H, Ardıç S. Uyku Fizyolojisi ve Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Yayınları, 2011: 45-48.
8. Douglas NJ, White DP, Weil JV. Hypoxic ventilatory response descreases during sleep in normal men. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 286-289.
9. White DP, Douglas DJ, Pickett CK. Hypoxic ventilatory response descreases during sleep in normal women. Am Rev Respir Dis 1982; 126: 530-533.
10. Sullivan CE, Issa FG. Patophysiological mechanisms in obstructive sleep apnea. Sleep 1980; 3: 235-246.
11. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping adults. J Appl Physiol 1984; 57: 59-67.
12. Gugger M, Bogershausen S, Schaffler L. Arousal response to added inspiratory resistance during REM and non-REM sleep in normal subjects. Thorax 1993; 48: 125-129.

13. Douglas NJ, White DP, Pickett CK. Respiration during sleep in normal man. *Torax* 1982; 37: 840-844.
14. Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 1983; 55: 813-822.
15. Onal F, Burrows DL, Hart RH, Lopata M. Induction of periodic breathing during sleeping causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1438-1443.
16. Gaye U, Elif K, Muzaffer M. *Solunum Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi* 2017: 316.
17. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
18. Güven SF. Solunum kayıtlarının skorlanması. *Solunum* 2013; 15 (2): 30-34.
19. American Academy of Sleep Medicine ICSD-3: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, 3. Ed, AASM, 2014.
20. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010; 50: 31-50.
21. International Classification of Sleep Disorders, Version 3: Diagnostic Coding Manuel American Academy of Sleep Medicine, 2014.
22. Ciftci TU. Uykuya bağlı solunum bozukluklarında sınıflama ve tanımlar. *Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar*, Ankara, 2005.
23. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-763.
24. Tilkian AG. Hemodynamics in sleep induced apnea: Studies During Wakefulness and Sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85(6): 714-719.
25. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. Portable recording in the assesment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1994; 17 (4): 378-392.

26. Köktürk O, Tathlıoğlu T, Kemalöğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habituel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevelansı. *Tüberküloz ve Toraks* 1997; 45(1): 7-11.
27. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1978; 44(6): 931-938.
28. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598-1605.
29. Ardıç S, Oktay B. Uykuda solunum fizyolojisi. Kaynak H, Ardıç S (eds), *Uyku Fizyolojisi Ve Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp, 2011: 193-198.
30. Stanchina ML, Malthora A, Fogel RB. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 2003; 26: 851-856.
31. Schwab RJ, Remmers JE, Kuna ST. Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds), *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th ed. Missouri: Elsevier Saunders, 2011: 1153-1171.
32. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and Science of Sleep* 2010; 2: 233-255.
33. Çiftçi B. Obstrüktif uyku apne sendromunda üst solunum yolu fizyopatolojisi. In: Acıcan T, Gülbay BE (eds), *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları. Uyku Özel Sayısı* 2008; 1: 46-49.
34. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013-2016.
35. Stradling JR. Obstructive sleep apnea; definition, epidemiology and natural history. *Thorax* 1995; 50: 683-689.
36. Banno K, Kryger M.H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Medicine* 2007; 8: 400-426.

37. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1388-1395.
38. Popovic R, White D. Upper airway muscle activity in anormal woman: Influence hormonal status. *J Appl Physiol* 2008; 84(3): 1055-1062.
39. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162(8): 893-900.
40. Crampette, L. Snoring. *Sleep*. Springer US, 2003: 555-565.
41. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Management of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea in Adults, 2003.
42. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Türk Toraks Derneği Merkezi Kurslar*, Türk Toraks Derneği 2007: 71-82.
43. Sharma SK, Reddy TS, Mohan A, Handa KK, Mukhopadhyay S, Pande JN. Sleep disordered breathing in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2002; 44(2): 99-105.
44. Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673-1689.
45. Ballard RD. Management of patients with obstructive sleep apnea. *J Fam Pract* 2008; 57(8): 24-30.
46. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16(5): 909-913.
47. Mokhlesi B, Gozal D. Update in sleep medicine 2010. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1472-1476.
48. Alfazer S, Cuhadaroglu C, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003; 5(2): 54-58.

49. Schwab RJ, Goldberg A, Pack A. Sleep apnea syndromes in Fishman's Pulmonary Disease and Disorders. A. New York: Mc Graw Hill Book, 1998: 1617-1637.
50. Cozzi F, Pierro A. Glossoptosis-apnoea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985; 75: 836-843.
51. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 649-654.
52. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 437-442.
53. Douglas NJ, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/ hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 344: 653-655.
54. Martikainen K, Partinene M, Urponen H. Natural evolution of snoring: A 5 year follow up study. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 437-442.
55. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 144-153.
56. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 263-276.
57. Deak M, Epstein LJ. The history of polysomnography. *Sleep Med Clin* 2009; 4(3): 313-321.
58. Berry RB, Albertino CL, Harding SM. for American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.5. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2018.
59. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28: 499-521.

60. Carny PR, Berry RB, Geyer JD. Basics of sleep and sleep monitoring. Carny PR, Berry RB, Geyer JD (ed), Clinical Sleep Disorders, 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins, 2005: 3-26.
61. Köktürk O. Uygunun İzlenmesi (1). Normal Uyku. Tüberküloz ve Toraks 1999; 47: 372-380.
62. Köktürk O. Solunum sistemi ve hastalıkları. Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (ed), Uykuda solunum bozukluklarında tanı yöntemleri ve polisomnografi. İstanbul: Medikal Yayıncılık, 2010: 2109-2125.
63. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds), Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005: 1359-1377.
64. Türk Toraks Derneği Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Uzlaşısı Raporu. Uyku evrelerinin skorlanması. Türk Toraks Dergisi 2012; 13: 21-26.
65. Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics 1995; 107(6): 589-595.
66. Avrahami E, Englander M. Relation between CT axial cross-sectional area of the oropharynx and obstructive sleep apnea syndrome in adults. Am J Neuroradiol 1995; 16(1): 135-140.
67. Tunçel U, İnancılı HM, Kürkçüoğlu SS, Enöz M. Can the Müller maneuver detect multilevel obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome? Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 2010; 20: 84-88.
68. Köktürk O, Özol D. Uykuda Solunum Bozuklukları. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri, 2019; 42-52.
69. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59: 347-352.
70. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 279-289.

71. Robinson R, Zwillich CW. Drugs and sleep respiration. Kryger MH, Roth T, Dement C (eds), Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 603-620.
72. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. JAMA 1993; 269: 1548-1550.
73. Schlosshan D, Elliott MW. Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. Thorax 2004; 59: 347-352.
74. Anch MA. Sleepiness and disorders of excessive somnolence. Anch MA (ed). Sleep: A Scientific Perspective. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 196-218.
75. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 1983; 52: 490-494.
76. (No authors listed) Sleep apnea, sleepiness and driving risk. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1463-1473.
77. Aydın H, Sütçigil L. Uykuda Bilişsel İşlevler. Türkiye Klinikleri Psikiyatri, Uykü Bozuklukları Özel Sayısı 2001; 2: 75-78.
78. Karasulu AL. Obstrüktif Uykü Apne Hipopne (OUAH) Sendromu Tanısı. Ankara: Uykü Solunum Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kurslar 2005.
79. Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). Sleep 2000; 23: 102-108.
80. Schwab RJ, Goldberg AN. Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. Otolaryngol Clin North Am 1998; 31: 931-968.
81. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol Allied Sci 1991; 16: 504-509.
82. Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. 3rd ed. Los Angeles: Brain Research Institute, 1973: 1-13.

83. Köktürk O. Obstruktif uyku apne sendromu sonuçları, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273-289.
84. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A. High prevalence of unrecognised sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-2277.
85. Schulz R, Eisele R, Weissman N. Obstructive sleep apnea-an important cardiovascular risk factor. *Deut Arzteblatt* 2006; 103: 775-783.
86. Peppard PE, Young T, Palta M. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.
87. Bazzona LA, Khan Z, Reynolds K. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417-423.
88. Peker Y, Hender J, Kraiczi H. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-86.
89. Berger S, Aronson D, Lavie P. Endothelial progenitor cells in acute myocardial infarction and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 90-98.
90. Parati G, Revere M, Giuliano A. Effects of acetazolamide on central blood pressure, peripheral blood pressure and arterial distensibility at acute high altitude exposure. *Eur Heart J* 2013; 34: 759-766.
91. Cassar A, Mortgenthaler TI, Lennon RJ. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1310-1314.
92. Sajkov D, Wang T, Saunders NA. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1518-1526.
93. Bady E, Achkar A, Pascal S. Pulmonary arterial hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-939.
94. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-1510.

95. Naughton MT, Benard DC, Liu PP. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473-479.
96. Wang H, Parker JD, Newton GE. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
97. Yamamoto U, Mohri M, Shimada K. Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 825-829.
98. Gami AS, Hward DE, Olson EL. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343-346.
99. Ioachimescu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology* 2013; 18: 421-431.
100. Fusco G, Macina F, Macarini L. Magnetic resonance imaging in simple snoring and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Radiol Med* 2004; 108: 238-254.
101. Kono M, Ttsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with some components of metabolic syndrome. *Chest* 2007; 131(5): 1387-1392.
102. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2005; 6: 1115-1121.
103. World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: Worlh Health Organisation, 1999.
104. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA. Obstructive sleep apnoea is independetly associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2004; 25: 735-741.
105. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005; 9(3): 211-224.

106. Young T, Shahar E, Nieto FJ. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
107. Pamidi S, Wroblewski K, Broussard J. Obstructive sleep apnea in young lean men: impact on insulin sensitivity and secretion. *Diabetes Care* 2012; 35: 2384-2389.
108. Ursavaş A, Karadağ M, Güllülü M. Low-grade urinary albumin excretion in normotensive/non-diabetic obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2008; 12: 217-222.
109. Turkey C, Ozol D, Kasapoğlu B. Influence of obstructive sleep apnea on fatty liver disease: role of chronic intermittent hypoxia. *Respir Care* 2012; 57: 244-249.
110. Valipour A, Makker HK, Hardy R. Symptomatic gastroesophageal reflux in subjects with a breathing sleep disorder. *Chest* 2002; 121: 1748-1753.
111. Tasali E, Ip MSM. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 207-217.
112. Köktürk O, Çiftçi B. Overlap sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(3): 328-344.
113. Owens RL, Malhotra A. Sleep –disordered breathing and COPD: The Overlap Syndrome. *Respiratory Care* 2010; 55(10): 1333-1346.
114. ICSI Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. www.icsi.org (6. Ed.), 2008.
115. Chung YM, Kim JS, Yoo YD. A novel protein, Romo1, induces ROS production in the mitochondria. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 347(3): 649–655.
116. Kim JJ, Lee SB, Park JK, Yoo YD. TNF-alpha-induced ROS production triggering apoptosis is directly linked to Romo1 and Bcl-X (L). *Cell Death Differ* 2010; 17(9): 1420–1434.
117. Lee SH, Lee JS, Lee EJ, Min KH, Hur GY, Lee SH, et al. Serum reactive oxygen species modulator 1 (Romo1) as a potential diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2014; 85 (2): 175–181.

118. Shin JA, Chung JS, Cho SH, Kim HJ, Yoo YD. Romo1 expression contributes to oxidative stress-induced death of lung epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 439(2): 315–320.
119. Chung JS, Park S, Park SH. Overexpression of Romo1 promotes production of reactive oxygen species and invasiveness of hepatic tumor cells. *Gastroenterology* 2012; 143(4): 1084–1094.
120. Kowluru RA, Kowluru V, Xiong Y, Ho YS. Overexpression of mitochondrial superoxide dismutase in mice protects the retina from diabetes-induced oxidative stress. *Free Radical Biol Med* 2006; 41(8): 1191–1196.
121. Chung YM, Lee SB, Kim HJ, Park SH, Kim JJ, Chung JS, Yoo YD. Replicative senescence induced by Romo1-derived reactive oxygen species. *J Bio Chem* 2008; 283(48): 33763–33771.
122. Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: Sources Reactivities and Roles in the Etiology of Human Diseases. *Natural Antioxidants in Human and Disease* 1994; 25-62.
123. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015; 97: 55-74.
124. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-1111.
125. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaides AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
126. Niki E. Antioxidant in relation to lipid peroxidation. *Chem Phy Lipids* 1987; 44: 227-253.
127. Placer CA, Cushman LL, Johnson BC. Estimation of product of lipid peroxidation [Malondyaldehyde] in biochemical systems. *Anal Biochem* 1990; 16: 259-264.
128. Porter NA. Chemistry of lipid peroxidation. *Meth Enzymol* 1984; 105: 273-283.

- 129.** Mark R, McCall, Balz F. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radic Biol And Med* 1999; 26: 1034-1053.
- 130.** Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 9265-9269.
- 131.** Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
- 132.** Rio DD, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Met Cardiovasc Dis* 2010; 15: 316-328.
- 133.** Rifici VA, Khachadrian AK. The inhibition of low density lipoprotein oxidation by estradiol. *Metabolism* 1992; 41: 1110-1114.
- 134.** Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P. Association between serum malondialdehyde levels and mortality in patients with severe brain trauma injury. *J Neurotrauma* 2015; 32: 1–6.
- 135.** Yalta K, Sivri N, Yalta T, Geyik B, Aksoy Y, Yalta EY, et al. Copeptin (C-terminal provasopressin): a promising marker of arrhythmogenesis in arrhythmia prone subjects? *Int J Cardiol* 2011; 148-105.
- 136.** Seligman R, Seligman BG, Teixeira PJ. Comparing the accuracy of predictors of mortality in ventilator-associated pneumonia. *J Bras Pneumol* 2011; 37(4): 495-503.
- 137.** Katan M, Morgenthaler N, Widmer I. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29(3): 341-346.
- 138.** Ozben S, Guvenc TS, Huseyinoglu N. Low serum copeptin levels in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2013; 17: 1187–1192.
- 139.** Redline S, Tishler PV, Tosteson TD. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682–687.
- 140.** Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 583–602.

141. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 243–253.
142. Thakre TP, Mamtani MR, Kulkarni H. Lack of association of the APOE epsilon 4 allele with the risk of obstructive sleep apnea: meta-analysis and meta-regression. *Sleep* 2009; 32: 1507–1511.
143. Varvarigou V, Dahabreh IJ, Malhotra A. A review of genetic association studies of obstructive sleep apnea: field synopsis and meta-analysis. *Sleep* 2011; 34: 1461–1468.
144. Xu H, Qian Y, Guan J, Yi H, Yin S. No association between the ApoE ε2 and ε4 alleles and the risk of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep* 2015; 3(3): 313–318.
145. Huang Y, Mahley RW. Apolipoprotein E: structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases. *Neurobiol Dis* 2014; 72: 3–12.
146. Larkin EK, Patel SR, Redline S, Mignot E, Elston RC, Hallmayer J. Apolipoprotein E and obstructive sleep apnea: evaluating whether a candidate gene explains a linkage peak. *Genet Epidemiol* 2006; 30(2): 101–110.
147. Dada N, Kim NW, Wolfert RL. Lp-PLA2: an emerging biomarker of coronary heart disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2002; 2(1): 17–22.
148. Karabina SA, Elisaf M, Bairaktari E, Tzallas C, Siamopoulos KC, Tselepis AD. Increased activity of platelet-activating factor acetylhydrolase in lowdensity lipoprotein subfractions induces enhanced lysophosphatidylcholine production during oxidation in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27(7): 595–602.
149. Corson MA, Jones PH, Davidson MH. Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol* 2008; 101: 41–50.
150. Oei HHS, van der Meer IM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stijnen T, Breteler MMB, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with risk of

coronary heart disease and ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2005; 111(5): 570–575.

151. Romano S, Salvaggio A, Lo Bue A, Marrone O, Insalaco G. A negative expiratory pressure test during wakefulness for evaluating the risk of obstructive sleep apnea in patients referred for sleep studies. *Clinics* 2011; 66: 1887-1894.
152. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683–1692.
153. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, Mucska I. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2012; 16: 393–398.
154. Ye L, Qian Y, Li Q. Serum Romo1 is significantly associated with disease severity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2018; 22(3): 743-748.
155. Baysal E, Taysi S, Aksoy N, Uyar M, Celenk F, Karatas Z A. Serum paraoxonase, arylesterase activity and oxidative status in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(6): 770-774.
156. Gunbatar H, Kaplan HS, Yildiz S. Is There a Correlation Between Obstructive Sleep-Apnea Syndrome Severity and Prolidase Activity as an Oxidative Stress Marker? *Niger J Clin Pract* 2020; 23(2): 252-257.
157. Asker S, Asker M, Sarikaya E, Sunnetcioglu A, Aslan M, Demir H. Oxidative stress parameters and their correlation with clinical metabolic and polysomnographic parameters in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(7): 11449-11455.
158. Sunnetcioglu A, Alp HH, Sertogullarından B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Evaluation of oxidative damage and antioxidant mechanisms in copd, lung cancer, and obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Care* 2016; 61(2): 205-211.
159. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008; 134(4): 686–692.

- 160.** Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep & Breathing* 2011; 15(3): 275–282.
- 161.** Driessen C, Plomp RG, van der Spek PJ, Ince C, Kulik W, Mathijssen IM, Joosten KF. Is there an effect of obstructive sleep apnea on oxidative stress and inflammatory parameters in patient with craniofacial anomalies. *J Craniofac Surg* 2013; 24(6): 1908-1613.
- 162.** Yıldırım T, Alp R. The Role of Oxidative Stress in the Relation Between Fibromyalgia and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(1): 20-29.
- 163.** Vittos O, Toana B, Vittos A, Moldoveanu E. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2): a review of its role and significance as a cardiovascular biomarker. *Biomarkers* 2012; 17(4): 289–302.
- 164.** Moldoveanu E, Tanaseanu C, Tanaseanu S, Kosaka T, Manea G, Marta DS, Popescu LM. Plasma markers of endothelial dysfunction in type-2 diabetes patient. *Eur J Intern Med* 2006; 17 (1): 38–42.
- 165.** Voors AA, von Haehling S, Anker SD. C-terminal proasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J* 2009; 30(10): 1187-1194.
- 166.** Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, Morgenthaler NG, et al. C-terminal proasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007; 115(16): 2103-2110.
- 167.** Çınarka H, Kayhan S, Karataş M, Yavuz A, Gümüş A, Özyurt S, et al. Copeptin: a new predictor for severe obstructive sleep apnea. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 589-594.
- 168.** Güvenç TS, Özben S. Copeptin levels in OSAS patients: still an unresolved issue. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(19): 3539-3540.

- 169.** Akkoyun DC, Akyuz A, Tulubas F, Altıntas N, Alpsoy S, Mutlu LC, et al. The serum copeptin levels in obstructive sleep apnea patients with prehypertensive. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(9): 1721-1728.
- 170.** Moise LG, Marta DS, Raşcu A, Moldoveanu E. Serum lipoprotein-associated phospholipase A2 in males with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Acta Endocrinol (Buchar)* 2018; 14(1): 36-42.
- 171.** Chenyu Xu, Fenfang Yu, Shan Mao, Ying Shi, Qian Li, Surong Fang, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 predicted cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Med* 2020; 163: 105881.
- 172.** Uyru E, Balbay O, Annakkaya AN, Gulec Balbay E, Silan F, Arbak P. The relationship between obstructive sleep apnea syndrome apolipoprotein E genetic variants. *Respiration* 2015; 89(3): 195-200.
- 173.** Pellegrino R, Mazzotti DR, Guindalini C, Santos-Silva R, Bittencourt LRA, Tufik S. Apolipoprotein E Polymorphisms and Sleep Quality in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin Chim Acta* 2011; 412 (23-24): 2223-2227.

6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında Diyarbakır'ın Ergani İlçesi'nde doğdum, İlk, Orta ve Lise öğrenimimi Ergani'de tamamladım. 2006 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimime başladım. 2012 yılında bu okuldan mezun oldum. 2016 yılında İstanbul Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde Uzmanlık eğitimime başladım. 2017 yılında Fırat Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na geçiş yaptım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve iki çocuk babasıyım.

