

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

**OBSTRUKTİF UYKU APNE SENDROMLU
HASTALARDA MONOSİT
KEMOATRAKTAN PROTEİN-1 GEN
POLİMORFİZMİNİN SIKLIĞI**

Dr. Buğra KERGET

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer ARAZ

ERZURUM - 2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 09.02.2017 tarih ve 42190979-01-302.14.05-E.1700045338 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Buğra KERGET'in "Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 Gen Polimorfizminin Sıklığı" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 21.02.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

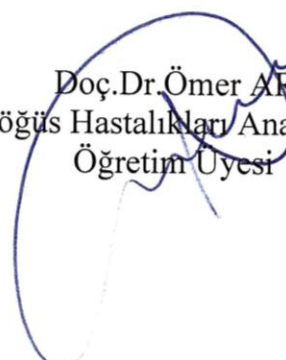
Bilgilerinize arz ederiz.



Prof.Dr. Leyla SAGLAM
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı



Prof.Dr. Müşerref Şule AKÇAY
Başkent Üniversitesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi



Doç.Dr. Ömer ARAZ
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 25.08.2015 tarih ve 1500048741 sayılı yazısı ile “ **Obstruktif Uyku Apne Sendromlu Hastalarda Monosit Kemoatraktan Protein-1 Gen Polimorfizminin Sıklığı** ” konulu tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Buğra KERGET tarafından çalışılması uygun görülmüştür.

Seçilen konu incelenmek üzere Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nca 09.09.2015 tarih ve 3 sayılı oturumunun 32 nolu kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir. Çalışma Etik Kurulu Başkanlığı'nca görüşülmüş ve 16.10.2015 tarih ve 173 sayılı oturumunun 9 nolu kararı ile etik kurallara uygun görülmüştür.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
TEŞEKKÜR	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. OSAS'ın Tarihçesi	2
2.2. Anatomi	3
2.2.1. Üst Solunum Yollarının Konfigürasyonu.....	3
2.2.1.1. İskelet Yapı.....	3
2.2.1.2. Yumuşak Dokular.....	4
2.2.2. Nazal Obstrüksiyon	4
2.2.3. Üst Solunum Yolunun Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı	4
2.2.4. Hava Yolu Uzunluğu.....	5
2.2.5. Yerçekimi ve Vücut Pozisyonu	5
2.3. Mekanik Faktörler	5
2.3.1. Faringeal Kollapsibilite	5
2.3.2. Üst Solunum Yolu İnflamasyonu	5
2.4. Nöromuskuler Fonksiyon	6
2.4.1. Motor Fonksiyon	6
2.4.2. Üst Solunum Yolları Nöropatisi.....	6
2.4.3. Üst Solunum Yolları Kas Fonksiyonu.....	6
2.5. Solunum Kontrol İnstabilitesi	7
2.5.1. Apneik Eşik	7
2.5.2. Loop Gain.....	7
2.6. Genetik	8
2.7. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	8
2.8. Erişkinlerde Obstruktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri.....	11

2.9. Uyku Evreleri	11
2.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu.....	14
2.10.1. Tanımlar	15
2.10.2. Epidemiyoloji	16
2.10.3. Fizyopatoloji.....	17
2.10.4. Risk Faktörleri.....	17
2.10.5. Klinik Bulgular.....	19
2.10.5.1. Semptomlar	19
2.10.5.2. Fizik Muayene	21
2.10.6. Tanı Yöntemleri	22
2.10.6.1. Radyolojik Tanı.....	22
2.10.6.2. Endoskopik Tanı.....	22
2.10.6.3. Polisomnografi	22
2.10.6.4. Yardımcı Tanı Yöntemleri	24
2.10.7. Tedavi Yöntemleri.....	24
2.10.7.1. Genel Önlemler	24
2.10.7.2. Medikal Tedavi.....	25
2.10.7.3. Ağız İçi Araçlar	25
2.10.7.4. Cerrahi Tedavi.....	25
2.10.7.5. Positive Airway Pressure (PAP) Tedavisi.....	25
2.10.8. OSAS Sonuçları	27
2.10.8.1. OSAS ve Kardiyovasküler Sonuçları	28
2.10.9.1. Oksidatif Stres ve Ateroskleroz.....	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	33
3.1. Hasta Popülasyonu	33
3.2. Uyku Çalışması	34
3.3. Hastadan Kan Alınması.....	35
3.4. Moleküler Analizler	35
3.4.1. Total DNA İzolasyonu	35
3.4.1.1. İzolasyonda Kullanılan Malzemeler.....	35
3.4.1.2. İzolasyon Protokolü.....	35

3.4.2. Spektrofotometrede İzole Edilen DNA Örneklerinin Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü.....	36
3.4.3. rs1024610 Polimorfizmi Çalışması	37
3.4.4. rs1024611 Polimorfizmi Çalışması:	38
3.5. Yeniden Oluşturma Protokolü (Reconstitution).....	40
3.5.1. Gerçek Zamanlı PCR Algılama Protokolü.....	40
3.5.2. Amplifikasyon Protokolü	41
3.5.3. Sonuçların Yorumlanması	41
3.6. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	58
KAYNAKLAR	59

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Uyku Evrelerinin Skorlanması	14
Tablo 2. OSAS İle İlişkili Hastalıklar	19
Tablo 3. Epworth Uykululuk Skalası (EUS)	21
Tablo 4. OSAS Sonuçları	28
Tablo 5. OSAS İle İlişkili Kardiyovasküler Bozukluklar.....	29
Tablo 6. OSAS, OSAS+KAH, Kontrol Gruplarının Demografik Özellikler ve Laboratuvar Değerleri Doğrultusunda Analizi	44
Tablo 7. Grupların Cinsiyete Göre Analizi	45
Tablo 8. rs1024611 SNP Gruplar Arasında Oransal Analizi	46
Tablo 9. rs1024610 SNP Gruplar Arasında Oransal Analizi	47
Tablo 10. Gruplar Arasında OSAS Ağırlık Derecesi Analizi	48
Tablo 11. OSAS Grubunda Ağırlık Derecesinin Cinsiyete Göre Gruplar Arasında İstatistiksel Analizi	49
Tablo 12. OSAS+KAH Grubunda OSAS Ağırlık Derecesinin Cinsiyete Göre Gruplar Arasında İstatistiksel Analizi	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Friedman Dil Pozisyonu	22
Şekil 2. BPAP Mekanizması.....	26
Şekil 3. OSAS ve Ateroskleroz.....	32
Şekil 4. Örneklerin rs1024610 Polimorfizmi İçin Allelik Diskriminasyon Yöntemiyle Analiz Görünümü.....	38
Şekil 5. Örneklerin T786C Polimorfizmi İçin Allelik Diskriminasyon Yöntemiyle Analiz Görünümü.....	39
Şekil 6. Kit Bileşenleri.....	40
Şekil 7. Primer/prob Karışımı İçin Reaksiyon Karışımı Hazırlanması.....	40
Şekil 8. Pozitif Kontrol DNA'sının RNAaz/DNAaz'sız Suda Seyreltilmesi	41
Şekil 9. Oasig TM , PrecisionPLUS TM ve PrecisionFAST TM 2x qPCR Protokolü.....	41

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda asistanlık hayatımın son gününe kadar meşakkatli bu süreçte tecrübeleri ve bilgisiyle daima bana yardımcı olan başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Leyla SAĞLAM olmak üzere Prof. Dr. Hasan KAYNAR, Prof. Dr. Mehmet MERAL hocalarıma,

Meslekte güven duygumun oluşmasında bilgisiyle ve desteği her zaman yanımda olan Prof. Dr. Metin AKGÜN hocama,

Mesleğe başladığım ilk günden itibaren ben de yeri apayrı olan ilgisi, sıcaklığıyla abla şevkatini bana yaşatan Doç. Dr. Elif YILMAZEL UÇAR hocama

Kongrelerde sunumlarımda, kafama takılan sorunlarımda, tezimin hazırlanmasında yani kısacası asistanlığımın her anında yanımda olan Doç. Dr. Ömer ARAZ hocama,

Göreve başladığı kısa süreden itibaren her anımızda yanımda olan yoğun bakımda tecrübelerinden istifade etmemizi sağlayan Yrd. Doç. Dr.Nafiye YILMAZ hocama,

Rotasyon eğitimi aldığım kliniklerde çalıştığım tecrübelerini benden esirgemeyip eğitimime katkı sağlayan tüm hocalarıma,

Tez aşamasında yardımlarıyla her zaman destek olan başta Dr. Haktan Bağış ERDEM, Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Serkan EROL ve görev yaptığım sürede tanıdığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Başta Ayşe Kabul olmak üzere nöbetlerde, masai de elimiz ayağımız olmaktan ötesini sağlayan hemşire arkadaşlarıma,

Desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen anneme, babama, abime,

Her zaman yanımda olan eşim Ferhan KERGET 'e ve biricik oğluma,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

Dr. Buğra KERGET

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

OSAS	: <i>Obstructive Sleep Apnea Syndrome</i>
MCP-1	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
AHI	: Apne Hipone İndeksi
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
PCR	: <i>Polimeraze Chain Reaction</i>
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
PaCO ₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
CO ₂	: Karbondioksit
REM	: <i>Rapid Eye Movement</i>
Non-REM	: <i>Non-Rapid Eye Movement</i>
ÜSY	: Üst Solunum Yolları
ICSD	: <i>International Classification of Sleep Disorders</i>
PSG	: Polisomnografi
EUS	: Epworth Uyku Skalası
FDP	: Friedman Dil Pozisyonu
EMG	: Elektromyogram
EEG	: Elektroensefalogram
EOG	: Elektrookulogram
EKG	: Elektrokardiyografi
Hz	: Hertz
µV	: Mikrovolt
AASM	: <i>American Academy of Sleep Medicine</i>
RERA	: <i>Respiratory Effort Related Arousal</i>
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
AİA	: Ağız İçi Araç
CPAP	: <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
PAP	: <i>Positive Airway Pressure</i>
BPAP	: <i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>

AVAPS : *Avarage Volume Assured Pressure Support*
ASV : *Adaptive Servo Ventilation*
IPAP : *Inspiratory Positive Airway Pressure*
EPAP : *Expiratory Positive Airway Pressure*



ÖZET

GİRİŞ: Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS); tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları, sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ve buna sekonder endotel disfonksiyonu ile karakterize bir sendromdur. Hipoksi sonucu aktive edilmiş endotel hücrelerinden salınan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) hücre göçünde ve aterogeneze görev alan bir kemokindir. Çalışmamızda ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynayan MCP-1'in rs1024610-rs1024611 tek nükleotid polimorfizm (SNP) düzeylerini ek hastalığı olmayan OSAS'lı hastalar, koroner arter hastalığı (KAH) dışında ek hastalığı olmayan OSAS'lı hastalar ve sağlıklı popülasyon arasındaki düzeyini karşılaştırmayı hedefledik.

YÖNTEM: Çalışmamıza Kasım 2014-Aralık 2016 tarihleri arasında uyku laboratuvarında tüm gece polisomnografi yapılarak tanı konulan 18 yaş üstü (ortalama 53) 201 OSAS'lı hasta (66 erkek, 44 kadın OSAS ve 54 erkek, 37 kadın OSAS+KAH) ve 100 sağlıklı (50 erkek, 50 kadın) kontrol grubu dahil edildi. Olgular horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali ve Epworth uykululuk skalası temel alınarak değerlendirildi. Demografik özellikler (yaş, cinsiyet) ve antropometrik ölçümleri (boy, beden kitle indeksi (BKİ)) not edildi. Hastalardan uyku laboratuvarına yattıktan sonra MCP-1 rs1024610-rs1024611 SNP değerlendirmek için 5 cc venöz kan alındı.

BULGULAR: OSAS'lı popülasyonda sağlıklı popülasyona nazaran BMI, AHI, trigliserit, ortalama desaturasyon anlamlı olarak yüksek gözlemlendi. ($p<0,05$) OSAS+KAH birlikteliğinde ise yalnızca OSAS olanlara nazaran BMI, AHI, LDL kolesterol, kolesterol düzeyi ve ortalama desaturasyon daha yüksek idi ($p<0,05$). MCP-1 rs1024611 SNP analizinde OSAS+KAH olan grupta homozigot mutasyon OSAS ve kontrol grubuna nazaran daha yüksek idi ($p<0,001$). MCP-1 rs1024610 SNP analizinde her 3 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

SONUÇ: MCP-1 rs1024611 SNP homozigot mutasyonu bulunan OSAS'lı hastalarda KAH daha sık gelişmektedir. MCP-1 rs1024610 SNP'de ise gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Anahtar kelimeler: ateroskleroz, monosit kemoatraktan protein-1, obstrüktif uyku apne sendromu

ABSTRACT

INTRODUCTION: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a syndrome that characterized by recurrent upper respiratory tract obstructions episodes, often reduction of the arterial oxygen saturation and consequent secondary endothelial dysfunction. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), is a chemokine that has activity in cell migration and atherogenesis and secreted from the endothelial cells which activated by hypoxia. In present study, we aimed to compare the levels of rs1024610-rs1024611 single nucleotide polymorphism (SNP) of MCP-1 that plays important role in the development of atherosclerosis between the OSAS patients without comorbidity disease, OSAS patients with only coronary arterial disease (CAD) and healthy population.

METHOD: 201 OSAS patients (66 male, 44 female OSAS and 54 male, 37 female OSAS+KAH) who were mean aged 53 years and were diagnosed having full polysomnography all night at the sleep laboratory and 100 (50 male, 50 female) healthy control enrolled into the study between November 2014 to December 2016. Cases were examined based on snoring, periodic apnea, daytime sleepiness by Epworth sleep scale. Demography (age, sex, smoking history) and anthropometric measurements (height, body mass index [BMI]) were recorded. From each patient, 5cc venous blood was taken after hospitalization to the sleep laboratory for analyze MCP-1 rs1024610-rs1024611 SNP.

RESULTS: In the population with OSAS; BMI, AHI, triglyceride and mean desaturation were high compared to the healthy controls. ($p < 0,05$) In the OSAS+CAD group, BMI, AHI, LDL cholesterol, cholesterol and mean desaturation levels were higher, compared to the patients with OSAS. In the analysis of MCP-1 rs1024611 SNP homozygote mutation was higher in the OSAS+CAD group compared to the healthy group and with OSAS group. ($p < 0,001$) In the analysis of MCP-1 rs1024610 SNP, we didn't find any important differences between these 3 groups.

CONCLUSION: CAD prevalence is higher in the OSAS patients with MCP-1 rs1024611 SNP homozygote mutation. We didn't find any important difference between levels of MCP-1 rs1024610 mutation in the groups.

Key Words: atherosclerosis, monocyte, chemoattractant protein-1, obstructive sleep apnea syndrome

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku yaşamımızın üçte birlik kısmını geçirdiğimiz sağlıklı yaşamın vazgeçilmez bir unsurudur. Uykunun solunum fizyolojisi üzerine etkileri 1965 yılında Gastaut tarafından uygulanan ve günümüzde de uyku apne sendromunda ‘altın standart’ olarak kabul edilen polisomnografi tetkikiyle gösterilmiştir. (1-5)

Obstruktif uyku apne sendromu, uyku sırasında üst hava yollarında tekrarlayan apne/hipopne epizodları ve solunumsal olaylara eşlik eden oksijen desatürasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Hastalığın tanısında polisomnografi yöntemi kullanılmaktadır. Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi OSAS’ı; hafif OSAS (Apne Hipopne İndeksi (AHİ):5-15), orta OSAS (AHİ:15-30) ve ağır OSAS (AHİ>30) olarak 3 gruba ayırmıştır. (6)

OSAS’lı hastalarda tekrarlayan apne/hipopne epizodları sonucunda meydana gelen oksidatif stres sonrasında çeşitli inflamatuvar kemokinler salınmaktadır. Kemokinler, inflamasyonun önemli bir göstergesi olup enfeksiyon, doku hasarı, alerji, malign tümör patofizyolojisi, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabetle ilişkisi olduğu ileri sürülen geniş polipeptit ailesinden oluşmaktadır. Bu kemokinlerden biri de MCP-1 proteinidir. MCP-1, CCL2 geni tarafından kodlanır ve mononükleer hücrelerin aktivasyonunda, enfeksiyon bölgesine migrasyonunda önemli rol oynamaktadır. MCP-1 rs1024610 - rs1024611 genlerindeki polimorfizmin ateroskleroz ve diyabet üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmalarda her iki hasta popülasyonunda da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. (7)

OSAS’lı hastalarda erken dönemde arter duvarında ortaya çıkan intimal ve medial duvardaki kalınlaşma ilerleyen dönemlerde ateroskleroz açısından anlamlı bir risk oluşturmaktadır. (8) Mevcut gen polimorfizmi ile yapılan çalışmalarda diyabetik hastalarda anlamlı ölçüde ateroskleroz etiyolojisinde rol aldığı bildirilmiştir.(9) Fakat, diyabetik olmayan hastalarda ateroskleroz ile OSAS ilişkisini gösterebilecek gen polimorfizmi hakkında bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu nedenle, sunulan çalışmada endotel hasarı ve aterosklerotik plak gelişiminde önemli rol oynayan MCP-1 rs1024610 ve rs1024611 gen polimorfizmlerinin diyabetik ve ateroskleroza olmayan OSAS’lı hastalarla, diyabetik olmayan ateroskleroza olan OSAS’lı hastaların normal popülasyonla karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSAS'ın Tarihçesi

OSAS'ın tarihçesi insanlık tarihi kadar eski dönemlere dayanmaktadır. Araştırmalara göre M.Ö 360 yılında Büyük İskender döneminde, Karadeniz Ereğli civarında yaşayan Dionysius'un OSAS semptomlarından tümüne sahip olduğu yazmaktadır. Dionysius' un şişman, sık sık uyuklayan ve uyku sırasında apneleri girdiği ve apneye girdiği zaman iğne batırılarak uyandığı belirtilmektedir. (1, 10)

1816 yılında Kraliyet ailesi cerrahı olan William Wadd, şişmanlığın bir hastalık olduğunu solunumu zorlaştırdığını, şişman insanların yemek yerken bile uyukladıklarını ve bu insanların nabızlarının normal insanlara göre zayıf olduğunu yayınladığı kitabında belirtmiştir. (1)

19. yüzyılda yaşamış olan Charles Dicknes o dönemde OSAS'ı en iyi tarifleyen yazarlardan olmuştur. O dönemde Samuel Pickwic isimli zengin bir İngiliz 'Pickwic' isimli bir kulüp kurmuştur ve bu kulüpteki insanların özelliklerini kaleme alması üzerine Charles Dicknes'ı görevlendirmiştir. Başta kulübün kurucusu olan Samuel Pickwic olmak üzere kulübün üyelerinin çoğu şişman ve olur olmaz yerlerde uyuklayan ve horlayan kişilerden oluşmaktaydı. (4, 10-12)

19. yüzyıl sonlarında İngiliz doktorlardan Hill ve Wells, burun tıkanıklığı ve farengeal hastalıklara bağlı solunum problemlerini yazmışlardır. William Osler 1906'da yazdığı "Principles and Practice Medicine" isimli kitabında bazı şişman kişilerde horlama ve uyku bozukluğundan söz etmiş ve hastaların çoğunu Pickwic Paper'deki kişilere benzediğini işaret etmiştir. Burwell ve arkadaşları, 1956 yılında, American Journal of Medicine dergisinde aşırı şişmanlık ile birlikte bulunan hipoventilasyonu "Pickwickian Sendromu" olarak isimlendirmişlerdir. (1, 4, 12)

Uyku tıbbıyla ilgili ilk kurumsal gelişme, 1975 yılında 'Association of Sleep Disorders Center' in (ASDC) kurulmasıyla olmuştur. Yıl 1979 da ise ASDC ve APSS (Association for the Psychophysiological Study of Sleep) 3 yıllık bir çalışmanın ardından ilk uyku bozuklukları sınıflaması olan Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders'ı yayınlamışlardır. (13)

Uyku apne sendromunun cerrahi ve mekanik yöntemlerle başarıyla tedavi edilebilir hale gelmesi 1980'li yıllarda uyku tıbbının gelişiminde önemli bir adım

olmuş ve çalışmalar giderek artmaya başlamıştır. 1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturalya'da uyku tıbbı ayrı bir uzmanlık dalı olmuştur. (14)

Türkiye'de ilk uyku araştırmaları derneği 1988 yılında kurulmuş ve 1990 yılından itibaren bilimsel toplantı ve kurslar organize ederek uyku tıbbının ülkede bilinirliği ve bu alanda uzmanların yetişmesi sağlanmaya çalışılmıştır.

2.2. Anatomi

Üst solunum yolları konuşma, yutma ve solunum gibi farklı kompleks fonksiyonel değişikliklerin gerçekleştiği ve kollabe olma eğiliminde müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokularda oluşan farenksin insanlarda diğer memelilerden farklı olarak üstte burun ve en altta larenks gibi uçları rijit bir desteği yoktur. Bu nedenle farengeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ve çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilator kas aktivitesine bağlıdır. (14-18)

2.2.1. Üst Solunum Yollarının Konfigürasyonu

Üst solunum yollarının en gevşek 4 bölgesi bulunmaktadır. Bunlar nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenkstir. Burun kanatlarından sert damağa kadar olan kısma nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasına velofarenks, yumuşak damak ile dil kökü arasındaki bölgeye orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmente de hipofarenks denmektedir. (14, 16)

OSAS'lı hastalarda üst solunum yollarında normal bireylere nazaran önemli farklılıklar bulunmaktadır. Hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal bölgede gerçekleşmektedir. (16, 18)

2.2.1.1. İskelet Yapı

Bazı OSAS'lı hastalarda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasiyal yapılarda kontrollere kıyasla önemli farklılıklar bulunduğu tespit edilmiştir. Üst solunum yolunun kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OSAS şiddeti ile koreledir. (16, 17, 19)

2.2.1.2. Yumuşak Dokular

OSAS'lı hastalarda yapılan manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile üst solunum yollarının kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, anterior-posterior çapa göre daha dar olarak uzanım gösterdiği gözlenmiştir. Üst solunum yollarının lateral darlığı, parafarengeal yağ dokusunda ve musküler farengeal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve üst solunum yollarındaki yumuşak doku hacmi OSAS şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca makroglossi ve tonsiller hipertrofi de OSAS patogenezisinde rol oynamaktadır. (16, 17)

2.2.2. Nazal Obstruksiyon

Septal deviasyon, nazal polipler gibi mekanik yada inflamatuvar, akut ve kronik rinit gibi vazomotor nedenlere bağlı nazal obstruksiyonun OSAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstruksiyon varlığında hava akım rezistansında artış meydana gelir. Bu koşullarda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuvar basınca ihtiyaç vardır. Sonuçta üst solunum yolu rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstruksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yollarında kollapsa yol açmaktadır. Nazal obstruksiyon varlığında, nöromusküler tonusun devam ettirilebilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı ve ağzın açık kalması ile hava yolu stabilizasyonun bozulduğu ve yüzey geriliminin arttığı da gözlenmiştir. (16-19)

2.2.3. Üst Solunum Yolunun Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı

Akciğer hacminin artması trakeanın kaudal traksiyonu ve farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak üst hava yollarının kesit alanının artmasına, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak kolay kollabe olmasını önler. Ancak obezite varlığında sırt üstü yatış pozisyonunda azalan akciğer hacimleri nedeniyle bu fonksiyonel denge bozulur ve farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olur. (16-18, 20)

2.2.4. Hava Yolu Uzunluğu

Hava yolunun uzunluğu kollabe olmaya kolaylaştırmaktadır. Erkeklerde kadınlara nazaran hava yolu uzunluğunun fazla olması nedeniyle OSAS prevelansı kadınlara nazaran daha yüksektir. (16, 17)

2.2.5. Yerçekimi ve Vücut Pozisyonu

Bireyin postürü özellikle yer çekiminin etkisi ile üst solunum yollarının kesitsel boyutunda ve şeklinde değişikliklere neden olmaktadır. Özellikle supin pozisyonunda yatışlarda dil ve palatal yapıların posterior doğru yer değiştirmesi, indirek olarak akciğer hacimlerinde azalmaya yol aarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır. (16, 17)

Obstruktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi horlamanın şiddeti supin pozisyonunda kötüleşmektedir. (16)

2.3. Mekanik Faktörler

2.3.1. Faringeal Kollapsibilite

Normal insanlarda üst solunum yollarındaki net kuvvetler, üst solunum yollarını aık tutma eğilimindedir ancak obez kişilerde hava yolu basıncının atmosferik basınca daha yakın olması hava yolunun kollabe olmasını sağlar. (14, 16, 18, 20)

2.3.2. Üst Solunum Yolu İnflamasyonu

OSAS'lı hastalarda üst solunum yollarında hem mukozal dokuda hem de müsküler dokuda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden aılmasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stresin mevcut inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnflamasyonun ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan dem ve kalibresinde azalma hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. (16)

2.4. Nöromuskuler Fonksiyon

2.4.1. Motor Fonksiyon

Üst solunum yollarında hava yolu açıklılığının idamesi için koordineli kompleks olarak çalışan 20 den fazla kas bulunmaktadır. Üst solunum yolunun açıklılığının idamesinde en önemli dilatör kas genioglossus kasıdır. Bu kasın aktivitesinde 2 kontrol yolu önemlidir. Birincisi negatif luminal basınca yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kasının aktivasyonu ikincisi ise medulladaki respiratuar nöronlar genioglossus kasını diyaframdan 50-100 milisaniye önce aktive ederek inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunu açıklılığını sağlarlar. (16, 17)

OSAS'lı hastalarda obstruksiyon sadece uyku sırasında gözlenir. Uyanıklık sırasında üst hava yolları açıklığı sağlayabilirken uyku sırasında bu fonksiyonunda bozukluk meydana gelir. Uyku sırasında üst hava yolları dilator kas aktivitesi non-REM (Non Rapid Eye Movement) ve REM (Rapid Eye Movement) uykusu sırasında önemli dercede azalmıştır. Hastaların yapılan araştırmalarda uyanıklık sırasında üst hava yolları dilator kas aktivitesinde önemli derecede artış tespit edilmiştir ki bu mevcut durumun kompensasyonuna sekonder ortaya çıktığı lehine yorumlanmıştır. (16, 20)

2.4.2. Üst Solunum Yolları Nöropatisi

OSAS'a katkıda bulunan faktörlerden biri de bozulmuş üst solunum yolları afferent nöral fonksiyon sonucunda ortaya çıkan intraluminal basınç ile ilişkili bilgi iletiminin azalmasıdır. Bu nöropatiden horlamayla ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stress ve her ikisinden kaynaklanan inflamasyon, OSAS'da bulunan üst solunum yolları nöropatisinin nedenleridir. (16, 21, 22)

2.4.3. Üst Solunum Yolları Kas Fonksiyonu

OSAS'ta değişmiş nöronal mekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizmada kontraktıl fonksiyonların bozulmasıdır. OSAS'ta üst solunum yolları kasları hipoksik şartlar altında çalışmaktadır. Bu durum ilerleyen

dönemlerde lif modifikasyonuna neden olmaktadır. Bu modifikasyon neticesinde yorgunluk dirençli tip 1 liflerin yerini, artmış güç oluşturan ama yorgunluğa direnci olmayan tip 2 lifleri almaktadır. OSAS'ta kontraktilite korunsa da yorgunluk artmaktadır. Artmış adaptif yük neticesinde kontraktilite fonksiyonu bozulan kas hasarı ve inflamasyon gelişebilir. (16, 23, 24)

2.5. Solunum Kontrol İnstabilitesi

Hastaların obstruktif solunum olaylarında uyku ile arousal arasında seyreden sıklık solunum paterni tipik olarak gözlenen özelliştir. OSAS patogenezisinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır. (14, 16, 18, 20)

2.5.1. Apneik Eşik

Sağlıklı insanlarda apneik eşik oluşturan en düşük PaCO_2 düzeyi uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mm_Hg altındadır. Kişilerde PaCO_2 değeri apneik eşiğin altında ise apne gelişir. Arousal ile birlikte tipik olarak apne veya hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur. Hastanın tekrar uykuya geçmesi ile PaCO_2 düzeyin altına indiğinde tekrar apne gelişir. Bu durum santral apnenin patogenezisinde önemlidir. Solunum sonrası gelişen aşırı yanıt hava yolu kollapsına ve obstruktif olayın başlamasına neden olmaktadır. Ayrıca postapneik hiperpne vagal stimulus ile solunum inhibisyonu santral ya da obstruktif apnelere neden olabilir. (14, 16, 18)

2.5.2. Loop Gain

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptör gibi pek çok feedback loop ile kandaki oksijen ve karbondioksit düzeyleri sıkıca düzenlenmektedir. Bu şekilde kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için, solunum derinliğini ve paternini ayarlayabilecek stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Mühendislik terimi olan loop gain negatif feedback döngüsünün sensivitesini tanımlamaktadır. Yüksek loop gain PaCO_2 küçük değişikliklere karşı sistemin verdiği abartılı yanıtı ve akabinde CO_2 'nin hızlıca apneik eşiğin altına

düşerek solunum duraklamasını ve karbondioksit retansiyonunu açıklar. (16-18, 20) OSAS'lı hastalarda non-REM uykusunda yüksek loop gain olduğu gözlenmiştir. Düşük loop gain ise stabil solunum kontrolünü kapsamaktadır. (16-18)

2.6. Genetik

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik bir komponentinin olduğuna dair çok fazla delil bulunmaktadır. Obeziteye ailesel predispozisyon, ÜSY yumuşak dokuların hacmi, kısa maksilla ve mandibulayı içeren kraniofasial sorunlar, uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok OSAS ile ilişkili faktör ortak bir genetik kökeni paylaşmaktadır. (16)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması zorluklar taşımaktadır. Daha çok OSAS sonuçları ile ilişkili genlerin tanımlanmasında başarılı olunmuştur. Son olarak, Larkin ve arkadaşları Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda OSAS ile ilişkili obezite, kraniofasial gelişim, inflamasyon ve solunum kontrolü gibi yollarda rol alan akla yatkın 52 gen içinden OSAS için ilk aday geni tanımlamışlardır. Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTR2a) sadece rs9526240 polimorfizminin OSAS ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu ilişkinin şiddetinin beden kitle indeksine göre ayarlanması ile azaldığı gösterilmiştir. Bu da HTR2a'nın vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir. (25, 26)

2.7. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflandırma 1979 yılında o zamanki adı ile 'American Sleep Disorders Association' tarafından 'Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısall sınıflaması' adı ile yayınlanmıştır.(27) Bu sınıflama ilerleyen dönemlerde ciddi bir şekilde revizyona uğramıştır. Son olarak Şubat 2014'de 'International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)' şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır. (28, 29)

1- İNSOMNİLER

- a- Kronik insomni
- b- Kısa süreli insomni
- c- Diğer insomniler
- d- İzole semptom ve varyantlar
 - i. Aşırı yatakta kalanlar
 - ii. Kısa uyuyanlar

2- UYKU İLE İLİŞKİLİ SOLUNUM BOZUKLUKLARI

- a- Obstruktif Uyku apne sendromu
- b- Santral uyku apne sendromu
- c- Uyku ile ilişkili hipoventilasyon sendromu
- d- Uyku ile ilişkili hipoksemi sendromu
- e- İzole semptom ve varyantlar
 - i- Horlama
 - ii- Katatreni

3- HİPERSOMNİ İLE SEYREDEN SANTRAL HASTALIKLAR

- a- Narkolepsi tip-1
- b- Narkolepsi tip-2
- c- İdiopatik hipersomni
- d- Kleine Levin Sendromu
- e- Medikal hastalıklara bağlı hipersomni
- f- İlaç ve madde kullanımına bağlı hipersomni
- g- Psikiyatrik hastalıklara bağlı hipersomni
- h- Yetersiz uyku sendromu
- i- İzole semptom ve varyantlar
 - a- Uzun uyuyanlar

4- SİRKADİYEN RİTİM UYKU – UYANIKLIK BOZUKLUKLARI

- a- Gecikmiş uyku – uyanıklık fazı bozukluğu

- b- İleri uyku – uyanıklık fazı bozukluğu
- c- Düzensiz uyku – uyanıklık fazı bozukluğu
- d- 24 saat olmayan uyku – uyanıklık ritm bozukluğu
- e- Vardiyalı çalışma
- f- Jet-Lag
- g- Spesifiye edilemeyen sirkadiyen ritim bozuklukları

5- PARASOMNİLER

- a- Non-REM ilişkili parasomniler
 - i- Arousal bozuklukları
 - ii- Konfüzyonel arousallar
 - iii- Uykuda yürüme
 - iv- Uyku terörü
 - v- Uyku ile ilişkili yeme bozuklukları
- b- REM ile ilişkili parasomniler
 - i- REM uykusu davranış bozukluğu
 - ii- Tekrarlayıcı izole uyku paralizisi
 - iii- Kabus bozuklukları
- c- Diğer parasomniler
 - i- Exploding head sendromu
 - ii- Uyku ile ilişkili hallüsinasyonlar
 - iii- Uyku enürezisi
 - iv- Medikal durumlara bağlı parasomniler
 - v- İlaç veya madde kullanımına bağlı parasomniler
 - vi- Spesifiye edilemeyen parasomniler

6- UYKU İLE İLİŞKİLİ HAREKET BOZUKLUKLARI

- a- Huzursuz bacak sendromu
- b- Periyodik bacak hareketleri
- c- Uyku ile ilişkili bacak krampları
- d- Uyku ile ilişkili bruksizm
- e- Uyku ile ilişkili ritm hareket bozuklukları
- f- İnfantların benign uyku myoklonusu
- g- Uyku başlangıcında propriospinal myoklonus

- h- Medikal hastalıklara bağı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- i- İlaç veya madde kullanımına bağı uyku ilişkili hareket bozuklukları
- j- Spesifiye edilemeyen uyku ilişkili hareket bozuklukları

7- DİĞER UYKU HASTALIKLARI

2.8. Erişkinlerde Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı Kriterleri

Erişkinde OSAS tanısı için A+B kriterleri veya C bulunmalıdır. (30)

A. Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

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

B. Polisomnografi (PSG) veya OCST (sınırlı parametrelili cihazlar)

1. PSG veya OCST’de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya solunum eforu ile ilişkili arousal (respiratory effort related arousal- RERA)

veya

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

2.9. Uyku Evreleri

Uyku hızlı göz hareketlerinin olmadığı non-REM ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM olmak üzere iki evreden oluşmaktadır. Uygunun başlangıcından itibaren REM dönemine kadar olan ve ortalama 90-120 dakika süren gece boyunca 4-6 defa tekrarlanan bu döneme uyku siklusu denir. Sağlıklı insanlarda uyku non-REM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural normal uygunun patolojik uykudan ayrılmasında çok önemlidir.

Non-REM Uykusu: Non-REM uykusu üç evreden oluşur; N1 ve N2 evreleri yüzeysel veya hafif uyku, N3 evresi ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilir. Non-REM uykusu tüm gece uykusunun %75-80'ini oluşturmaktadır. N1 evresi toplam uyku süresinin %3-8'ini, N2 evresi %45-55'ini, N3 evresi ise %20-25'ini oluşturmaktadır. (31-36)

REM Uykusu: REM dönemi toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. EEG ve EMG özelliklerine göre tonik ve fazik olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Tonik REM evresinde EEG'de desenkronizasyon, büyük kas gruplarında hipotoni veya atoni, reflekslerin baskılanması görülürken, fazik REM döneminde hızlı göz hareketleri, kan basıncı ve kalp hızında fazik salınımlar, düzensiz solunum görülmektedir. REM uykusu rüyaların görüldüğü ve ruhsal dinlenmenin sağlandığı dönemdir. REM uykusu gece boyunca 5-30 dakika süren sikluslar halinde, 90-120 dakika aralıklarla uyku süresinde 4-6 kez tekrarlanır. Gecenin ilk yarısında non-REM, ikinci yarısında ise REM dönemi baskındır. REM uykusu beynin aktif olarak çalıştığı bir dönemdir ve gece boyunca görülen rüyaların %80'i bu dönemde görülür. (37)

Polisomnografik olarak uyku evrelerinin tanımlanması:

Alfa ritmi: Frekansı 8-13 Hz arasında değişen ve oksipital bölgeden yayılan dalga şeklindedir. Gözler kapalı uyanıklık döneminde hakim dalga paternidir.

Beta ritmi: Frekansı 13 Hz fazladır. Sıklıkla frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklindedir. Tranklizan ve barbiturat kullananlarda daha sık gözlenir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite (Teta aktivitesi): Genliği düşük sıklıkla 4-7 Hz'lik aktivitedir. Uyku sırasında en çok görülen uyku EEG dalgasıdır ve santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Verteks keskin dalgaları: 0.5 saniyeden kısa süreli, keskin kontürlü ve en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalardır.

K kompleksi: Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden pozitif komponentten oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzun olup en yüksek amplitüde frontal derivasyonlarda saptanır.

Uyku içiği: 12-14 Hz frekansında ve en az 0,5 saniye süren ve santral derivasyonlarda daha büyük amplitütlü olarak izlenen küçük dalgalardır.

CAP (Siklik alternan patern): Özellikle non-REM uykusunda görülen 2–60 saniye süreli tekrarlayıcı EEG örnekleridir.

Yavaş dalga aktivitesi: Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 μ V amplitüdlü, 0,5-2 Hz frekanslı dalgalaradır.

AASM tarafından önerilen Polisomnografi skorlama kuralları: (31, 38, 39)

Uyku başlangıçtan itibaren 30 saniyelik birimlere ayrılarak skorlanır ve her 30 saniyelik birim bir epok olarak adlandırılır.

Her epok içim bir uyku evresi belirlenir.

Bir epok birden fazla uyku evresi özelliğini taşıyorsa epoğun çoğunluğunu oluşturan evre, o epoğa adını verir.



Tablo 1. Uyku evrelerinin skorlanması

Evre W (Uyanıklık) A. Epoğun %50'sinden fazlasında oksipital bölgede alfa ritmi olduğunda Evre W olarak skorlanır B. Görülebilir ve ayırt edilebilir alfa ritmi olmadığı hallerde aşağıdakilerden biri varsa Evre W olarak skorlanır 1. 0,5-2 Hz frekansında göz kırpmaları 2. Okuma göz hareketleri 3. Çene kas tonusunun normal veya yüksek olmasıyla birlikte olan düzensiz konjuge hızlı göz hareketleri
Evre N1 A. Alfa ritmi olan olgularda, epoğun %50'sinden fazlasında alfa ritminin ortadan kalkıp, düşük genlikli karışık frekanslı aktivite görülen epok Evre N1 olarak skorlanır B. Alfa ritmi olmayan olgularda aşağıdakilerden en erken ortaya çıkan epok Evre N1 olarak skorlanır: 1. Evre W'deki zemin ritminden en az 1 Hz'lik yavaşlama ile birlikte 4-7 Hz'lik aktivite 2. Verteks keskin dalgaları 3. Yavaş göz hareketleri
Evre N2 Aşağıdakilerden en az birinin, epoğun ilk yarısında veya önceki epoğun ikinci yarısında olması durumunda, Evre N2 olarak skorlamaya başlanır: a. Bir veya daha fazla arousal ile ilişkisiz K kompleksi varlığı b. Bir veya daha fazla uyku içiği dizisi
Evre N3 Yaşa bakılmaksızın, herhangi bir epoğun %20 veya daha fazlası yavaş dalga aktivitesinden oluşuyor ise Evre N3 olarak skorlanır
Evre R A. Aşağıdakilerden tümü varsa epok Evre R olarak skorlanır: 1. Düşük genlikli, karışık frekanslı EEG 2. Azalmış çene EMG tonusu 3. Hızlı göz hareketleri

2.10. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS), uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan tıkanmalar, bu tıkanmış hava yoluna karşı artan solunum eforu ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur. Bu sendromda, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousallar ile sonuçlanan parsiyel ya da tam üst hava yolu obstrüksiyonları izlenir. Uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, arousallar sonucu sempatik sinir sistemi

aktivasyonu oluşmakta, sonuç olarak hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır.

2.10.1. Tanımlar

Apne: 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımının azalması olarak tanımlanır. AASM 2012 skorum kılavuzuna göre apne skorum için aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir: (31)

Hava akımı amplitüdünde en az %90'lık azalma olmalı

Bu azalma en az 10 saniye sürmeli

Hipopne: AASM'nin 2012 skorum kılavuzuna göre hipopne kriterleri : (31)

Hava akımında en az %30 azalma olmalı

Bu azalma en az 10 saniye sürmeli

Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu olmalı veya arousal ile sonuçlanmalı

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uyku saati başına düşen apne ve hipopnelerin toplam sayısını ifade eder.

Arousal: Uyku sırasında apne veya hipopneyi sonlandıran daha hafif uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır. Non-REM fazında EEG'de 3 saniyeden fazla süren alfa veya teta aktivitesine geçiş olurken, REM fazında eş zamanlı submental EMG amplitüdünde artış eşlik eder. Arousal oksijen desatürasyonuna yanıt olarak ortaya çıkar, uykuyu böler ve gündüz aşırı uyku haline neden olur. Arousalın, apneyi takiben üst hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Arousal üzerine hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direncinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. (40)

Arousal indeksi: Uykunun her saati başına gözlenen arousal sayısıdır. Arousal indeksi 10'un altında ise normal olarak kabul edilir.

Solunum çabasında artma ile ilişkili arousal (RERA) : En az 10 saniye süren, artan solunum çabası ya da hava akımı kısıtlanması ile karakterize solunum paterni arousal ile sonlanıyor ve olay apne ya da hipopne kriterlerine uymuyorsa RERA olarak adlandırılır. Solunum çabasını ölçmek için özefagus manometresi tercih edilir.

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen srenin tüm kayıt süresine oranıdır.

Total Uyku Sresi (Total sleep time, TST): Bir PSG kaydı süresince uykuda geçen zamandır.

Oksijen Desatürasyon İndeksi (ODİ): Uyku süresince görülen oksijen desatrasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index (RDI)): Uyku saati başına düşen apne, hipopne ve RERA toplamıdır.

Uyku histogramı (Hipnogram): Gece boyunca uyku evrelerinin gelişimi uyku yapısı olarak isimlendirilir ve uyku histogramı (hipnogram) olarak gösterilir.

2.10.2. Epidemiyoloji

OSAS'ta prevalans üzerine yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkin popülasyonu kapsamaktadır. Epidemiyolojik çalışmaların sonucunda OSAS prevalansı erkeklerde %3-7, kadınlarda ise %2-5 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde 2010 yılında yapılan TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) alışmasında OSAS prevalansı erkeklerde %11,1 kadınlarda %20,2 olarak bulunmuştur . (41)

OSAS her yaşta görülebilirse de en sık 40-65 yaşlar arasında karşımıza çıkmakta ve 65 yaşından sonra görülme oranı plato çizmektedir. Yaş ile OSAS prevalansı arasındaki ilişkinin karmaşıklığı yaşlılarda OSAS'ın saptanmasındaki güçlüklerle açıklanabilir. Orta yaş döneminde erkeklerde OSAS sıklığı kadınlardan fazla bildirilmiştir. Cinsiyete bağlı bu farklılık kadınların apne, horlama gibi semptomları daha az bildirmelerine ve bu şikayetler nedeniyle daha az doktor başvurusunda bulunmalarından kaynaklanmaktadır. OSAS sıklığının menopoza öncesi kadınlarda erkeklerden az olması ise seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır. (42) Gebelikte horlama semptomlarındaki artış kilo alınıma ve farenks ödemine sekonder değerlendirilmiştir.

2.10.3. Fizyopatoloji

OSAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu semptomlarıyla karakterize bir sendrom olup, oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Uykuda üst havayolu açıklığı, inspiyum sırasında farengeal lümen içerisinde oluşan negatif basınç ve buna bağlı kollabe olmayı engelleyen güçlerin dengesiyle gerçekleşir. Bu dengenin kollapsa kayması OSAS semptomlarını doğurur. (19)

OSAS'lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Bu obstrüksiyon aynı anda birden farklı bölgede de oluşabilir. Bunun bilinmesi patogeneze ve tedavi üzerine olumlu sonuçlar sağlar. (43)

2.10.4. Risk Faktörleri

Üst solunum yollarının genişliğini azaltan ve tıkanmasını artıran nedenler OSAS etyolojisinin temelini oluşturur. En önemli risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir.

Obezite: Obezite, OSAS gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Obez kişilerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkçıklarının birikiminin fazla olması tıkanma olasılığını artırmaktadır. Obezite; akciğer volümlerinde azalmaya ve buna bağlı üst solunum yollarında kaudal traksiyonunun kaybına nedeniyle farinksin kollapsibilitesini artırmaktadır. Kısa ve kalın boyunlu kişilerde OSAS daha sık izlenmektedir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OSAS riskini artırmaktadır. (44, 45)

Yaş: İleri yaşlarda üst solunum yolu kas tonusu azalır, vücut yağ dağılımındaki değişiklikler nedeniyle üst solunum yollarının tıkanmaya eğilimi artar. OSAS'da prevalansın özellikle 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra prevelans plato çizdiği gözlenmektedir. (46)

Cinsiyet: Yapılan çalışmalar OSAS'lı hastalarda kadın/erkek oranı 1/3 olarak tespit edilmiştir. Kadınlarda OSAS'ın erkeklere oranla daha az görülmesinin nedeni üst havayolunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin farklılık göstermesine bağlanmıştır. Hormonal düzeylerdeki farklılığın da mevcut etyolojide sorumlu

olduğu düşünülmektedir. Premenapozal kadınlarda diğer risk faktörleri olsa bile OSAS daha seyrek görülmektedir. (47)

Genetik özellikler ve Irk: OSAS'ın konjenital hastalıklarla olan ilişkisi nedeniyle genetik faktörlerin ehemmiyetinden bahsedilmektedir. (48) Bazı ailelerde OSAS görülme sıklığının ait oldukları toplumdaki daha yüksek olduğu bildirilmektedir. (49) Üst solunum yolunda yapısal değişikliklere neden olan veya solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir. Ülkemizde 2003'te yapılan bir çalışmada OSAS'lı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin sağlıklı kontrole grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir. (21, 50, 51)

Alkol ve İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaçlar, üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azalmaya yol açarak apne oluşumuna neden olmaktadır. Uyumadan önce alkol kullanımının üst havayolunda kollapsı artırıp OSAS için predispozan bir faktör olduğu gözlenmiştir. (47, 52)

Sigara: Sigara hava yolu inflamasyonunu arttırarak ve üst hava yolunda konjesyona yol açarak OSAS gelişme riskini arttırmaktadır.

Eşlik eden hastalıklar: OSAS bir çok klinik tablo ile birliktelik gösterir. Bu klinik durumlar Tablo 2'de görülmektedir. (53)

Tablo 2. OSAS ile ilişkili hastalıklar

Üst solunum yolu patolojileri
- Hipertrofik tonsiller, adenoid vejetasyon, septum deviasyonu, allerjik rinit, nasal polip, makroglossi, mikro ve retrognati, larinks hastalıkları
Kraniofasiyal bozukluklar
- Pierre-Robin, Trisomi 21, Fragile X, Prader Willi, Larsen Sendromları
Akciğer hastalıkları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, intertisyel akciğer hastalıkları, kifoskolyoz, pektus ekskavatum
Endokrin hastalıklar
- Diabetes mellitus, hipotiroidi, akromegali, obezite
Kardiovasküler hastalıklar
- Aterosklerotik kalp hastalığı, hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmiler
Gastrointestinal hastalıklar
- Gastro-özofageal reflü
Kollajen doku hastalıkları
- Sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, skleroderma
Nöropsikiyatrik hastalıklar
- Nöropatiler, primer kas hastalıkları, spinal hastalıklar, Myastenia gravis, anksiyete, depresyon, psikozlar
Diğer
- Polikistik over hastalığı, menopoz, gebelik

2.10.5. Klinik Bulgular

2.10.5.1. Semptomlar

OSAS'ın ana semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir. (14, 54) Riskli hastaları belirlemek için ayrıntılı uyku öyküsü ve fizik muayene esastır. (55) OSAS semptomları; uyku bozukluğuna ait semptomlar ve sistemik semptomlar olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (Tablo 3).

Horlama: Horlama OSAS'lılarda en sık ve en erken görülen semptomdur. (56) Horlama, uyku sırasında orofarinkste inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir ses olarak tanımlanır. Doktora başvurularının sıklıkla ilk semptomudur ve sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. OSAS'lı hastalarda uykunun sıkça tekrarlayan apnelerle kesilmesinden dolayı düzensiz horlama tipik bir bulgudur. (53) Horlaması olanlarda yüksek OSAS prevalansı olmasına rağmen, bu semptomun sensitivitesi %63 ve spesifitesi %56 olarak saptanmıştır. (55)

Tanıklı Apne: Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli nedenlerden biri de uyku partnerleri tarafından tespit edilen solunum durması şikayetidir. Hastaların partnerleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, solunumun durduğunu, bu sırada göğüs ve karın hareketlerinin devam ettiğini tanımlarlar. Apne epizodları sıklıkla 10-60 saniye arasında sürmektedir ve bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiriyum izlemektedir. (53)

Gündüz Aşırı Uykululuk Hali: Gündüz aşırı uykululuk hali (GAUH), OSAS'ı düşündüren en önemli bulgudur. Tekrarlayan apne, hipopne ve arousallar nedeniyle gelişen uyku bölünmeleri, hastaların ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmesine sebebiyet verir. (55) GAUH OSAS için spesifik bir bulgu olmayıp birçok patolojik durumda görülebilir ve toplumun % 30-50'si OSAS olmadan GAUH tarifleyebilir. Oluşan aşırı uykululuk hali hastalarda gün içinde motor aktivitelerde, bilişsel durumda, öğrenme yeteneğinde ciddi düzeylerde problemlere neden olur. (57)

GAUH'un şiddetini belirlemek için, Epworth uykululuk skalası (EUS) ve Stanford uykululuk skalası gibi birçok anket oluşturulmuştur. (58) EUS, gündüz uyku durumunu göstermekte kullanılan ve 8 sorudan oluşan bir testtir. Hastanın yorgun olmadığı sıradan bir gün ve durumda uykuya dalma ihtimali sorgulanır (Tablo 4). (59)

Tablo 3. Epworth uykululuk Skalası (EUS)

EPWORTH UYKULULUK SKALASI				
0 – Hiçbir zaman uyuklamadım.				
1 – Bazen uyuklarım veya uyurum.				
2 – Genellikle uyuklarım veya uyurum.				
3 – Sıklıkla uyuklarım veya uyurum.				
PUANLAMA				
Otururken ve okurken	0	1	2	3
Oturmuş televizyon seyredirken	0	1	2	3
Topluluk içinde pasif otururken (Örn. Sinema)	0	1	2	3
Arabada yolcu olarak bir saat aralıksız seyahat ederken	0	1	2	3
Öğleden sonra şartlar uygun olup uzandığınızda	0	1	2	3
Otururken ve birisi ile konuşurken	0	1	2	3
Alkolsüz yemek sonrasında sakin otururken	0	1	2	3
Araba kullanırken trafik tıkanığında	0	1	2	3

2.10.5.2. Fizik Muayene

OSAS'lı olgularda fizik muayenenin amacı; hastalığın gelişimine katkıda saplayan faktörleri tespit etmek ve en doğru tedaviyi belirlemeye çalışmaktır. Fizik incelemede üst havayolu ve nazal pasaj açıklığı ile ilgili anatomik bozukluklar (septum deviasyonu, tonsiller hipertrofi, büyük ve ödemli uvula, retrognati) araştırılmalıdır.

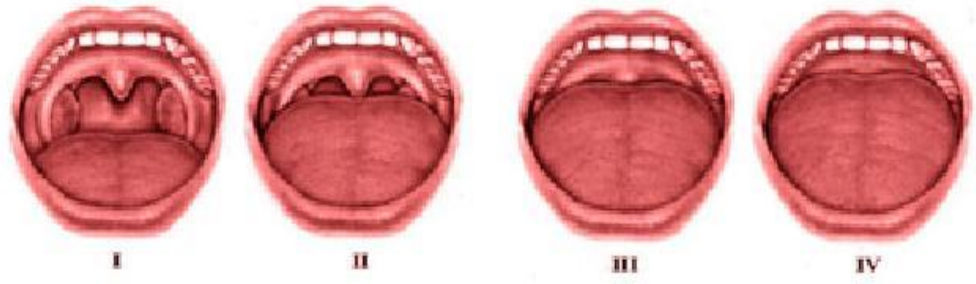
Dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla olan ilişkisi değerlendirilir. Bu ölçeklendirme için Friedman tarafından önerilen Mallampati sınıflamasının bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir. (60, 61) Yapılan çalışmalarda OSAS'lı olgularda FDP evrelerinin hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. (60) Hastadan ağız içinde dilini istirahat halinde tutarken ağzını açması istenir (Şekil 5).

Evre 1: Uvula, yumuşak damak ve tonsillerin tamamı görülür

Evre 2: Uvula ve tonsillerin üst kısmı görülür

Evre 3: Uvula ve yumuşak damağın sadece bir bölümü görülür

Evre 4: Sadece sert damak görülür, yumuşak damak görülmez



Şekil 1. Friedman dil pozisyonu

2.10.6. Tanı Yöntemleri

2.10.6.1. Radyolojik Tanı

Üst solunum yolunun görüntülenmesi, tanıdan çok uygulanacak tedavi yönteminin tespit edilmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılır.

Kullanılan radyolojik tetkikler;

- a. Sefalometri
- b. Bilgisayarlı tomografi (BT)
- c. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)
- d. Floroskopi
- e. Akustik refleksiyon

2.10.6.2. Endoskopik Tanı

OSAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi tespit etmek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nın değerlendirilebildiği tanı yöntemidir.

2.10.6.3. Polisomnografi

Polisomnografi (PSG); hastalardan elde edilen uyku sinyallerinin, solunum çabasının, kas hareketleri ve kardiyovasküler sinyallerin gece boyu korele olarak kaydedilmesi ile oluşturulan uyku hastalıkları için 'altın standart' tanı yöntemidir. Uyku ve uyanıklık evreleri EEG (beynin elektriksel dalga aktivitesi), EOG (göz

hareketleri) ve EMG (kasların elektriksel aktivitesi) kayıtları izlenerek birbirinden ayrılabilir. (62)

PSG, uyku incelemesi ile birlikte solunum parametreleri (oksijen satürasyonu, solunum çabası ve hava akımı ölçümü) ve elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarını da ihtiva eder.

Günümüzde polisomnografi çalışmaları 4 tiptir : (63)

Tip 1: Gözetimli standart PSG, uyku laboratuvarında ve teknisyen gözetiminde uygulanır.

Tip 2: Gözetimsiz, >7 Kanallı, EEG kanalları mevcuttur ve evde uygulanır.

Tip 3: En az 4 parametre içeren çalışmalar (Genellikle uykunun skorlanması için gerekli elektrofizyolojik ölçümleri içermeyen cihazlardır.)

Tip 4: 1-2 parametrelili cihazlar (Genellikle arteriyel oksijen satürasyonu ve solunumsal çaba ile hava akımı ölçümünün kombinasyonu şeklinde ölçüm yapan cihazlardır.)

Gözetimli standart PSG, uyku laboratuvarında ve teknisyen gözetiminde uygulanır. Gözetimsiz, >7 Kanallı, EEG kanalları mevcuttur ve evde uygulanır. En az 4 parametre içeren çalışmalar (Genellikle uykunun skorlanması için gerekli elektrofizyolojik ölçümleri içermeyen cihazlardır.). 1-2 parametrelili cihazlar (Genellikle arteriyel oksijen satürasyonu ve solunumsal çaba ile hava akımı ölçümünün kombinasyonu şeklinde ölçüm yapan cihazlardır.)

PSG endikasyonları (29)

1.Uykuda solunum bozuklukları (USB) tanısında, pozitif havayolu basınç cihazlarının titrasyonunda, USB tedavisinin değerlendirilmesi ve takibinde

2. Diğer solunum bozuklukları (USB semptomları varsa)

3. Narkolepsi

4. Parasomni ve uyku ilişkili nöbet hastalıkları

5. Huzursuz bacaklar sendromu (RLS) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD)

6. İnsomni ve depresyon

7. Diğer bozukluklar

2.10.6.4. Yardımcı Tanı Yöntemleri

OSAS'lı olgularda kesin tanı göstergesi olmasada, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle biyokimyasal, hematolojik parametrelerden EKG'ye kadar birçok yardımcı tetkiğe ihtiyaç olabilir.

2.10.7. Tedavi Yöntemleri

2.10.7.1. Genel Önlemler

Trafik ve İş Kazaları Konusunda Uyarma: OSAS'lı hastaların GAUH nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmaktadır. Buda hastaların kaza yapma riskleri artmaktadır. Hastalar, trafik kazaları ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi olana kadar riskli işlerde çalışmaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Kilo Verme: Obezite, OSAS için önemli bir risk faktörüdür. Cerrahi yöntemler veya diyetle kilo veren obez OSAS'lıların semptomlarında anlamlı düzeyde gerileme gözlenmiştir. Hastaların beden kitle indeksi (BKI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ olmasına özen gösterilmelidir.

Sigaranın Bıraktırılması: Sigara havayolu inflamasyonunu ve ödemi arttırarak OSAS gelişimine katkı sağlar. Sigaranın bırakılması hem uyku kalitesini artırmakta hem de solunumsal olayların gelişimini engellemektedir. (64)

Alkol ve Sedatif-Hipnotiklerden Sakınma: Yapılan çalışmalarda OSAS'lı hastaların alkol aldıkları zaman horlama ve apne indekslerinin artma gözlenmiştir. (65) Sedatif ilaç kullanımı, ÜSY kas tonusunu sağlayan sinirlerin aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını arttırmaktadır. (66)

Yatış Pozisyonu: Sırtüstü pozisyonda dil geriye doğru yer değiştirerek pasajın daralmasına neden olmaktadır. Pozisyon bağımlı OSAS'lı olgularda, hastaların supin pozisyonunda yatmasını engellemek amacıyla pijama arkasına, sırtta gelecek şekilde dikilecek cebe tenis topu gibi sert bir cismin yerleştirilmesi, hastanın supin pozisyonda yatma ihtimalini azaltacağı için, şikayetlerin ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir. İlaveten hastalara yatak başlarını yükseltmeleri önerilmektedir. (54)

2.10.7.2. Medikal Tedavi

Protriptilin, östrojen, metilksantin, asetozolamid ve medroksiprogesteron asetat gibi ajanlarla yapılmış çalışmalarda kabul gören medikal bir tedavi bulunamamıştır. (67)

2.10.7.3. Ağız İçi Araçlar

Ağız içi araçların temel fonksiyonu dilin farinks arka duvarına yaklaşmasını sağlayarak obstrüksiyona neden olmasını engellemek, havayolunu genişletmek ve kas fonksiyonları üzerine etki ederek kasın direncini azaltmaktır. Bu araçlar daha çok retrognati ve mikrognatisi olan non-obez OSAS'lı hastalarda yararlıdırlar. (68)

Ağız içi araç tedavisi (AİA); basit horlama tanısı olan veya kilo verme ve pozisyon değişikliği gibi davranış değişikliklerine yanıt vermeyen hafif dereceli OSAS'lı hastalarda, CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemeyen orta ve ağır dereceli OSAS'lı hastalarda veya cerrahi girişimi istemeyen hastalarda tercih edilir. Temporomandibuler eklem rahatsızlığı ve artriti olan hastalar ile nazal obstrüksiyon varlığında AİA tedavisine uygun değildirler. (69)

2.10.7.4. Cerrahi Tedavi

OSAS'ta hastalığın ağırlığına bağlı olarak pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavileri altın standart tedavi yöntemi olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği hastalarda cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. (70)

2.10.7.5. Positive Airway Pressure (PAP) Tedavisi

Pozitif havayolu basıncı tedavisi OSAS'da altın standart tedavidir. Kullanılmaya başlandığı günden bugüne kadar geçen sürede alternatif tedaviler PAP tedavisinin yerini alamamıştır. PAP tedavisinin üst solunum yolu kasları üzerine etkisi yoktur ve sadece kullanıldığı sürece 'iyileştirici cihaz' özelliği gösterirler. (71) Bu nedenle hastalığı tamamen tedavi edemez. Hasta cihazı kullandığı sürece tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin %70 üzerinde olması ve her gece için en az 4 saat kullanmasıdır . (72)

Continuous positive airway pressure (CPAP)

PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OSAS'ın etkin ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Bu cihazlar hem inspiryumda, hem de ekspiryumda sabit basınç oluşturarak üst solunum yolu tıkanıklığının açılmasını sağlar.

CPAP cihazı içerisinde yüksek devirli bir jeneratör bulunur ve sıkıştırılmış haldeki oda havasını pompalayarak ayarlanabilir basınçta hava akımı oluşturur. Düşük dirençli bir hortum ve hortumun ucundaki maske aracılığı ile hastanın üst solunum yollarına devamlı pozitif basınçlı hava verilir. Üst solunum yollarına uygulanan bu basınç 2-20 cmH₂O arasında değişecek şekilde ayarlanabilir. Tüm bir siklus boyunca basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda basınç düştüğü ölçüde akımı artırır ve bu şekilde sabit bir basınç sağlanmış olur. (73)

Bilevel positive airway pressure (BPAP)

BPAP tedavisi CPAP tedavisi gibi tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygular. Ekspirasyonda verilen basınca 'expiratory positive airway pressure' (EPAP), inspirasyonda verilen basınca ise 'inspiratory positive airway pressure' (IPAP) denir. BPAP cihazlarında ekspirasyonda inspirasyona nazaran daha düşük basınç uygulanır. Bunun nedeni, uyku sırasında havayolu direncinin ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda daha fazla olmasıdır. OSAS'a alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği zaman (KOA, restriktif akciğer hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu gibi) veya CPAP tedavisinin tolere edilemediği yüksek basınç desteğinin gerekliliği durumlarda BPAP tercih edilmelidir. (Şekil 6) (74)



Şekil 2. BPAP mekanizması

Otomatik CPAP

Hastalara tüm gece farklı basınçlar uygulayarak, gereksiz, sürekli yüksek basınç kullanımını sonlandıracağı ve hastanın tedaviye uyumu arttıracığı düşünüldükten sonra otomatik CPAP cihazları (Auto CPAP/APAP) üretilmiştir.(75) Vücut pozisyonu, uyku evresi, alkol kullanımı yada kilo değişimi nedeniyle geceden geceye değişen basınç ihtiyacını karşılamak APAP cihazları ile mümkün olabilmektedir.

Otomatik BPAP

BPAP endikasyonu olan hastalarda kullanım kolaylığını artırmak üzere tasarlanmıştır. Cihaz, hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar . Uygulanan BPAP basıncını kaldıramayan hastalarda veya efektif BPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncı kararı verilemeyen durumlarda kullanılması uygundur. (76)

BPAP S/T

BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP/ST cihazı denenmelidir (82). OSAS tanısını yanı sıra alveoler hipoventilasyona yol açan patolojisi olan hastalarda ve spontan solunumu olan ancak tetikleme gücünün yetersiz olduğunun belirlenmesi kullanma endikasyonu bulunmaktadır. (77)

Average Volume-Assured Pressure Support (AVAPS)

AVAPS, garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. Hastanın hesaplanan tidal volümüne göre cihaz tarafından IPAP basıncı artırılarak destek verilir. Hastanın hesaplanan tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişkenlik gösteriyorsa AVAPS yerine BPAP kullanılmalıdır. (78)

Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV)

Hastada sürekli ayarlama yaparak değişken basınç ihtiyacını en düşük basınçlarda tutup, gereksiz nedeni bilinmeyen santral apnelerin oluşumunu önleyen bu cihaz PSG’de Cheyne Stokes Solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa yada santral apneler ağırlıkta ise tercih edilebilir . (79)

2.10.8. OSAS Sonuçları

OSAS sonuçları farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne ve arousallar sonucu tekrarlayan hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü sempatik sistem

aktivasyonu ve hemodinamik değişikliklere sebep olmaktadır. (80) Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuç olarak serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere sebep olur. Uyku bozukluklarının sık görülen tablolarından biri olan ve mortaliteye sebebiyet veren OSAS'ın erken tanı ve uygun tedavisi hayati öneme haizdir. OSAS sonuçları Tablo 5'te görölmektedir. (81)

Tablo 4. OSAS Sonuçları

- | |
|--|
| 1. Kardiyovasküler komplikasyonlar |
| 2. Pulmoner komplikasyonlar |
| 3. Metabolik ve Endokrinolojik komplikasyonlar |
| 4. Nöropsikiyatrik komplikasyonlar |
| 5. Nefrolojik komplikasyonlar |
| 6. Gastrointestinal komplikasyonlar |
| 7. Hematolojik komplikasyonlar |
| 8. Ani ölüm |
| 9. Sosyoekonomik sonuçlar |

2.10.8.1. OSAS ve Kardiyovasküler Sonuçları

Kardiyovasküler sistemde sağlıklı kişilerde bile uyku sırasında gelişen fizyolojik değişiklikler somatik ve otonom sinir sistemine etki ederek organ fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. OSAS'lı hastalarda bu değişiklikler çok daha belirgin olmakta, morbidite ve mortaliteye sebebiyet vermektedir. (82)

Obstrüktif apne sırasında ortaya çıkan, hemodinamik değişikliklerden üç temel mekanizma sorumlu tutulmaktadır;

1) İntratorasik negatif basınç artışı: Obstrüktif apneler sırasında kapalı olan üst havayoluna karşı yapılan inspirasyon intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Negatif intratorasik basınç; katekolamin salınımını yükseltir, kalbe venöz dönüşü artırarak ve interventriküler septumda sola kaymaya neden olur. Bu durum ise sol ventrikül kompliyansını azaltır. Apne sırasında oluşan negatif intratorasik basınç hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda temel rolü oynamaktadır. (83-85)

2) Hipoksemi: Hipoksemi karotid cisimcikteki kemoreseptörlerini uyararak, vazokonstriksiyon ve katekolamin salınımında artışa sebep olur. OSAS olan hastalarda gelişen alveolar hipoksi nedeniyle pulmoner vazokonstriksiyon ve zamanla pulmoner hipertansiyon oluşabilmektedir. (86)

3) Katekolamin salınımı: Apne sırasında oluşan intratorasik negatif basınç artışı hipoksemi ve arousalların sebep olduğu sempatik aktivasyon, katekolaminlerin salınımına neden olmakta, sonuçta kardiyak komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

OSAS kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık patogeneğinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler; hipoksi ve intratorasik basınçta dalgalanmalar sonucunda gelişen artmış sempatik sistem aktivitesi, hipoksi ile tetiklenen inflamasyonun aktivasyonudur. Ayrıca tekrarlayıcı apneler ve intermittan reoksijenizasyon sebebi ile reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı gelişen oksidatif stres, vasküler homeostazın düzenlenmesinin bozulması vazokonstriksiyonun belirgin hale gelmesi sonucu endotel disfonksiyonu, insülin rezistansı ve hiperkoagülasyondur. (87)

Yapılan araştırmalarda kardiyovasküler hastalıklara sekonder uykuda solunum bozuklukları gelişebildiği gibi OSAS'a sekonder kardiyovasküler komplikasyonların da gelişebileceğini gösterilmiştir. OSAS tedavisi ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar azaltılabilmektedir. OSAS ile ilişkili bulunan kardiyovasküler bozukluklar Tablo 6'da gösterilmiştir. (87)

Tablo 5. OSAS ile ilişkili kardiyovasküler bozukluklar

1) Sistemik Hipertansiyon
2) İskemik Kalp Hastalığı
3) Sol Kalp Yetmezliği
4) Pulmoner Hipertansiyon ve Sağ Kalp Yetmezliği
5) Kardiyak Aritmiler (Atrial fibrilasyon, nokturnal aritmiler...)
6) Ani Ölüm

Hipertansiyon: OSAS'ta en sık görülen kardiyovasküler komplikasyondur. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon gözlenir. Bu olgularda diğer hipertansif hastalardan farklı olarak gece ve sabah

saatlerinde günün diğer saatlerine göre yüksek kan basıncı değerleri izlenir. Bazı OSAS'lı olgular ise hastalığın şiddetine bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilir. Tedaviye dirençli hipertansiyon olgularının OSAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir. (43)

Ateroskleroz: OSAS ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. OSAS; sistemik inflamasyon, oksidatif stres, vasküler düz kas hücresi aktivasyonu, adezyon molekülü ekspresyonunda artma, lenfosit aktivasyonu, lipid peroksidasyonu ve endotel fonksiyon bozukluğu mekanizmaları ile ateroskleroz gelişimine sebep olmaktadır. OSAS ve hipertansiyonun birlikte bulunması ateroskleroz gelişme riskini daha fazla artırmaktadır.

Koroner arter hastalığı: Yapılan araştırmalarda OSAS'ın koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. OSAS'lı hastaların %31-50'sinde yapılan koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı gösterilmiştir. (88-90) Bu nedenle KAH tanısı konulan hastaların da OSAS açısından değerlendirilmesi önerilir. (91)

Kardiyak aritmiler: OSAS'lı hastalarda nokturnal aritmilere sık rastlanmaktadır. Hipokseminin karotid cisimciğini, apneler sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı gelişen intratorasik negatif basınç artışına neden olarak vagal siniri uyarısının artmasına ve akabinde bradikardiler sebebiyet verir. Arousal oluşumu ile apnenin sonlanması vagal stimülasyonu azaltmakta ve bu nedenle apneleri takiben taşikardiler oluşabilmektedir. (82)

Sağ ve sol kalp yetersizliği: Apneler sırasında artan intratorasik negatif basınç; sağ kalbe venöz dönüşte artış oluşturarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle OSAS'lı hastalarda sol ve/veya sağ kalp yetersizliğine sıkça gözlenmektedir. (92)

2.10.9.1. Oksidatif Stres ve Ateroskleroz

Normal fizyolojik şartlarda endojen oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Vücutta normal koşullarda dokuların yıkabileceğinden fazla serbest radikal üretilmemektedir. Aşırı oksidan oluşumu ya da antioksidanların

azalması gibi bir dengesizlik meydana geldiğinde ‘oksidatif stres’ olarak adlandırılan anormal durum ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres varlığında, in vivo oluşan serbest radikaller; lipidler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara sebep olabilmektedir.

OSAS’ta hava yolu obstruksiyonunu genellikle arteriyel oksijen satürasyonunun belirgin oranda azalması takip etmekte; bu durum ventilasyonun artışıdan sonra hızla normale dönmektedir. Tekrarlayan oksijen satürasyon değişiklikleri, kan akışının regüle edilmesinden sonra hipoksik dokularda hasara yol açan tekrarlanan iskemi-reperfüzyon hasarına benzetilebilir. Bu tür zararlar sıklıkla reoksijenizasyon sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş OSAS’ı olan hastalarda, hipoksi/reoksijenizasyon olayları uyku sırasında sıkça meydana gelmekte ve bu nedenle kümülatif oksidatif stres kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcında temel rol oynamaktadır. (93)

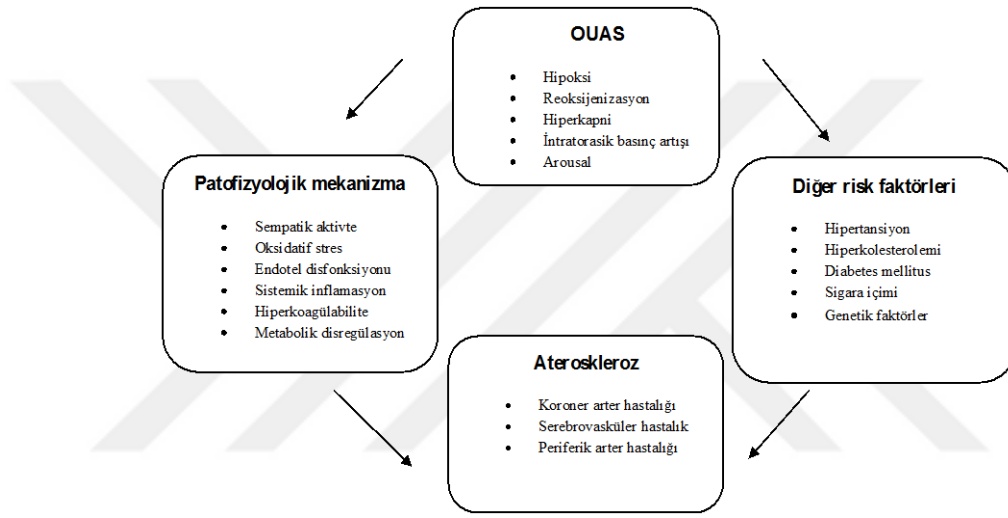
Hipoksi kaynaklı serbest radikallerin oluşumu, ardından gelişen oksidatif stres hiperkapninin lokal ve nöral refleks mekanizmalarıyla işleyen farklı kardiyovasküler sistem etkileri neticesinde endotel fonksiyon bozukluğu oluşmaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu da ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. OSAS’ı olan hastalarda oksidatif stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza sebep olmakta, bu da kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır.

Antioksidan kapasite durumu, OSAS tanısı olan hastalarda kardiyovasküler morbiditenin patogenezinde yer alan oksidatif stresin göstergesi olarak kullanılabilir. Sonuçta, serumdaki indirgenmiş antioksidan kapasite aşırı oksidatif stresin bir göstergesidir. Şiddetli OSAS hastalarında antioksidan kapasite düşüktür. Böylece, oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki dengesizlik OSAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide temel rol oynayabilmektedir. (94)

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında intima-media kalınlığında artış meydana gelir. Bu durum hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenir. (95)

OSAS ile ateroskleroz ilişkisinde yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, hipertansiyon gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Son yıllarda OSAS’ın

kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair veriler artmaktadır. (96-99) Tekrarlayan hipoksi ve uykunun kesintiye uğraması başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere selektin, endotelin-1 gibi sitokinlerin artmasına sebep olur. Ayrıca CRP, nitrik oksit sentezini inhibe ederek ve yapışma moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonunu artırır ve endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. (100-102) Endotel fonksiyon bozukluğu, endotelin koagülasyonu engelleyen fonksiyonlarını kaybetmesine, fibrin ve aterosklerotik plak oluşumuna da sebep olmaktadır. (103)



Şekil 3. OSAS ve Ateroskleroz

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Atatürk Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Uykü Laboratuvarına başvuran erkek/kadın bireylerden horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku hali şikâyetlerinin en az biri ya da üçü birlikte olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin biyokimyasal parametreler (hemogram, glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL, LDL) ve diğer tahlilleri (EKG, solunum fonksiyon testi, iki yönlü akciğer grafisi) yaptırmaları için yönlendirildi. Tetkikler neticesinde koroner arter hastalığı açısından kardiyoloji klinik konsultasyonu istendi. Yatışı yapılan hastalar akşam PSG testi için hazırlandı. Yaklaşık 1-1,5 saat arasında süren hazırlıklar sonrası, hastanın sabaha kadar uyku durumu sürekli olarak gözlenerek ortalama 6-8 saat süren standart PSG prosedürüne uygun kayıtları alındı. Alınan kayıtlar sabah uzman doktor tarafından değerlendirilerek tanı konuldu ve hastalığın ağırlık derecesi (AHI' ye göre) belirlendi. Hastane personeli ve göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran gönüllü olarak çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler kontrol grubuna dahil edildi, hastalara uygulanan kabul prosedürü ve PSG uygulandı. PSG testi sonrası AHI ≤ 5 'in altında olan normal bireyler çalışmaya alındı.

Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Çalışmaya polisomnografik incelemesi manuel olarak skorlanan 18-70 yaş arasında AHI değerleri göz önüne alınarak, dışlama kriterleri içermeyen 301 olgu dahil edildi. AHI ≤ 5 /sa saptanan hastalar basit horlama/kontrol grubu olarak kabul edildi. AHI > 5 /sa saptanan gündüz aşırı uykululuk hali, tanıklı apne, horlama şikayeti olan ve AHI > 15 /sa olan hastalar OSAS olarak kabul edildiler. OSAS olarak kabul edilen 201 hastadan daha önceden tanıli koroner arter hastalığı (KAH) olanlar ve kardiyoloji klinik konsultasyonu sonrasında yeni tanı koroner arter hastalığı olan 91 hasta ayrı olarak gruplandırıldı.

- AHI ≤ 5 /sa : Grup 1 Basit horlama/ Kontrol grubu
- AHI > 5 /sa : Grup 2 OSAS
- AHI > 5 /sa : Grup 3 OSAS + KAH

Dışlama Kriterleri

Polisomnografi ile OSAS tanısı alan KAH dışında ek komorbideteye neden olabilecek hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Serebrovasküler hastalık

KontROLSÜZ hipertansiyon

Diabetes mellitus (DM)

Malignite

Aktif sigara içimi

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Astım

Alerjik rinit

Bağ dokusu hastalığı

Son bir ay içerisinde enfeksiyon hastalığı geçirmiş olma

Nöromusküler hastalık tanısı

3.2. Uyku Çalışması

Kesin tanısı konulacak hastaya uyku süresince durumunu gözleyebilmek için bir gece uyku laboratuvarında polisomnografi testine tabi tutuldu. Bu test oronazal hava akımı kayıdı (termistor veya oro-nazal kanül), toraks ve abdomen hareketini kaydetmek için kemer (gerilmeyi ölçmek), 2 kanal EKG (elektrokardiyogram), Çene-EMG (submental elektromyogram) ve bacak-EMG (bacak elektromyogram), sağ ve sol EOG (elektrookülogram), 6 kanal EEG (elektroensefalogram C4-A₁, C3-A₂, O₂-A₁), oksijen saturasyon probu (pulse oksimetre), horlama sensörü'ne (mikrofon) ait parametreler kaydedildi. Hastalara, gündüz aşırı uyku halinin ölçülmesi için subjektif bir test olarak kabul gören Epworth uykululuk skalası uygulandı ve 10 puan ve üzeri "patolojik" olarak rapor edildi. Apne 10 saniyeden daha fazla süre hava akımındaki kesilme, hipoapne 10 saniyeden daha fazla süresince bazal hava akımındaki 50 % azalma ile birlikte 3% 'lük desaturasyon veya bir arousal ile sonlanması olarak tanımlandı.

3.3. Hastadan Kan Alınması

Belirlenen kriterlere uygun hasta ve sağlıklı bireylerden genomik DNA (Deoksiribonükleik asit) izolasyonunda kullanılmak üzere antikoagülan (EDTA-Etilendiamintetraasetikasit) içeren vakumlu tüplere 10 ml periferik kan alındı ve -80 C' de depolandı.

3.4. Moleküler Analizler

3.4.1. Total DNA İzolasyonu

3.4.1.1. İzolasyonda Kullanılan Malzemeler

1. DNA izolasyon kiti “DNeasy Blood & Tissue Kit” (QIAGEN®, Germany)
2. Mikrosantrifüj
3. Termomikser
4. Pipet ve pipet ucu
5. Vorteks
6. Mikrosantrifüj tüpleri (1,5 ml veya 2 ml)
7. Distile su - Etil alkol (>%96)

3.4.1.2. İzolasyon Protokolü

1. 1,5 ml veya 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpünün içerisine 20 µl proteinaz K pipetlendi. Üzerine 5–10 µl koagüle olmamış kan örneği eklendi. Mikrosantrifüj tüpündeki total volüm eklenen PBS solüsyonu ile 220 µl'ye ayarlandı. RNA-free izolasyon materyali elde etmek için, 4 µl RNase A (100 mg/ml) solüsyonu eklendi ve vorteksleme sonrasında 2 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
2. Etanol eklenmemiş halde 200 µl Buffer AL eklendikten sonra vorteksten geçirildi ve 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
3. Örneğe 200 µl etanol (96–100%) vorteksle karıştırılarak eklendi.
4. Üçüncü basamakta hazırlanan karışım pipet vasıtasıyla DNAeasy Mini spin kolonun içerisindeki 2 ml'lik toplama tüpüne alındı. Santrifüj işlemi >6000 x

g (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.

5. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 500 µl Buffer AW1 eklendi, santrifüj işlemi $>6000 \times g$ (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.
6. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 500 µl Buffer AW2 eklendi, santrifüj işlemi $20000 \times g$ (14000 rpm) hızında 3 dakika süreyle gerçekleştirildi. Santrifüj artıklarının biriktiği toplama tüpü atıldı.
7. DNAeasy Mini spin kolonu yeni bir 2 ml'lik toplama tüpüne alındı, 200 µl Buffer AE DNAeasy membrana pipetlenerek eklendi. Hazırlanan ürün oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildikten sonra, santrifüj işlemi $>6000 \times g$ (8000 rpm) hızında 1 dakika süreyle gerçekleştirildi.
8. Örnekler çalışma anına kadar -20°C 'de saklandı.

3.4.2. Spektrofotometrede İzole Edilen DNA Örneklerinin Konsantrasyonunun Kantitatif Ölçümü

1. İzole edilen DNA'lar 1/600 oranında dilüe edildi ve UV spektrofotometre cihazında DNA için spektrum aralığı 260 nm ve protein için 280 nm dalga boylarında absorbans değerleri ölçüldü.
2. 260 nm dalga boyunda okunan absorbans değerlerinden, örneklerdeki DNA konsantrasyonu hesaplandı. 260 nm OD (optical density) ölçümünün 280 nm OD ölçümüne oranı, DNA'mızın protein ya da RNA ile kontamine olup olmadığı hakkında bilgi verir. A_{260} / A_{280} oranının 1,8 ile 2,0 arasında olması beklenir. OD değerinin 2,0'nin üzerinde olması RNA kontaminasyonuna, 1,8'in altında olması da protein kontaminasyonuna işaret eder. PCR sonuçlarının sağlıklı çıkması için DNA'ların uygun saflıkta olması gerekmektedir.
3. Polimeraz zincir reaksiyonunda kullanılmak üzere DNA'lar, DNA hidrasyon solüsyonu ile 50 ng/ µl olacak şekilde sulandırıldı. Her bir örnek için kontrol amaçlı 2 defa okuma yapılmış olup, bu yöntemle DNA örneklerinin saflığı kontrol edildi ve miktarı saptandı.

4. DNA konsantrasyonu düşük bulunan örneklerde, istenilen değere ulaşıncaya kadar, kan örneklerinden DNA elde etme işlemleri tekrarlandı

3.4.3. rs1024610 Polimorfizmi Çalışması

Primer/prob miks, snpsig Real-time PCR Genotyping Kit (rs1024610) (PrimerDesign) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir. Her bir birey için 1 tane 0,2 ml'lik PCR tüpü etiketlenerek hazırlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu için 20 µl'lik total volüm hazırlandı. Bu çalışma için wild ve mutant kontrol DNA sentezletirildi. Primerler ve wild/mutant kontroller kullanılmadan önce 500 µl RNaz içermeyen su ile dilüe edildi. Primer/ prob miks 65 µl RNaz içermeyen su ile dilüe edildi. 5 dk inkübe edilip vorteks, spin yapıldı. Wild/mutant kontroller kullanılmadan önce 1/10 dilüe edildi.

PCR İçeriği:

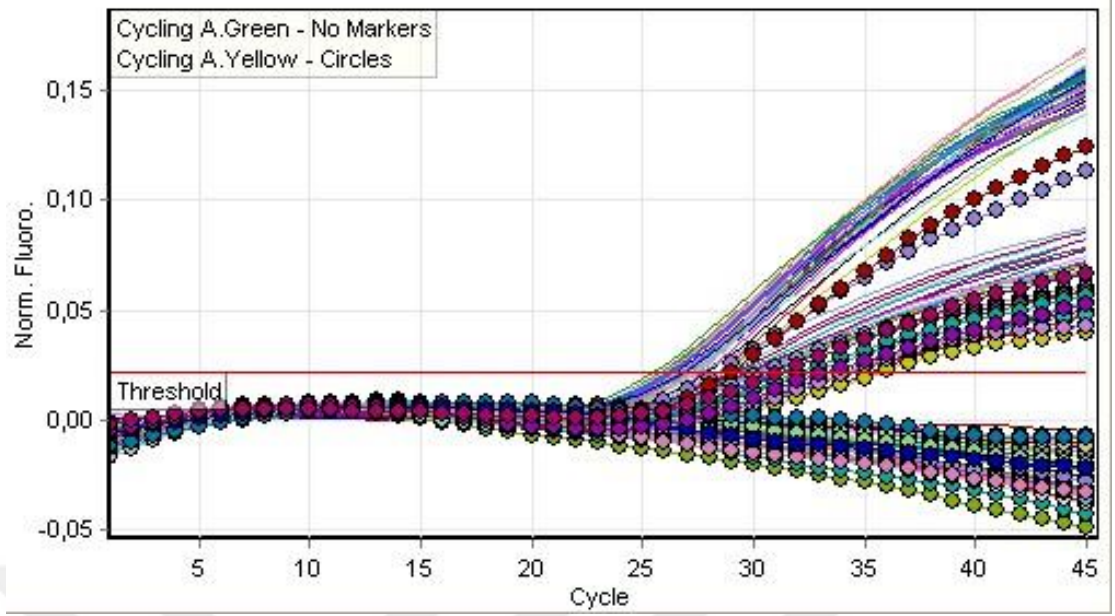
Master miks 9 µl'
Primer/prob miks 1 µl
RNaz içermeyen su 8 µl
DNA örneği 2 µl'
Toplam hacim 20 µl

Real-Time PCR programı

Program 1: 95 °C'de 5 dakika

Program 2: 95 °C'de 15 saniye (40 siklüs)

60 °C'de 30 saniye (okuma : Green(FAM),Yellow(VIC)) (40 siklus)



Şekil 4. Örneklerin rs1024610 polimorfizmi için allelik diskriminasyon yöntemiyle analiz görünümü

Wild prob ROX(orange) kanalında, mutant prob ise VIC(yellow) kanalında okunmak üzere etiketlendi. Sekans wild tipte ise ROX kanalında güçlü bir amplifikasyon grafiği VIC kanalında ise hiç ya da çok düşük bir seviye tespit edilir. Mutant da ise tersi durum söz konusudur. Heterozigot larda ise her iki kanalda (ROX ve VIC) ortalama bir sinyal seviyesi tespit edilir.

3.4.4. rs1024611 Polimorfizmi Çalışması:

Primer/prob miks, snpsig Real-time PCR Genotyping Kit (rs1024611) (PrimerDesign) adı altında tasarlanıp, valide edilmiştir. Her bir birey için 1 tane 0,2 ml'lik PCR tüpü etiketlenerek hazırlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu için 20 µl'lik total volüm hazırlandı. Bu çalışma için wild ve mutant kontrol DNA sentezletirilmiştir. Primerler ve wild/mutant kontroller kullanılmadan önce 500 µl RNaz içermeyen su ile dilüe edildi. Primer/ prob miks 65 µl RNaz içermeyen su ile dilüe edildi. 5 dk inkübe edilip vorteks, spin yapıldı. Wild/mutant kontroller kullanılmadan önce 1/10 dilüe edildi.

PCR İçeriği:

Master miks 9 µl'

Primer/prob miks 1 µl

RNaz içermeyen su 8 µl

örneği 2 µl'

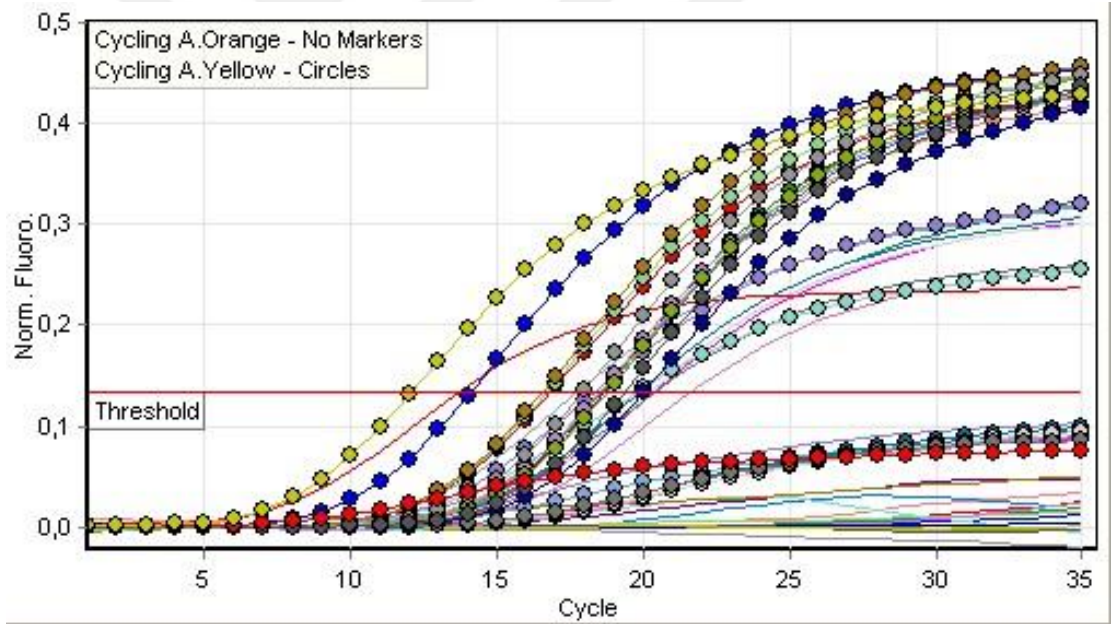
Toplam hacim 20 µl

Real-Time PCR programı:

Program 1: 95 °C'de 5 dakika

Program 2: 95 °C'de 15 saniye (40 siklüs)

60 °C'de 30 saniye (okuma : Green(FAM),Yellow(VIC)) (40 siklus)



Şekil 5. Örneklerin T786C polimorfizmi için allelik diskriminasyon yöntemiyle analiz görünümü

Wild prob ROX(orange) kanalında, mutant prob ise VIC (yellow) kanalında okunmak üzere etiketlendi. Sekans wild tipte ise ROX kanalında güçlü bir amplifikasyon grafiği VIC kanalında ise hiç ya da çok düşük bir seviye tespit edilir. Mutant da ise tersi durum söz konusudur. Heterozigot larda ise her iki kanalda (ROX ve VIC) ortalama bir sinyal seviyesi tespit edilir.

3.5. Yeniden Oluşturma Protokolü (Reconstitution)

1- Her bir tüpü açmadan önce kısa süreli santrifüj edildi.

2- Kit bileşenleri aşağıdaki tabloya uygun olarak RNAaz/DNAaz' dan arındırılmış suyun içinde yeniden süspanse edildi. (Şekil 10)

Tam resüspansiyon sağlamak için her bir tüp iyice karıştırıldı.

Component	Volume
Pre-PCR pack	
rs1024611 primer/probe mix (BROWN)	55 µl
Post-PCR heat-sealed foil	
Wild-type Positive Control Template (RED) *	500 µl
Mutant Positive Control Template (RED) *	500 µl

Şekil 6. Kit bileşenleri

3.5.1. Gerçek Zamanlı PCR Algılama Protokolü

1- Aşağıdaki tabloya uygun olarak her bir primer/prob karışımı için bir tam genotiplendirme reaksiyon karışımı hazırlandı. (Şekil 11)

Component	Volume
oasig™, PrecisionPLUS™ or PrecisionFAST™ 2x qPCR MasterMix	10 µl
rs1024611 primer/probe mix (BROWN)	1 µl
RNAse/DNAse free water (WHITE)	4 µl
Final Volume	15 µl

Şekil 7. Primer/prob karışımı için reaksiyon karışımı hazırlanması

2- Her bir örnek için hazırlanan reaksiyon karışımı 15 µl olarak Real-Time PCR deneysel plaka kurulumuna uygun olarak her birinin içine düzgün bir şekilde pipetlendi.

3- Her bir örnek için DNA şablonlarını hazırlandı.

4- Deneysel plaka kurulumuna uygun olarak, DNA şablonunun 5 µl her bir kuyucuğun içerisine pipetlendi.

Negatif kontrol kuyucukları için 5 µl RNAaz/DNAaz'dan arındırılmış su kullanıldı. Sonuç hacmi her bir kuyucukta 20 µl'di.

5- Pozitif kontrol DNA'sı RNAaz/DNAaz'sız suda seyreltildi.

Pozitif kontrol DNA'sı aşağıdaki tabloya göre seyreltildi. (Şekil 12)

Sample input DNA	+ve control dilution factor
10ng	1:25
5ng	1:50
1ng	1:250

Şekil 8. Pozitif kontrol DNA'sının RNAaz/DNAaz'sız suda seyreltilmesi

6- Her bir pozitif kontrol DNA'sı 5 µl olarak deneysel plaka kurulumuna göre pipetlendi.

3.5.2. Amplifikasyon Protokolü

OasigTM, PrecisionPLUSTM ve PrecisionFASTTM 2x qPCR için protokol aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. (Şekil 13)

	Step	Time	Temp
	Enzyme activation	2 mins	95 °C
10 Cycles**	Denaturation	10s	95 °C
	Extension	60s	60 °C
50 Cycles	Denaturation	10s	95 °C
	Extension (DATA COLLECTION) *	60s	66 °C

Şekil 9. OasigTM, PrecisionPLUSTM ve PrecisionFASTTM 2x qPCR protokolü

3.5.3. Sonuçların Yorumlanması

Her örneğin genotipi iki kanal (ROX ve VIC) arasındaki sinyallerin oranını karşılaştırılması ile hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler için ortalama ve standart sapma; kategorik veriler için de sayı ve yüzde verildi. 3 grup analizinde normal dağılıma uyan veriler One Way Anova ile analiz edilirken non parametrik veriler Kruskal-Wallis Testi ile analiz edildi. Kategorik karşılaştırmalar için Ki Kare testi kullanıldı. P anlamlılık düzeyi $<0,05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 110 OSAS, 91 OSAS+KAH ve 100 kontrol grubu olmak üzere toplamda 301 kişi dahil edildi. OSAS olan grupta (n:110) yaş ortalaması $47,7 \pm 11,9$ ve hastaların %60 erkek, %40 kadın idi. OSAS+KAH olan grupta (n:91) yaş ortalaması $58,02 \pm 10,43$ hastaların %59,3 erkek, %40,7 kadın idi. Kontrol grubunda (n:100) yaş ortalaması $54,6 \pm 11,7$ kadın erkek oran ise eşit olarak tespit edildi. (Tablo 6-7) Grupların cinsiyete göre yapılan istatistiksel analizinde anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0.05$). (Tablo 7)

OSAS ile OSAS+KAH karşılaştırmalı analizinde yaş, BMI, AHI, LDL kolesterol ve ortalama desaturasyon OSAS+KAH grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Boy, trigliserit, HDL kolesterol, kolesterol arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0.05$). OSAS grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında yaş kontrol grubu için anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmişken BMI, AHI, trigliserit, ortalama desaturasyon OSAS grubu lehine anlamlı düzeyde yüksek olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Boy, HDL, LDL kolesterol, kolesterol açısından anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0.05$). OSAS+KAH kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında ise yaş, BMI, AHI, trigliserit, LDL kolesterol, kolesterol, ortalama desaturasyon OSAS+KAH grubunda anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmişken HDL kolesterol, boy arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p > 0.05$). (Tablo 6)

Tablo 6. OSAS, OSAS+KAH, kontrol gruplarının demografik özellikler ve laboratuvar değerleri doğrultusunda analizi

		N	ORTALAMA	STANDART SAPMA	p*	p**	p***
YAŞ	OSAS	110	47,70	11,896	<0,001	<0,001	0,036
	OSAS+KAH	91	58,02	10,435			
	KONTROL	100	54,62	11,741			
KİLO	OSAS	110	85,39	19,987	<0,001	0,015	<0,001
	OSAS+KAH	91	103,44	21,457			
	KONTROL	100	79,52	13,842			
BOY	OSAS	110	165,74	9,120	0,648	0,756	0,5
	OSAS+KAH	91	165,01	13,302			
	KONTROL	100	166,14	9,667			
BMI	OSAS	110	31,5309	8,07329	<0,001	0,006	<0,001
	OSAS+KAH	91	37,7066	8,51614			
	KONTROL	100	28,9260	5,17460			
AHI	OSAS	110	30,43	25,355	<0,001	<0,001	<0,001
	OSAS+KAH	91	50,20	28,959			
	KONTROL	100	2,50	1,049			
TRİGLİSERİT	OSAS	110	191,35	107,107	0,914	<0,001	<0,001
	OSAS+KAH	91	192,99	104,763			
	KONTROL	100	127,43	65,652			
HDL KOLESTEROL	OSAS	110	45,05	19,544	0,475	0,200	0,332
	OSAS+KAH	91	43,51	6,803			
	KONTROL	100	42,17	11,378			
LDL KOLESTEROL	OSAS	110	131,84	32,112	0,037	0,080	<0,001
	OSAS+KAH	91	140,90	28,462			
	KONTROL	100	124,04	32,036			
KOLESTEROL	OSAS	110	195,00	42,401	0,055	0,051	<0,001
	OSAS+KAH	91	206,44	41,267			
	KONTROL	100	183,49	42,545			
ORTALAMA DESATÜRASYON	OSAS	110	5,60	2,323	<0,001	<0,001	<0,001
	OSAS+KAH	91	8,29	3,917			
	KONTROL	100	2,53	0,915			

BMI: Beden Kitle İndeksi, AHI: Apne-hipopne indeksi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

p*: OSAS - OSAS+KAH karşılaştırılması

p**: OSAS - Kontrol karşılaştırılması

p***: OSAS+KAH - Kontrol karşılaştırılması

Tablo 7. Grupların cinsiyete göre analizi

CİNSİYET HASTA GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM	p
OSAS n (%)	44 (%40,0)	66 (%60,0)	110 (%100)	0,277
OSAS+KAH n (%)	37 (%40,7)	54 (%59,3)	91 (%100)	
KONTROL n (%)	50 (%50,0)	50 (%50,0)	100 (%100)	

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Çalışmamızın temelini oluşturan rs1024610 ve rs1024611 SNP değerlendirmesinde gruplar kendi aralarında rs1024611 için AA wild tip (negatif kontrol), AG heterozigot, GG homozigot (pozitif kontrol) olarak 3 gruba ayrıldı. OSAS grubunda %17,3 wild tip, %34,5 heterozigot, %48,2 pozitif kontrol olarak tespit edildi. OSAS+KAH grubunda %2,2 wild tip, %26,4 heterozigot, %70,3 pozitif kontrol tespit edildi. Kontrol grubunda ise %12 wild tip, %37 heterozigot, %51 homozigot olarak tespit edildi. (Tablo 8)

İkinci olarak çalışılan SNP olan rs1024610 analizinde ise AA wild tip (negatif kontrol), AT heterozigot, TT ise homozigot (pozitif kontrol) olarak kabul edildi. Grupların analizinde OSAS grubunda %1,8 wild tip, %30 heterozigot, %68,2 homozigot olarak gözlendi. OSAS+KAH grubunda wild tip tespit edilmezken, %34,1 heterozigot, %65,9 homozigot olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise %5 wild tip, %27 heterozigot, %68 homozigot olarak tespit edildi. (Tablo 9)

Tablo 8. rs1024611 SNP gruplar arasında oransal analizi

rs1024611 GRUPLAR	POLİMORFİZM	n	%
OSAS	AA ^{a,b}	19	17,3
	AG ^{d,e}	38	34,5
	GG ^{g,h}	53	48,2
TOPLAM		110	100
OSAS+KAH	AA ^{a,c}	2	2,2
	AG ^{d,f}	24	26,4
	GG ^{g,i}	64	70,3
TOPLAM		91	100
KONTROL	AA ^{b,c}	12	12,0
	AG ^{e,f}	37	37,0
	GG ^{h,i}	51	51,0
TOPLAM		100	100

a: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:<0,001), b: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,189), c: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,008), d: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:0,137), e: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,410), f: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,078), g: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:0,001), h: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,394), i: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,005)

A: Adenin, G: Guanin

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Tablo 9. rs1024610 SNP gruplar arasında oransal analizi

rs1024610 GRUPLAR	POLİMORFİZM	n	%
OSAS	AA ^{a,b}	2	1,8
	AT ^{d,e}	33	30,0
	TT ^{g,h}	75	68,2
TOPLAM		110	100
OSAS+KAH	AA ^{a,c}	0	0
	AT ^{d,f}	31	34,1
	TT ^{g,i}	60	65,9
TOPLAM		91	100
KONTROL	AA ^{b,c}	5	5,0
	AT ^{e,f}	27	27,0
	TT ^{h,i}	68	68,0
TOPLAM		100	100

a: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:0,298), b: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,185), c: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,037), d: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:0,321), e: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,372), f: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,037), g: OSAS+KAH grubu ile karşılaştırılması (p:0,425), h: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,547), i: Kontrol grubu ile karşılaştırılması (p:0,440)

A: Adenin, T: Timin

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, KAH: Koroner Arter Hastalığı

Grupların rs1024611 SNP analizinde OSAS grubu ile kontrol grubu arasında yapılan analizde wild tip, heterozigot ve homozigot mutasyon açısından anlamlı farklılık gözlenmedi. OSAS grubunun OSAS+KAH grubu ile yapılan analizinde wild tip OSAS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), homozigot mutasyon ise OSAS+KAH grubu lehine anlamlı olarak tespit edildi ($p<0,001$). Ancak heterozigot mutasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuç gözlenmedi.

OSAS+KAH grubunun kontrol grubu ile analizinde ise heterozigot mutasyon açısından anlam gözlenmemiş olup, wild tip ve homozigot mutasyon anlamlı olarak tespit edilmiştir (p:0,008/p:0,005). (Tablo 8)

Grupların rs1024610 SNP analizinde ise 3 grup yine wild tip, heterozigot ve homozigot mutasyona göre değerlendirildi. İstatistiksel analiz doğrultusunda 3 grup içinde mevcut mutasyonlar arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p>0,05). (Tablo 9)

Gruplar AHI indeksleri 5-15 arası hafif OSAS, 15-30 arası orta OSAS, 30 ve üstü ağır OSAS olmak üzere kendi içlerinde 3 ayrı gruba ayrıldı. OSAS grubunda %31,8 hafif OSAS, %31,8 orta OSAS, %36,4 ağır OSAS tespit edildi.

OSAS+KAH grubunda %3,3 hafif OSAS, %30,8 orta OSAS, %65,9 ağır OSAS tespit edildi. (Tablo 10)

Kontrol grubu uyku laboratuvarımızda yatırılarak OSAS tespit edilmeyen ve yapılan kardiyolojik muayenesinde KAH tespit edilmeyen gruptan seçildi.

Tablo 10. Gruplar arasında OSAS ağırlık derecesi analizi

AHI DERECE HASTA GRUPLARI	5-15 (Hafif OSAS)	15-30 (Orta OSAS)	30 ve üstü (Ağır OSAS)	TOPLAM	p*
OSAS n (%)	35 (%31,8)	35 (%31,8)	40 (%36,4)	110 (%100)	<0,001
OSAS+KAH n (%)	3 (%3,3)	28 (%30,8)	60 (%65,9)	91 (%100)	

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu, KAH: Koroner Arter Hastalığı

p*: OSAS-OSAS+KAH grubu arasında hafif OSAS ve ağır OSAS'a göre karşılaştırılması

Hasta gruplarının (OSAS, OSAS+KAH) AHI indekslerine göre değerlendirilmesinde OSAS+KAH grubunda ağır OSAS daha yüksek olarak gözlemlendi (p<0,001). (Tablo 10) Hasta gruplarının cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirilmesinde ise anlamlı korelasyon tespit edilmedi. (Tablo 11-12)

Tablo 11. OSAS grubunda ağırlık derecesinin cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel analizi

AHI DERECE CİNSİYET	5-15 (Hafif OSAS)	15-30 (Orta OSAS)	30 ve üstü (Ağır OSAS)	TOPLAM	p
ERKEK n (%)	20 (%34,1)	22 (%29,5)	24 (%36,4)	66 (%100)	0,888
KADIN n (%)	15 (%30,3)	13 (%31,8)	16 (%36,4)	44 (%100)	

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

Tablo 12. OSAS+KAH grubunda OSAS ağırlık derecesinin cinsiyete göre gruplar arasında istatistiksel analizi

AHI DERECE CİNSİYET	5-15 (Hafif OSAS)	15-30 (Orta OSAS)	30 ve üstü (Ağır OSAS)	TOPLAM	p
ERKEK n (%)	3 (%5,6)	18 (%33,3)	33 (%61,1)	54 (%100)	0,246
KADIN n (%)	0 (%0)	10 (%27)	27 (%73)	37 (%100)	

OSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

5. TARTIŞMA

Günümüzde sık görülen bir sağlık problem olan OSAS başta KAH olmak üzere bir çok kardiyovasküler hastalık açısından önemli bir risk faktörüdür. KAH etyolojisinde önemli rol oynayan ateroskleroz plağı gelişimi OSAS'lı hastalarda tekrarlayan hipoksi atakları ve bunun sonucunda endotelden açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler ve başta MCP-1 olmak üzere adezyon kemokinleri önemli rol oynamaktadır. KAH önemli bir etken olduğu tespit edilen MCP-1'in OSAS'lı hasta grupları içinde farklılık olup olmadığı belirlemek amacıyla yapılan çalışmamızda OSAS ile birlikte KAH olan hasta grubunda diğer gruplardan farklı olarak anlamlık gösteren homozigot gen mutasyonu tespit ettik.

Koroner arter hastalığında önemli rol oynayan endotel; damar iç yüzeyini döşeyen tek sıra yassı hücrelerden oluşur ve kana geçirgen değildir. Pasif bir bariyer olmayıp son derece aktif olan endotel, endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonlara sahiptir ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynamaktadır.(95) Endotel kaygan, parlak yüzeyle, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak sigara, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, obezite gibi bilinen vasküler risk faktörleri, mekanik, hemodinamik ve şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozarlar. Normal fizyolojik koşullarda, sağlıklı endotel, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengeyi korumakta, damar tonusunu ayarlamakta ve kan hücreleri ile damar duvarı arasındaki ilişkiyi sağlamaktadır. Bu denge bozulduğunda, endotel aktive olmakta ve proaterojenik ve proinflamatuvar bir rol üstlenmektedir.(95, 104) Endotel zedelenmesi, ateroskleroza tetikleyen temel mekanizmadır. Endotel hasarında salgılanan serotonin, histamin, adrenalin ve adenosin difosfat (ADP) damar geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır.(104) ADP reseptörleri, trombosit agregasyonunda rol almaktadırlar. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun klinik bulguları ortaya çıkmadan önceki ilk öncü ateroskleroz patolojik bulgusudur ve endotele bağımlı vazodilatasyonda azalma ve/veya kayıp ile karakterizedir.

Endotel disfonksiyonu, asetil koline koroner arterlerin reaktif cevabı gibi invaziv yöntemlerle değerlendirilebileceği gibi, brakial arter B-mode ultrasonografisi gibi noninvaziv yöntemlerle de değerlendirilebilmektedir Ateroskleroz, vasküler

olayların temelinde suçlanan, dinamik ve progresif inflamatuvar bir patolojidir.(95, 104-107)

Endotel hasarının önemli bir sonucu olan ateroskleroz, arteriyel intimada kolesterol birikiminin neden olduğu aterosklerotik plak oluşumu ile sonuçlanan inflamatuvar bir hastalık olarak nitelendirilmektedir.(108) Damarın intima tabakasındaki hasarlanma neticesinde kolesterol birikmesini takiben köpük hücre oluşumu ve düz kas hücre artışına bağlı olarak plak gelişmektedir. Bu durum sonucunda damar duvarında kalınlaşma, arter çapında daralma ve damar tıkanıklığı meydana gelmektedir.(109) Ateroskleroz komplikasyonlar arasında aterotromboz, akut koroner sendrom, myokart enfarktüsü, anjina, ani kardiyak ölüm (110) ve inme (111) bulunmaktadır. Düşük yoğunluktaki lipoprotein (LDL) yüksek serum düzeyleri ve yüksek yoğunluktaki lipoprotein (HDL) düşük serum düzeyleri başta olmak üzere hipertansiyon, sigara, diyabet, OSAS ve yaşlanma ateroskleroz için tipik risk faktörleridir.(108) Multifaktöriyel kalıtım özelliği gösteren koroner aterosklerozun gelişiminde genetik faktörlerin önemli yer tuttuğu bilinmektedir.(109, 112-116) Ateroskleroz için risk faktörlerinin başında, inflamatuvar sürecin oluşumunda yer alan genler, kolesterol metabolizma bozukluğu ile ilişkili genler ve cinsiyet risk faktörlerine etki ettiği bilinen genlerin ayrıntılı olarak incelenmesi ön planda tutulmalıdır. Bu yollarda yer alan genlerin düzenleyicisi olan transkripsiyonel faktörlerin etkilerinin ve yeni hedef genlerin belirlenmesi, ateroskleroz patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayarak yeni bilgiler eklenmesi açısından önem taşıyacaktır.

Koroner arter hastalığı için önemli bir patolojik süreç olan ateroskleroz için klasik risk faktörleri arasında yaş, erkek cinsiyeti kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili aile öyküsü, diyabet, hipertansiyon, OSAS, sigara, LDL kolesterol serum düzeyleri, HDL kolesterol düşük serum düzeyleri ve obezite yer almaktadır.(108) Bunlara ek olarak küçük, yoğun LDL kolesterol, oxLDL, insülin direnci (IR), lipoprotein (a), (Lp (a)), apolipoprotein E4 izoformu, HDL bağımlı paroksonaz-1 gibi risk faktörleri de yer almaktadır.(108, 117, 118)

Bir çok hastalığın etiyolojisinde rol oynayan sigara ve fiziksel inaktivite, yaşam tarzı tercihleri iken yaş, cinsiyet ve genetik yapı önemli faktörlerdir. Hipertansiyon, obezite, serum kolesterol ve tip 2 diyabet, OSAS çevresel ve biyolojik faktörlerden etkilenen risk faktörleridir.(119) Beslenme alışkanlıkları ve

yaşam biçimi gibi kontrol edilebilir etkenlerin yanında, bireylerin genetik altyapısının da ateroskleroz için eğilim ya da korumaya ne derecede katkı yaptığı toplumdan topluma fark göstermektedir.(120) Dünya çapında 52 ülkeden 15.000 olgu içeren INTERHEART çalışmasında MI riskinin %90'ının sigara, apolipoprotein b/apolipoprotein A-1 oranı, hipertansiyon, abdominal obezite, OSAS, fiziksel inaktivite, yetersiz meyve ve sebze tüketimi, psikososyal faktörler ve alkol tüketimi olduğu belirlenmiştir.(121) Aynı çalışmada aile hikayesinin MI için önemli bir risk faktörü olmasından ziyade, esas olarak çalışılan diğer risk faktörlerinin yanında total risk profiline katkıda bulunarak etkili olduğu belirlenmiştir.

Koroner arter hastalığında önemli rol oynayan OSAS; uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları, bu tıkanmış hava yoluna karşı artırılan solunum eforu ve sık sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur. OSAS, genel popülasyonda %2-4 sıklıkta görülmektedir.(122) Türkiye’de ise Köktürk tarafından yapılan bir araştırmada OSAS prevalansı %0.9-1.9 olarak bulunmuştur. Bu sendromun en sık başvuru semptomlarını gündüz aşırı uykululuk hali ve/veya horlama oluşturmaktadır.(3) Tanıda polisomnografi altın standarttır ve sendromun ciddiyeti apne-hipopne indeksi (AHI) ile belirlenmektedir: $AHI < 5$ normal, $AHI = 5-15$ hafif, $AHI = 15-30$ orta ve $AHI > 30$ ağır OSAS. Ard arda gelen apne atakları sempatik sistem aktivitesinde artışa, oksidatif strese, intratorasik basınç dalgalanmalarına, sistemik kan basıncında ani sıçramalara, hipoksi ve hiperkapniye yol açmaktadır.(123-125)

Hipertansiyon, diyabet, obezite, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetersizliği gibi fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonun önemli oranda rol oynadığı hastalıklar ile OSAS’ın birlikteliği sıktır. Ayrıca günümüzde OSAS, Amerikan Birleşik Ulusal Komitesi’nin 7. raporunda (JNC-7) hipertansiyonun tanımlanabilir bir nedeni olarak ilk kez kabul edilmiştir.(126) OSAS’ın artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesinin yanı sıra, gelişen endotel disfonksiyonunun da vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Son yıllarda, OSAS’da endotel disfonksiyonuna dikkat çeken çalışmalar yayınlanmıştır.(127-133)

OSAS'ta ateroskleroz gelişiminde rol oynayan çok çeşitli proinflatuar ve protorombotik faktörlerin salınımında artış görülmektedir. Hem aterosklerotik vasküler olaylarda hem de OSAS'ta önemli ölçüde endotel disfonksiyonu bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında OSAS'lı hastalarda ön kol damarlarında endotel disfonksiyonunun buzulduğu (asetilkolin uyarısına vazodilatör yanıtta azalma olduğu) gösterilmiştir.(134, 135) Ayrıca OSAS şiddeti ile de endotel disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.(136) OSAS bulunan hastalarda endotel disfonksiyonunda tekrarlayan apne ve hipopnelere bağlı hipoksi önemli rol oynamaktadır.(137) Endotel hücrelerin hipoksik strese vereceği yanıt bu stresin süresine göre iki şekilde olmaktadır. Birincisi kısa süreli hipoksi, damar duvarı tonusu ve kan akımında fizyolojik ve geri dönüşümlü bir yapılanmaya sebep olacaktır. İkinci olarak ise kronik hipoksik stres, damarlarda ve çevre dokularda, düz kas proliferasyonu ve fibrozisle sonuçlanan geri dönüşsüz bir yapılanmaya yol açacaktır.(138)

OSAS'ta da sık şekilde oluşan kronik hipoksik strese bağlı oluşan düz kas proliferasyonunda görev alan endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak bilinen nitrik oksit (NO), L-arjinininden nitrik oksit sentetaz (eNOS) enzimi ile oluşmaktadır ve biyosentezi oksijen bağımlı bir reaksiyondur. Bu nedenle, hipoksi direkt olarak dokularda NO sentezini etkilemektedir.(139, 140) NO, endotel üzerinde birçok koruyucu fonksiyona sahiptir. cGMP üzerinden vasküler gevşetme (vazodilatasyon) sağlar, trombosit adezyon ve agregasyonunu önleyerek intravasküler trombozisi azaltır ve düz kas hücre proliferasyonunu sınırlandırır, sitokinler ile endotelin salgılanmasını azaltır ve düz kas hücre proliferasyonu sınırlandırılır, sitokinler ile endotelin salgılanmasını azaltır, lökosit adezyon moleküllerinin ortaya çıkışını engeller ve varsa aterosklerotik plağın yırtılmasını önler.

Aterojenik süreçte endotel hücrelerine lökosit adezyon ve agregasyonu önemli bir rol oynamaktadır. OSAS'ta tekrarlayan hipoksi atakları, adezyon moleküllerinin salınımını ve tümör nekroz faktör- alfa, interlökin-6 (IL-6), CRP gibi inflammatuar belirteçleri artırmakta, lipid peroksidasyonuna ve lökositlerden serbest radikallerin oluşumuna yol açarak NO sentezi azaltmakta ve yıkımını artırmakta, böylelikle NO biyoyaralanımını azaltmaktadır.(99, 101, 123, 141, 142) Bu azalmış

NO biyoyararlanımı, OSAS hastalarında, serum nitrit/nitrat konsantrasyonlarının ölçümleri ile çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, nazal “Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)” tedavisi ile NO seviyelerinin düzeltildiği de bulunmuştur.(143) OSAS’lı hastalarda, ekspresyonunun arttığı gösterilen CD15 ve CD11c monosit adezyon moleküllerinin CPAP tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir.(141) Uzun etki süresine sahip ve en güçlü vazokonstrüktör bir mediatör olan “endotelin-1” düzeylerinin OSAS hastalarında arttığı ve nazal CPAP tedavisinden sonra da düzeldiği gösterilmiştir.(144) Tekrarlayan apne ve hipoksi atakları, vasküler endotelde oksidatif stresi artırarak serbest oksijen radikallerinin salınımına ve dolayısıyla vasküler olaylara yol açmaktadır.(123) Nazal CPAP tedavisi ile nötrofil süperoksit düzeyleri ile TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde azalmanın ve NO seviyelerinde iyileşmenin olduğu da gösterilmiştir.(99, 101, 143, 145) OSAS’lı hastalarda temel tedavi ilkesini oluşturan ve endotel disfonksiyonunu düzeltmede etkinliği gösterilmiş olan nazal CPAP uygulamasının yanı sıra; kardiyovasküler komplikasyonları önlemede, hastaların sigara, hipertansiyon, obezite, dislipidemi, insülin direnci (metabolik sendrom) gibi global aterosklerotik (özellikle koroner) risk faktörlerinin de değerlendirilmesi önem taşımaktadır. OSAS’lı orta yaşlı erkeklerin oluşturduğu bir kohortun yedi yıllık takip çalışmasında, koroner arter hastalığı sıklığı %36.7 olarak bulunmuş ve etkin CPAP tedavisi alanlarda bu sıklığın %6.7 olduğu ve OSAS’ı olmayan grupla benzerlik (%6.6) gösterdiği saptanmıştır.(146) Endotel disfonksiyonunun giderilmesinde ya da aterosklerotik sürecin/lezyonların yavaşlatılmasında/durdurulmasında ve hatta geriletebilmesinde nazal CPAP tedavisine ilaveten yaşam tarzı değişiklikleri ile uygun ve etkin ilaç tedavisi de gerekebilmektedir. Böylelikle uyku apneli hastalarda gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesi, ancak global risklerin azaltılması ya da kontrol altına alınması ile mümkün olabilecektir.

OSAS'ta aterojenik olayların gelişiminde bir diğer önemli kemokin ise Monosit Kemoatraktan Protein-1'dir. MCP-1 enflamasyon süreci boyunca hücre göçünde görev alan bir kemokindir. (88, 146) Sitokin ile aktive edilmiş endotel hücrelerinden ve vasküler düz kas hücrelerinden, dolaşımdaki monositleri enflamasyon bölgesine çekmek için salgılanır. (147, 148) Monosit Kemoatraktan

Protein-1'in koroner ateroskleroza aktif katılımı hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda gösterilmiştir.

Boring ve arkadaşları MCP-1 veya reseptörü CCR2'nin genetik delesyonunun olduğu bir fare modelinde, makrofaj toplanmasının azaldığını ve aterosklerotik lezyon oluşumunun yavaşladığını göstermişlerdir. (149) Bazı insan çalışmalarında, MCP-1 ve CCR2'ye ait özel genetik varyasyonların koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. (150, 151) Ayrıca, klinik olarak KAH olan hastalarda ve hatta ateroskleroz için geleneksel risk faktörleri bulunanlarda sistemik MCP-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur. (152, 153) Ancak, kararlı koroner arter hastalığında MCP-1 ile ilişkili veriler tartışmalıdır. Koroner ateroskleroza olan ve olmayan kişiler arasında MCP-1 düzeyleri açısından fark görülmediğini bildiren çalışmalar da vardır. (149, 154)

Nasibullin ve arkadaşlarının myokart enfarktüsünde ilişkili olabilecek tek gen polimorfizmlerine yönelik yaptığı çalışmaya 315 myokart enfarktüsü öyküsü olan 55 yaş altı erkek hasta ve 286 otuz yaş altı sağlıklı erkek hasta ele alınmıştır. Yapılan çalışmanın neticesinde myokart enfarktüsü öyküsü bulunan hastalarda MCP-1 rs1024610 polimorfizmi sağlıklı kişilere göre anlamlı düzeye yüksek olarak gözlenmiştir.(155)

MCP-1'in araştırıldığı bir diğer çalışmada ise koroner kolateral damar gelişimi ile arasındaki ilişki araştırılmış ve kolateral gelişimi ile sistemik MCP-1 düzeyi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak, monositlerin aterosklerozda, kararlı durumlarda bile bir çeşit tamir edici fonksiyonunun olduğu düşünülebilir. (8)

Duran ve arkadaşlarının 677 erken koroner arter hastalığı gelişmiş hastada yaptığı çalışma doğrultusunda ise hasta grupları koroner kollateralizasyon gelişmesine göre zayıf ve güçlü olarak iki gruba ayrılmış ve yapılan çalışmada koroner kollateralizasyon gelişiminde rol oynayabilecek 22 SNP çalışmış. Çalışmamızı da ilgilendiren MCP-1 rs1024610 ve rs1024611 SNP ile anlamlı düzeyde farklılık olmadığı tespit edilmiştir.(156)

MCP-1 rs1024610-rs1024611 SNP ile ilgili yapılan diğer çalışmalara baktığımızda ise mevcut SNP özellikle gestasyonel diyabette insülin direncinin

karşılaştırılmasında, serebrovasküler hastalılığı olan ve olmayan sağlıklı popülasyon karşılaştırılmasında anlamlı sonuçlar olduğu da tespit edilmiştir.(157, 158)

Çalışmamızda mevcut veriler ışığında hareket ettik ve aterosklerotik plak oluşumunda ve endotel disfonksiyonunda önemli rol oynayan hücre migrasyonunda görev yapan Monosit Kemoatraktan Protein-1'i ele aldık. Daha önceden de belirttiğimiz üzere OSAS tekrarlayan apne/hipopnelere sekonder olarak endotel disfonksiyonu gelişmektedir. Endotel disfonksiyonuna sekonder ortama bol miktarda proinflamatuvar sitokin salınmaktadır. Aterosklerotik plak oluşumu, myokart enfarktüsü gelişimi üzerine etkinliği kimi çalışmalarda ispatlanmış olan Monosit Kemoatraktan Protein-1'in yaptığımız araştırmalarda OSAS ile ilişkisi üzerine çalışma literatürde bulunamadı. OSAS'ın fizyopatolojisi ve oluşturduğu komorbid hastalıkları üzerine yapılan çalışmalarda KAH ve ateroskleroz oluşum mekanizması üzerinde yola çıkarak OSAS'ta ek komorbid hastalığı bulunmayan topluluk ile sadece ateroskleroz zemininde gelişen KAH bulunan OSAS hastalarını karşılaştırmayı hedefledik.

OSAS'ta MCP-1 rs1024610-rs1024611 SNP seçmemizde araştırdığımız hastalıklarla OSAS'a sekonder ortaya çıkan komorbid hastalıklar arasındaki uyum önemli bir yer tutmuştur.

Çalışmamızda demografik ve laboratuvar verilerinin OSAS'lı hastalarla kontrol grubu arasında analizinde kilo, BMI, AHI, trigliserit ve ortalama desaturasyon düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek olarak çıkması OSAS'a sekonder ortaya çıkan apne, ortalama desaturasyon düşüklüğünü ve komorbid hastalıkları içinde gözlenen metabolik sendromu doğrular nitelikteydi. OSAS+KAH'nın kontrol grubuna göre yapılan karşılaştırılmalı analizinde ise yukarıda belirtilen özellikler dışında LDL kolesterol, kolesterol düzeylerinin yüksek olduğu gözlemlendi. Mevcut analiz KAH ve ateroskleroz etyolojisinde LDL kolesterol ve kolesterol yüksekliğinin olabileceğini göstermekteydi.

OSAS ve OSAS+KAH karşılaştırmalı analizinde ise yaş, kilo, BMI, AHI, LDL kolesterol ve ortalama desaturasyon düzeyleri OSAS+KAH olan grupta anlamlı düzeyde yüksek olarak gözlenmesi KAH'ın OSAS ile birlikteliğinin ileri yaşta gözlenebileceğini; BMI, AHI, ortalama desaturasyon, LDL kolesterol yüksekliği ise KAH gelişimine ve ateroskleroza yatkınlığı artırabileceğini göstermektedir.

Gruplar arasında rs1024611 SNP karşılaştırılmasında OSAS+KAH bulunan grupta kontrol ve OSAS grubuna nazaran homozigot (GG) mutasyonun daha sık olması, wild tipin ise daha seyrek olarak gözlenmesi sağlıklı kişiler ve OSAS'lı popülasyonda rs1024611 GG SNP'nin tespit edilmesinin ilerleyen zamanlarda KAH yatkınlığı artırabileceğini göstermektedir.

Gruplar arasında yapılan rs1024610 SNP analizinde ise daha önceden yapılan çalışmalarda koroner arter hastalığı ve ateroskleroz açısından anlamlı tespit edilmiş olup (159) mevcut mutasyonun çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermemesi daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulacağını göstermektedir.



6. SONUÇ

OSAS toplumda sık görülen pek çok komplikasyona yol açan önemli sendromdur. Bu komplikasyonlardan biri de koroner arter hastalığıdır. Fakat her OSAS'lı hastada koroner arter hastalığı bulunmamaktadır. Çalışmamızda bu hasta popülasyonu içinde bazı hastalarda KAH görülme sıklığının fazla olmasının altında yatan bir genetik eğilim olup olmadığı tespit etmek için yaptığımız bu çalışmada; koroner hastalığı olan OSAS'lı hastalarda MCP-1 rs1024611 SNP homozigot defektli hasta grubu oluşunu tespit ettik. Bu veriler ışığında bu gen mutasyonunun OSAS'lı hastaların koroner arter hastalığını gelişiminde önemli rol oynadığı söylenebilir. Daha geniş veri desteği sağlanabilirse OSAS'lı hastalarda bu gen defekti tespit edilen vakalar da KAH açısından yakın takip yapılabilir.

KAYNAKLAR

1. Barış Y. Obstrüktif sleep apne sendromunun tarihçesi. Obstrüktif Sleep Apne Sendromu Ankara, Kent matbaacılık. 1993:1-4.
2. Calverley P. Sleep-related breathing disorders Introduction. Thorax. 1995;50(6):682-.
3. Köktürk O, Tatlıcioğlu T, Kemaloğlu Y, Fırat H, Çetin N. Habitüel horlaması olan olgularda obstrüktif sleep apne sendromu prevalansı. Tüberküloz ve Toraks dergisi. 1997;45(1):7-11.
4. Kryger M. Fat, sleep, and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. Clinics in chest medicine. 1985;6(4):555-62.
5. Lugaresi E, Plazzi G. Heavy snorer disease: from snoring to the sleep apnea syndrome—an overview. Respiration. 1997;64(Suppl. 1):11-4.
6. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A. Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 2007.
7. ÇA M, KANSU E. kemokinler ve kemokin reseptörleri ve inflamasyon. 2011.
8. Şahinarslan A, Kocaman SA, Topal S, Erçin U, Bukan N, Timurkaynak T. Serum monosit kemoatraktan protein-1 düzeyinin kararlı koroner arter hastalığında koroner aterosklerotik yük ve kolateral derecesi ile ilişkisi. 2011.
9. Takebayashi K, Matsumoto S, Aso Y, Inukai T. Obez olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda dolaşımdaki monosit kemoatraktan protien-1 ile üriner albumin ekskresyonu arasındaki ilişki. Journal of Diabetes and its Complition. 2006;2(2):87-95.
10. Fairbanks DN, Fujita S. Snoring and obstructive sleep apnea: Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
11. Dickson R, Blokmanis A. Treatment of obstructive sleep apnea by uvulopalatopharyngoplasty. The Laryngoscope. 1987;97(9):1054-9.
12. Koopmann Jr C, Moran Jr W. Sleep apnea--an historical perspective. Otolaryngologic Clinics of North America. 1990;23(4):571-5.
13. Centers AoSD. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders: Raven; 1979.

14. Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and practice of sleep medicine. Saunders/Elsevier; 2011.
15. Dempsey J, Veasey S, Morgan B, O'Donnell C. Pathophysiology of 695 sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(47-112):696.
16. Gaudette E, Kimoff R. 3 Pathophysiology of OSA. *European Respiratory Monograph.* 2010(50):31.
17. Gharibeh T, Mehra R. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010;2(10):233-55.
18. Schwab RJ, Kuna ST, Remmers JE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. *Principles and practice of sleep medicine.* 2005;4:983-1000.
19. ÇİFTÇİ B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Üst Solunum Yolu Fizyopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics.* 2008;1(1):46-9.
20. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society.* 2008;5(2):144-53.
21. Guilleminault C, Li K, Chen N-H, Poyares D. Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *CHEST Journal.* 2002;122(3):866-70.
22. JOHN KIMOFF R, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(2):250-5.
23. Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, LARSSON H, Svanborg E. Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;157(2):586-93.
24. Svanborg E. Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respiratory physiology & neurobiology.* 2005;147(2):263-72.
25. Larkin EK, Patel SR, Goodloe RJ, Li Y, Zhu X, Gray-McGuire C, et al. A candidate gene study of obstructive sleep apnea in European Americans and African Americans. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2010;182(7):947-53.

26. Mokhlesi B, Gozal D. Update in sleep medicine 2009. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(6):545-9.
27. Coleman RM, Roffwarg HP, Kennedy SJ, Guilleminault C, Cinque J, Cohn MA, et al. Sleep-wake disorders based on a polysomnographic diagnosis: a national cooperative study. Jama. 1982;247(7):997-1003.
28. Association ASD, Committee DCS, Society ESR, Research JSoS, Society LAS. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual: American sleep disorders association; 1990.
29. Medicine AAoS. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual: American Acad. of Sleep Medicine; 2005.
30. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-: highlights and modifications. CHEST Journal. 2014;146(5):1387-94.
31. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn B. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine. 2012.
32. Berry RB, Geyer JD, Carney PR. Introduction to sleep and sleep monitoring- The basics. Clinical sleep disorders. 2005;3-26.
33. Carskadon MA, Rechtschaffen A. Monitoring and staging human sleep. Principles and practice of sleep medicine. 2000;3:1197-215.
34. Çiftçi TU. Uyku Evrelerinin Skorlanması.2003
35. Karada M. Uyku Bozuklukları Sınıflaması(ICSD-2). Archives of Lung. 2007;8:88-91.
36. Wolpert EA. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Archives of General Psychiatry. 1969;20(2):246.
37. Demir A, Ursavaş A, Aslan A, Gülbay B, Çiftçi B, Çuhadaroglu Ç, et al. Türk Toraks Derneği obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. Turkish Thoracic Journal. 2012;13:1-66.
38. Flemons W, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults. Sleep. 1999;22(5):667-89.
39. Güven SF. Solunum Kayıtlarının Skorlanması. 2013.

40. Gleeson K, Zvillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;142(2):295-300.
41. Ardic S, Demir AU, Ucar ZZ, Firat H, Itil O, Karadeniz D, et al. Prevalence and associated factors of sleep - disordered breathing in the Turkish adult population. *Sleep and Biological Rhythms*. 2013;11(1):29-39.
42. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*. 2004;25(9):735-41.
43. Akkurt ES. Uyku Apne Sendromu Şiddetinin Karotis Arter İntima-Media Kalınlığı ve Serum Paraoksonaz Düzeyi İle İlişkisi 2014.
44. Duygu Ö. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu. *Yeni Tıp Dergisi*. 2008;25(4):201.
45. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(6):645-58.
46. Kwan S, Fleetham J, Enarson D, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:A380.
47. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *Jama*. 2004;291(16):2013-6.
48. See CQ, Mensah E, Olopade CO. Obesity, ethnicity, and sleep-disordered breathing: medical and health policy implications. *Clinics in chest medicine*. 2006;27(3):521-33.
49. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *Journal of Applied Physiology*. 1986;61(4):1403-9.
50. Alfazer S, Çuhadaroglu Ç, Tülek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum*. 2003;5(2):54-8.
51. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1997;155(1):186-92.

52. Krol R, Knuth S, Bartlett Jr D. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *The American review of respiratory disease*. 1984;129(2):247-50.
53. KÖKTÜRK O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*. 2008;1(1):40-5.
54. Köktürk O, TU Ç. Obstrüktif uyku apne sendromu genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks dergisi*. 2002;50(1):119-24.
55. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest Journal*. 2007;132(1):325-37.
56. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva medica*. 2004;95(3):213-31.
57. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-5.
58. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of sleep research*. 2000;9(1):5-11.
59. Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing*. 2008;12(2):161-8.
60. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-7.
61. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 1985;32(4):429-34.
62. Levy P, Viot-Blanc V, Pépin J. Sleep disorders and their classification—an overview. *Sleep Apnea: Karger Publishers*; 2006. p. 1-12.

63. Barkoukis T, Matheson J, Ferber R, Doghramji K, Blumer J. Introduction to Sleep Medicine Diagnostics in Adults Therapy in Sleep Medicine. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.
64. Strollo P, Atwood C, Sanders M. Medical therapy for obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Principles and practice of sleep medicine, 4th edn Saunders, Philadelphia. 2005;1053.
65. Scanlan M, Roebuck T, Little P, Naughton M. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. European Respiratory Journal. 2000;16(5):909-13.
66. Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263-76.
67. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Review: Pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. Therapeutic advances in respiratory disease. 2008;2(6):375-86.
68. Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Pae E-K, Fleetham JA. The effect of the tongue retaining device on awake genioglossus muscle activity in patients with obstructive sleep apnea. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 1996;110(1):28-35.
69. Clark GT, Sohn J-W, Hong CN. TREATING OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND SNORING: ASSESSMENT OF: AN ANTERIOR MANDIBULAR POSITIONING DEVICE. The Journal of the American Dental Association. 2000;131(6):765-71.
70. Woodson B, Karakoc O. The Expansion Sphincter Pharyngoplasty for Obstructive Sleep Apnea. Sleep Medicine, Yaremchuk, KL, Wardrop, PA, Plural Publishing Inc. 2011.
71. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient knows what's best! Sleep medicine. 2004;5(3):221-2.
72. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). Sleep medicine reviews. 2003;7(1):81-99.

73. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet*. 1981;317(8225):862-5.
74. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, et al. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respiratory medicine*. 1998;92(6):820-7.
75. Meurice J, Cornette A, Philip-Joet F, Pepin J, Escourrou P, Ingrand P, et al. Evaluation of autoCPAP devices in home treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep medicine*. 2007;8(7):695-703.
76. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*. 2007;132(3):1057-72.
77. Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4(2):157.
78. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricther S, et al. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. *CHEST Journal*. 2006;130(3):815-21.
79. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respiratory care*. 2010;55(9):1216-29.
80. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Investigation*. 1995;96(4):1897.
81. Aldrich MS. *Sleep medicine*: Oxford University Press; 1999.
82. KÖKTÜRK O. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Sonuçları.
83. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *CHEST Journal*. 1991;100(4):894-902.
84. Virolainen J, VENTILÄ M, Turto H, Kupari M. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *European heart journal*. 1995;16(9):1293-9.

85. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Progress in cardiovascular diseases*. 1999;41(5):367-76.
86. SHEPARD JW, editor *Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea*. Mayo Clinic Proceedings; 1990: Elsevier.
87. Gülbay BE, Acıcan T. Obstrüktif Uyku Apne Sendromunun Sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri Journal of Pulmonary Medicine Special Topics*. 2008;1(1):74-81.
88. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*. 1996;7(7):541-6.
89. Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *CHEST Journal*. 1996;109(3):659-63.
90. Schafer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *CHEST Journal*. 1997;111(2):387-93.
91. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
92. Roux F, D'ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *The American journal of medicine*. 2000;108(5):396-402.
93. SCHULZ R, MAHMOUDI S, Hattar K, Sibelius U, OLSCHESKI H, MAYER K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(2):566-70.
94. Barcelo A, Barbe F, De la Peña M, Vila M, Perez G, Pierola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *European Respiratory Journal*. 2006;27(4):756-60.

95. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):III-27-III-32.
96. Demir A, Şahin A. Obstruktif uyku apnesi (OUAS) tanısı Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2004;4:574-82.
97. Gencbay M. OUAS ve koroner arter hastalığı. Türk Kardiyoloji Seminerleri. 2004;4:615-20.
98. Lattimore J-DL, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(9):1429-37.
99. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107(8):1129-34.
100. Hartmann G, Tschöp M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine*. 2000;12(3):246-52.
101. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
102. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C - reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clinical & Experimental Immunology*. 2002;130(2):256-62.
103. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJ. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *CHEST Journal*. 2002;121(5):1541-7.
104. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135-43.
105. Furchgott R, Cherry P, Zawadzki J, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1984;6:S336-S43.

106. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *The American journal of cardiology*. 1997;79(5):3-8.
107. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress. *Clinical cardiology*. 1997;20(11 Suppl 2):II-11-7.
108. Fruchart J-C, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation*. 2004;109(23 suppl 1):III-15-III-9.
109. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang L-H, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high-density lipoprotein deficiency. *Nature genetics*. 1999;22(4):336-45.
110. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(8s1):C13-C8.
111. Badimon L, Vilahur G. Platelets, arterial thrombosis and cerebral ischemia. *Cerebrovascular Diseases*. 2007;24(Suppl. 1):30-9.
112. Boekholdt S, Sacks F, Jukema J, Shepherd J, Freeman D, McMahon A, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment individual patient meta-analysis of 13 677 subjects. *Circulation*. 2005;111(3):278-87.
113. Boekholdt SM, Bijsterveld NR, Moons AH, Levi M, Büller HR, Peters RJ. Genetic Variation in Coagulation and Fibrinolytic Proteins and Their Relation With Acute Myocardial Infarction A Systematic Review. *Circulation*. 2001;104(25):3063-8.
114. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Kok FJ, Schouten EG. MTHFR 677C → T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Jama*. 2002;288(16):2023-31.
115. Leppert MF, Hasstedt S, Holm T, O'Connell P, Wu L, Ash O, et al. A DNA probe for the LDL receptor gene is tightly linked to hypercholesterolemia in a pedigree with early coronary disease. *American journal of human genetics*. 1986;39(3):300.

116. Sing CF, Davignon J. Role of the apolipoprotein E polymorphism in determining normal plasma lipid and lipoprotein variation. *American journal of human genetics*. 1985;37(2):268.
117. Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease are activity and concentration more important than genotype? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2001;21(9):1451-7.
118. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Annals of internal medicine*. 2004;141(2):137-47.
119. Lusis AJ, Mar R, Pajukanta P. Genetics of atherosclerosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2004;5:189-218.
120. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104(22):2746-53.
121. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
122. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome: prospective studies on retrospective cohorts. *Lung biology in health and disease*. 1994;71:557-74.
123. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. 2003;7(1):35-51.
124. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *The lancet*. 2002;360(9328):237-45.
125. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Jama*. 2003;290(14):1906-14.
126. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.

127. Dursunoglu D, Dursunoğlu N, Evrengül H, Özkurt S, Kılıç M, Fisekci F, et al. QT interval dispersion in obstructive sleep apnoea syndrome patients without hypertension. *European Respiratory Journal*. 2005;25(4):677-81.
128. Dursunoğlu N. Dursunoğlu D. Obstrüktif uyku apne hipopne sendromunun kardiyovasküler sistem üzerine etkileri. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005;5:41-5.
129. Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Kılıç M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration*. 2005;72(3):278-84.
130. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *The American journal of cardiology*. 1983;52(5):490-4.
131. Hung J, Whitford E, Hillman D, Parsons R. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *The Lancet*. 1990;336(8710):261-4.
132. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke*. 1993;24(12):1828-32.
133. Sandberg O, Franklin K, Bucht G, Eriksson S, Gustafson Y. Nasal-CPAP in stroke patients with sleep apnoea: A randomized treatment study. *Delirium, Psychiatric Symptoms and Treatment of Sleep Apnea in Older Patients*. 2000:45-8.
134. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *Journal of hypertension*. 1996;14(5):577-84.
135. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102(21):2607-10.
136. Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *CHEST Journal*. 2001;119(4):1085-91.
137. Dean R, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(8 Suppl):S15-21; discussion S-2.

138. Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 1999;26(1):74-84.
139. Leeman M, de BEYL VRZ, Biarent D, Maggiorini M, Melot C, Naeije R. Inhibition of Cyclooxygenase and Nitric Oxide Synthase in Hypoxic Vasoconstriction and Oleic Acid–Induced Lung Injury. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(5):1383-90.
140. Sprague RS, Thiernemann C, Vane JR. Endogenous endothelium-derived relaxing factor opposes hypoxic pulmonary vasoconstriction and supports blood flow to hypoxic alveoli in anesthetized rabbits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1992;89(18):8711-5.
141. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(7):934-9.
142. Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *SLEEP-NEW YORK THEN WESTCHESTER-*. 2004;27(1):123-8.
143. Lavie L, Hefetz A, Luboshitzky R, Lavie P. Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2003;21(1):57-63.
144. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin - 1 and blood pressure. *Journal of hypertension*. 1999;17(1):61-6.
145. Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. 2000;55(12):1046-51.
146. Peker Yk, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(2):159-65.

147. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28(2):87-91.
148. Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*. 1998;53(suppl 3):S25-S8.
149. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998;394(6696):894-7.
150. Charo IF, Taubman MB. Chemokines in the pathogenesis of vascular disease. *Circulation research*. 2004;95(9):858-66.
151. Poon M, Hsu WC, Bogdanov VY, Taubman MB. Secretion of monocyte chemotactic activity by cultured rat aortic smooth muscle cells in response to PDGF is due predominantly to the induction of JE/MCP-1. *The American journal of pathology*. 1996;149(1):307.
152. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, Baba S, Shinozaki T, Miura M, et al. Normal and oxidized low density lipoproteins accumulate deep in physiologically thickened intima of human coronary arteries. *Laboratory investigation*. 2002;82(10):1437-47.
153. Rollins BJ, Pober J. Interleukin-4 induces the synthesis and secretion of MCP-1/JE by human endothelial cells. *The American journal of pathology*. 1991;138(6):1315.
154. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, Wight TN, Sueishi K. Early human atherosclerosis accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(5):1159-65.
155. Nasibullin T, Sadikova R, Timasheva YR, Tuktarova I, Erdman V, Khusainova L, et al. Association between inflammatory gene polymorphisms and the risk of myocardial infarction. *Russian journal of genetics*. 2014;50(2):211-7.
156. Duran J, Olavarria PS, Mola M, Götzens V, Carballo J, Pelegrina EM, et al. Genetic association study of coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease using 22 single nucleotide polymorphisms

corresponding to 10 genes involved in postischemic neovascularization. BMC cardiovascular disorders. 2015;15(1):1.

157. Gao H-H, Gao L-B, Wen J-M. Correlations of MCP-1- 2518A> G Polymorphism and Serum Levels with Cerebral Infarction Risk: A Meta-Analysis. DNA and cell biology. 2014;33(8):522-30.
158. Teler J, Tarnowski M, Safranow K, Maciejewska A, Sawczuk M, Dziedziejko V, et al. CCL2, CCL5, IL4 and IL15 gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. Hormone and Metabolic Research. 2016.
159. Angeles-Martínez J, Posadas-Sánchez R, Álvarez-León E, Villarreal-Molina T, Cardoso-Saldana G, Fragoso JM, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 gene (MCP-1) polymorphisms are associated with risk of premature coronary artery disease in Mexican patients from the Genetics of Atherosclerotic Disease (GEA) study. Immunology letters. 2015;167(2):125-30.