



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİNİN
KAROTİS ARTER İNTİMA - MEDİA KALINLIĞI VE SERUM
PARAOKSONAZ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ Sevil AKKURT

ANKARA, 2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU ŞİDDETİNİN
KAROTİS ARTER İNTİMA - MEDİA KALINLIĞI VE SERUM
PARAOKSONAZ DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esmâ Sevil AKKURT

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Şerife SAVAŞ BOZBAŞ**

ANKARA, 2014

TEŞEKKÜR

Göğüs hastalıkları eğitimim boyunca sağladığı bilimsel olanaklar için üniversitemiz kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal’a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, her konuda yol gösterici olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Füsün Öner Eyüboğlu’na, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Şule Akçay’a ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Gaye Ulubay’a,

Birlikte çalışma şansına eriştiğim, bilgi ve deneyimlerini benden hiçbir zaman esirgemeyen, 7 gün 24 saat tez danışmanlığımı yapan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Şerife Savaş Bozbaş’a,

Eğitimim boyunca her konuda ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Elif Küpeli’ye,

Asistanlığımın ilk gününden beri her konuda fikrine başvurduğum, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Uz. Dr. M. Ilgaz Doğrul’a ve çalışmaktan mutluluk duyduğum Uz. Dr. Özlem Salman Sever’e,

Birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, hayatımın her döneminde yanımda olmalarını arzu ettiğim çok sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Özlem Düvenci Birben ve Dr. Emire Pınar Seyfettin’e, kendisinden çok şey öğrendiğim değerli asistan arkadaşım Dr. Balam Er Dedekargınoğlu’na ve tüm Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez çalışmamın ultrasonografik incelemelerini yapan Doç. Dr. Serpil Eroğlu ve Dr. Emre Özçalık’a, tezimin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ersin Ögüş ve Uzm. Mustafa Agah Tekindal’a, tezimin biyokimyasal analizlerinde bana yardımcı olan Prof. Dr. Derya Aldemir ve Öğr. Gör. Eda Özturan Özer’e,

Her zaman yanımda olan canım anneme, babama, kardeşime ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşime teşekkürlerimle...

Dr. Esma Sevil AKKURT

Nisan 2014, Ankara

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan tıkanmalar, bu tıkanmış hava yoluna karşı artan solunum eforu ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur. Tedavi edilmemiş OUAS'ı olan hastalarda tekrarlayan hipoksi/reoksijenizasyon döngüsü ve oksidatif stres, kardiyovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynamaktadır. Çalışmamızda; OUAS tanısı konulan hastalarda, aterosklerozun erken bulgusu olan karotis arter intima-media kalınlığının ve oksidatif hasarın bir belirteci olan paraoksonaz serum düzeylerindeki değişimin değerlendirilmesi, ayrıca bu iki parametre ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

Çalışmamıza Mayıs 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında OUAS ön tanısı ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak polisomnografi (PSG) tetkiki yapılan 120 gönüllü dahil edildi. $AHI < 5$ /sa olan 30 olgu basit horlama/kontrol grubu olarak değerlendirildi. $AHI > 5$ /sa olan olgular OUAS kabul edilerek, 30 hafif OUAS, 30 orta OUAS ve 30 ağır OUAS'lı hasta çalışmaya alındı. Hastalardan serum paraoksonaz (PON1) aktivitesi ölçümü için kan alındı ve analize kadar -20°C ' de saklandı. Çalışmaya alınan tüm hastaların ekokardiyografi cihazı ile vasküler prob kullanılarak karotis intima-media kalınlığı (IMK) ölçüldü ve sonuçlar kaydedildi.

Tanı grupları arasında, OUAS ağırlığı arttıkça PON1 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenirken ($p < 0,05$), karotis IMK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış saptandı ($p < 0,001$). PON1 düzeyi ile karotis IMK arasındaki ilişki incelendiğinde ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p < 0,05$).

Çalışmamız sonucunda PON1 ile karotis IMK arasında korelasyon saptanması; paraoksonaz enzim aktivitesinin OUAS'lı hastalarda vasküler hasarın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. OUAS ağırlığına bağlı olarak, PON1 enzim aktivitesi ile birlikte karotis IMK ölçümünün OUAS'ta kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabileceği çalışma sonuçlarımızla desteklenmiştir.

Anahtar kelimeler: Karotis arter intima-media kalınlığı, Obstrüktif uyku apne sendromu, Paraoksonaz

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disorder characterized by repetitive upper airway obstruction associated with an increased breathing effort and frequent sleep fragmentations resulting from this obstructed airway. Repeated cycles of hypoxia/reoxygenation and oxidative stress pertaining to patients with untreated OSAS have a significant effect on the development of cardiovascular complications. Evaluation of carotid artery intima-media thickness which is the early sign of atherosclerosis and, change in paraoxonase serum level which is an indicator of oxidative damage and moreover investigation of the relationship between these two parameters and severity of the disease are the main objectives of our study.

120 volunteers, who are tested with polysomnography (PSG) staying one night at Department of Chest Diseases, Sleep Disorders Center with a pre-diagnosis of OSAS between May 2013 - January 2014, were included in our study. 30 cases with $AHI < 5$ /hour were evaluated as simple snoring/ control group. Cases with $AHI > 5$ /hour were accepted as OSAS and then, 30 patients with mild OSAS, 30 patients with moderate OSAS and 30 patients with severe OSAS were enrolled in the study. Blood samples of the patients were taken for the measurement of serum paraoxonase (PON1) activity and then kept at -20°C until their analysis. Carotid intima-media thicknesses of all patients included the study were measured by echocardiography device using vascular probe and the results were recorded.

A statistically significant reduction ($p < 0,05$) in PON1 serum levels and a statistically significant increment ($p < 0,001$) in carotid IMT values were observed for an increase in the severity of OSAS among the diagnosis groups. However, a statistically significant negative correlation ($p < 0,05$) was observed when the relationship between PON1 level and carotid IMT were analyzed.

The findings of our study indicate that there is a correlation between PON1 and carotid IMT which shows that paraoxonase enzyme activity could be used as an indicator of vascular damage in patients with OSAS. Depending on the severity of OSAS, measurement of PON1 enzyme activity in conjunction with carotid IMT may help us in predicting the cardiovascular risk in patients with OSAS.

Keywords: Carotid intima-media thicknesses, Obstructive sleep apnea syndrome, Paraoxonase

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. UYKU	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Uyku Evreleri	4
2.2. UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI	7
2.3. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI	7
2.4. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU	9
2.4.1. Tanımlar	9
2.4.2. Epidemiyoloji	14
2.4.3. Fizyopatoloji	15
2.4.4. Risk Faktörleri	16
2.4.5. Klinik Bulgular	18
2.4.5.1. Semptomlar	18
2.4.5.2. Fizik Muayene	21
2.4.5.3. Tanı Yöntemleri	22
2.4.6. Tedavi Yöntemleri	24

2.4.6.1. Genel Önlemler.....	24
2.4.6.2. Medikal Tedavi.....	24
2.4.6.3. Ağız İçi Araçlar	25
2.4.6.4. Cerrahi Tedavi	25
2.4.6.5. Positive Airway Pressure (PAP) Tedavisi	25
2.4.7. OUAS Sonuçları.....	28
2.4.7.1. OUAS ve kardiyovasküler sonuçları	28
2.5. OUAS VE OKSİDATİF STRES	31
2.5.1. Oksidatif Stres	31
2.5.2. Paraoksonaz.....	32
2.6. SEREBRAL KAN DOLAŞIMI.....	34
2.6.1. Ekstrakraniyal Vasküler Anatomi	34
2.6.2. İnternal Karotid Arter.....	35
2.6.3. Ekstrakraniyal Vasküler Histoloji	36
2.6.4. Karotid Sistem Ultrasonografik İnceleme.....	36
2.7. OUAS VE ATEROSKLEROZ.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. HASTA GRUPLARI	41
3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ	41
3.3. LABORATUAR İNCELEME	42
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR DİZİNİ

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne-hipopne indeksi
AKA	: Ana karotid arter
BKİ	: Beden kitle indeksi
CRP	: C-Reaktif protein
EEG	: Elektroensefalografi
EKA	: Eksternal karotid arter
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
EOG	: Elektrookülografi
EUS	: Epworth uykululuk skalası
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
IMK	: İntima-media kalınlığı
İKA	: İnternal karotid arter
KAH	: Koroner arter hastalığı
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NREM	: Non rapid eye movement
ODİ	: Oksijen desatürasyon indeksi
OUAS	: Obstrüktif uyku apne sendromu
PAP	: Positive airway pressure
PON1	: Paraoksonaz 1
PSG	: Polisomnografi
REM	: Rapid eye movement
ROT	: Reaktif oksijen türleri
TST	: Total sleep time
ÜSY	: Üst solunum yolu
VBS	: Vertebrobaziller sistem

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Obstrüktif apne örneği.....	10
Şekil 2.2.	Santral apne örneği	10
Şekil 2.3.	Mikst apne örneği.....	11
Şekil 2.4.	Hipopne örneği	12
Şekil 2.5.	PON1'in hücreden HDL aracılı salınımı	33
Şekil 2.6.	OUAS ve ateroskleroz arasındaki patofizyolojik etkileşim	40
Şekil 4.1.	PON1 ile tanı grupları arasındaki ilişki.....	49
Şekil 4.2.	PON1 ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO ₂ <%90 kalış süresi arasındaki ilişki.....	50
Şekil 4.3.	IMK ile tanı grupları arasındaki ilişki	52
Şekil 4.4.	IMK ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO ₂ <%90 kalış süresi arasındaki ilişki.....	53
Şekil 4.5.	Olguların PON1 ve karotis intima-media kalınlığı değerleri ilişkisi	54
Resim 2.1.	Friedman dil pozisyonu	21
Resim 2.2.	CPAP cihazı ile pozitif basınç verilerek üst solunum yolu tıkanıklığının açılması.....	26
Resim 2.3.	Sağda subklavian arter ve ana karotis arterin seyri ve dalları	35
Resim 2.4.	Karotid arterlerin görüntülenmesi	37
Resim 2.5.	IMK ultrasonografik ölçümü	37
Resim 2.6.	İKA akımının renkli ve spektral Doppler görüntüsü	38

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Uyku evrelerinin skorlanması.....	6
Tablo 2.2. OUAS’a eğilimi arttıran risk faktörleri	16
Tablo 2.3. OUAS ile ilişkili hastalıklar	18
Tablo 2.4. OUAS semptom ve sonuçları	19
Tablo 2.5. Epworth Uykuluk Skalası.....	20
Tablo 2.6. PSG endikasyonları	23
Tablo 2.7. OUAS Sonuçları	28
Tablo 2.8. OUAS ile ilişkili kardiyovasküler bozukluklar	30
Tablo 4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı	44
Tablo 4.2. Olguların gruplara göre demografik özellikleri.....	45
Tablo 4.3. Olguların gruplara göre EUS değerleri.....	45
Tablo 4.4. Olguların gruplara göre semptomlarının dağılımı	46
Tablo 4.5. Olguların gruplara göre PSG parametreleri.....	47
Tablo 4.6. Olguların gruplara göre PON1 aktivite düzeyleri	48
Tablo 4.7. Olguların gruplara göre IMK ölçüm değerleri	51
Tablo 5.1. IMK ile OUAS ilişkisini gösteren çalışmalar.....	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan apne-hipopne epizodları ve bu solunumsal olaylara eşlik eden oksijen desatürasyonları ile karakterize bir hastalıktır (1). OUAS tanısı ve tedavi seçimi için polisomnografi altın standart tetkiktir. Hastalığın ağırlığı polisomnografik incelemede apne-hipopne indeksine (AHİ) göre belirlenir. Amerikan Uyku Hastalıkları Akademisi OUAS'ı; hafif OUAS (AHİ=5-15), orta OUAS (AHİ=15-30) ve ağır OUAS (AHİ>30) olmak üzere 3 gruba ayırmaktadır (2).

Uyku sırasında oluşan tıkanmalar sonucu hipoksemi, oksidatif stres ve sistemik inflamasyonda artış, intratorasik negatif basınç artışı ve intraplevral basınç dalgalanmalarına bağlı sempatik aktivite artışı meydana gelmektedir. Bu olaylar OUAS sonuçlarının birçoğunda ortak faktör olarak rol almakta ve OUAS'da kardiyovasküler, endokrinolojik, nörolojik pek çok hastalığın gelişmesinde rol oynamaktadır (3).

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasında dengesizlik ile karakterize, birçok enzimatik ve nonenzimatik olayın yer aldığı biyokimyasal bir süreç olarak tanımlanır (4). Bu dengenin oksidanlar lehine bozulması doku hasarının ortaya çıkmasına neden olur. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) akciğer hastalıkları patofizyolojisindeki muhtemel rolü çalışmalar ile gösterilmiştir (5). OUAS hastalarındaki hipoksi-reoksijenizasyon epizodları, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oluşumu ile ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Bu süreçte oksidatif stres artışı, inflamasyon, koagülasyon bozukluğu, metabolik bozukluklar ve vasküler endotel fonksiyon bozukluğu eşlik etmektedir (6).

Paraoksonaz 1 (PON1) enzimi, esteraz ve laktonaz aktivitesi gösteren yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ilişkili bir enzimdir (7). Oksidatif strese karşı önemli bir antioksidan olarak görev yapan bu enzim, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalığın patogeneziyle ilişkilendirilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar genellikle, HDL'nin üzerinde bulunan kalsiyuma bağlı paraoksonazın, okside olmuş lipidlerin metabolizmasında ve aterosklerozdan korunmada önemli fizyolojik rolü olduğunu göstermektedir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır (8).

OUAS'lı olgularda oksidatif stress ve sistemik inflamasyona bağlı karotis arter intima-media kalınlıklarında (IMK) artış ile başlayan değişiklikler ilerleyen dönemlerde ateroskleroza, lümende daralmaya hatta oklüzyona neden olmaktadır (9). Karotis IMK artışı, aterosklerozun bir göstergesi olarak serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Oluşan hipoksi ve sistemik inflamasyonun ateroskleroza arttırarak serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır (10).

Bu alışmada; OUAS tanısı konulan hastalarda, aterosklerozun erken bir göstergesi olan karotis arter intima-media kalınlığı ve oksidatif hasarın bir belirteci olan paraoksonazın serum düzeyini değerlendirmeyi ve bu iki parametre ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin incelenmesini amaçladık. OUAS tanılı hastalarda, paraoksonaz düzeylerindeki azalmanın veya karotis arter intima-media kalınlığı artışını gösteren farklı çalışmalar mevcuttur ancak çalışmamız bu iki parametrenin aynı hasta grubunda ve karşılaştırmalı olarak incelendiği ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Uyku, organizmanın çevre ile iletişiminin, farklı uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde, geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması olarak tanımlanmaktadır. Uykunun geri döndürülebilir bir bilinçsizlik hali olmasının yanında, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir (11). Bu nedenle uyku, hayatımızın üçte birini geçirdiğimiz sağlıklı yaşam için vazgeçilmez bir olaydır (12).

Uykuyla ilgili yayınlanmış ilk kitaplardan biri olan ‘The Philosophy of Sleep’ Robert MacNish tarafından 1834’de yayınlanmış ve uyku ‘ölüm ile uyanıklık arasında bir dönem’ olarak tanımlanmıştır (13). Uyku sırasında periyodik solunum kesilmeleri ilk kez 1919 yılında Osler tarafından bir klinik tablo olarak tanımlanmıştır (14). 1930’lu yıllarda, elektroensefalografi (EEG) kayıtlarının yapılmaya başlanmasıyla uyku araştırmalarında önemli bir aşama kaydedilmiştir. Berger tarafından yapılan çalışmalarla, uyanıklıkta ve uykuda beynin farklı elektroensefalografik aktiviteleri olduğu ortaya konmuş ve uyuyan insanda EEG kaydı alınmıştır (15). Uykuda EEG aktivitesi ile ilgili ilk tanımlamalar ise 1937 yılında Loomis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu araştırmacılar uykunun 5 dönemini tanımlamış ancak REM dönemini ayıramamışlardır. Kleitman ve Aserinsky 1953 yılında uykuda hızlı göz hareketlerinin olduğu Rapid Eye Movement (REM) uykusunu elektroensefalografide göstermişlerdir (12).

Avrupa’da uyku hastalıklarıyla ilgilenen gruplar, birbirlerinden bağımsız olarak uykuda apneleri fark etmiş, Christian Guilleminault 1972 yılında Stanford Üniversitesi’nde uyku çalışmalarına başladıktan sonra solunumsal parametreler uyku çalışmalarında kullanılmaya başlamıştır. 1974’de Jerome Holland ve takip eden çalışmalarda gece boyunca uyku çalışmaları ‘Polisomnografi’ olarak isimlendirilmiştir. Bu yıllarda Guilleminault tarafından uyku apnesinin gündüz aşırı uykululuk ile olan ilişkisi ayrı bir klinik tablo olarak bildirilmiştir (16).

Uyku tıbbıyla ilgili ilk kurumsal gelişme, 1975 yılında ‘Association of Sleep Disorders Center’ in (ASDC) kurulmasıyla olmuştur. 1979 yılında 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 (17).

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 (18). 1990'lı yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avusturalya'da uyku tıbbı ayrı bir uzmanlık dalı olmuştur.

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.

2.1.2. Uyku Evreleri

Uykunun içinde iki farklı döngü söz konusudur: Hızlı göz hareketinin olmadığı NREM (Non Rapid Eye Movement) ve hızlı göz hareketlerinin olduğu REM (Rapid Eye Movement). Bu farklı evreler tüm memelilerde ve kuşlarda var olup birbirinden ve uyanıklıktan kesin sınırlarla ayrılmaktadır (19). Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan dönem bir uyku siklusu olarak tanımlanmaktadır. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. (20). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlamaktadır. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (21).

NREM Uykusu: NREM uykusu üç evreden oluşur; N1 ve N2 evreleri yüzeysel veya hafif uyku, N3 evresi ise derin uyku veya yavaş dalga uykusu olarak isimlendirilir. NREM 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.

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. Gece boyunca REM dönemi genellikle 5-30 dakika süren sikluslar halinde, 90-120 dakika aralarla gerçekleşir ve uyku süresince 4-6 kez tekrarlanır. REM uykusu beynin aktif olduğu bir dönemdir ve

rüyaların %80'i REM döneminde görülmektedir. Gecenin ilk yarısında NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi baskındır (22).

Polisomnografik olarak uyku evrelerinin tanımlanması (23):

Alfa ritmi: Uyanık iken gözlerin kapalı olduğu sırada oksipital bölgede kaydedilen ve gözlerin açılması ile kaybolan 8–13 Hz'lik sinüzoidal dalga aktivitesidir.

Beta ritmi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan dalga şeklindedir. Diğer uyku evrelerinde kaybolmasına rağmen N1 uykuda frontosantral bölgelerde görülür. Gözler açık, uyanıklıkta hakim dalga paternidir.

Düşük genlikli karışık frekanslı aktivite (Teta aktivitesi): Düşük genlikli ve çoğunlukla 4–7 Hz'lik aktivitedir. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır ve en çok görülen uyku EEG dalgasıdır.

Verteks keskin dalgaları: Santral bölgelerden kaydedilen 0,5 saniyeden kısa süreli, keskin dalgalar.

K kompleksi: EEG'de zemin aktivitesinden net bir şekilde ayırt edilebilen, negatif keskin dalga ve ardından gelen pozitif keskin dalgadır. En az 0,5 saniye sürer ve amplitüdü en yüksek frontal derivasyonlarda saptanır.

Uyku içiği: 11–16 Hz frekansında ve en az 0,5 saniye süren ve santral derivasyonlarda daha büyük genlikli olarak izlenen dalgalar.

CAP (Sıklık alternan patern): Özellikle NREM 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 dalgalar.

AASM tarafından önerilen Polisomnografi skorlama kuralları (23):

1. Uyku, başlangıçtan itibaren 30 saniyelik birimlere ayrılarak skorlanır ve her 30 saniyelik birim bir epok olarak isimlendirilir.
2. Her epok için bir uyku evresi belirlenir.
3. Bir epok birden fazla uyku evresi özelliğini taşıyorsa epokun çoğunluğunu oluşturan evre, o epoğa adını verir.

Uyku evrelerinin skorlanması Tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Uyku evrelerinin skorlanması (23)

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

2.2. UYKU BOZUKLUKLARI SINIFLAMASI

Modern anlamda ilk uyku sınıflaması 1979 yılında Association of Sleep Disorders Centers tarafından hazırlanmış ve ‘Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders’ adıyla yayınlanmıştır (24). Uyku tıbbındaki hızlı gelişme ve bilgi birikimi nedeniyle kısa sürede bu sınıflama güncelliğini kaybetmiş ve 1991 yılında ASDA (American Sleep Disorders Association; American Academy of Sleep Medicine) ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması’ (International Classification of Sleep Disorders-ICSD)'nı oluşturmuştur (25). Bu sınıflama 84 uyku bozukluğunu içermekte ve 4 ana gruptan oluşmaktadır.

Aradan geçen yıllarda eleştiriler doğrultusunda ICSD, 2005 yılında yeniden hazırlanarak ‘Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması-2’ (International Classification of Sleep Disorders Version 2 -ICSD-2)' adıyla yayınlanmıştır (26). Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-2 sınıflaması 85 uyku bozukluğunu kapsamakta ve 8 ana gruptan oluşmaktadır:

1. İnsomniler
2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları
3. Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler
4. Sirkadiyen ritim uyku bozuklukları
5. Parasomniler
6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7. İzole semptomlar, normal varyasyonlar, sınıflandırılmayanlar
8. Diğer uyku hastalıkları

2.3. UYKUDA SOLUNUM BOZUKLUKLARI

Bugün tüm dünyada yaygın kabul gören ICSD-2 sınıflamasındaki ana gruplardan biri ‘uykuda solunum bozuklukları’dır (26). Uyku sırasında solunum paterninde patolojik düzeyde ortaya çıkan değişikliklerin neden olduğu, morbidite ve mortalite artışına yol açan klinik tablolar uykuda solunum bozuklukları olarak isimlendirilmektedir. Amerikan Uyku Tıbbı Akademisinin (AASM) 2005 yılında yaptığı güncellemeye göre uykuda solunum bozuklukları 5 ana başlık ve 14 alt başlık olarak sınıflandırılmıştır:

A. Santral Uyku Apne Sendromları

1. Primer santral uyku apne sendromu
2. Cheynes-Stokes solunum paternine bağlı santral uyku apne sendromu
3. Yüksek irtifa periyodik solunumuna bağlı santral uyku apne sendromu
4. Cheynes-Stokes dışı medikal durumlara bağlı santral uyku apne sendromu
5. İlaç veya madde kullanımına bağlı santral uyku apne sendromu
6. Primer infant uyku apne sendromu

B. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

7. Erişkinde obstrüktif uyku apne sendromu
8. Çocukta obstrüktif uyku apne sendromu

C. Uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendromlar

9. Uyku ilişkili non-obstrüktif alveolar hipoventilasyon, idiopatik
10. Konjenital santral alveolar hipoventilasyon sendromu

D. Medikal durumlara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi

11. Pulmoner parenkimal veya vasküler patolojiye bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
12. Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi
13. Nöromusküler ve göğüs duvarı hastalıklarına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemi

E. Diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları

14. Uyku apnesi/Uykuda solunum bozukluğu, tanımlanmamış

2.4. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunda tekrarlayan tıkanmalar, bu tıkanmış hava yoluna karşı artan solunum eforu ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur (27). Bu sendromda, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousallar ile sonuçlanan parsiyel ya da tam üst hava yolu obstrüksiyonları izlenir (28). 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 (29).

2.4.1. Tanımlar

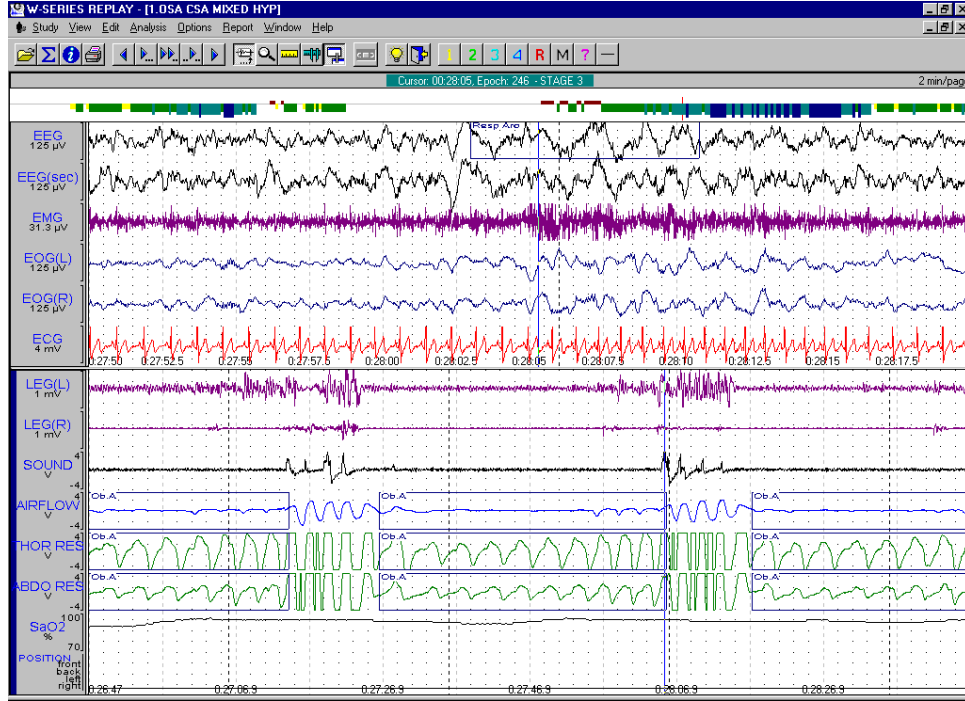
Apne: 10 saniye veya daha uzun süre ile ağız ve burunda hava akımının azalması olarak tanımlanır (30). AASM 2012 skorum kılavuzuna göre apne skorlamak için aşağıdaki kriterlerin varlığı gereklidir:

1. Hava akımı amplitüdünde en az %90'lık azalma olmalı
2. Bu azalma en az 10 saniye sürmeli

AASM 2012 skorum kılavuzunda 2007 kılavuzuna göre önemli değişikliklerden biri; apne tanımında aranan 'amplitüd azalması kriterinin olay süresinin en az %90'ı boyunca sürmesi' koşulunun kaldırılmış olmasıdır. Yeni kılavuza göre hava akımında %90 ve üzerinde azalmanın en az 10 saniye sürmesi apne skorlamak için yeterlidir.

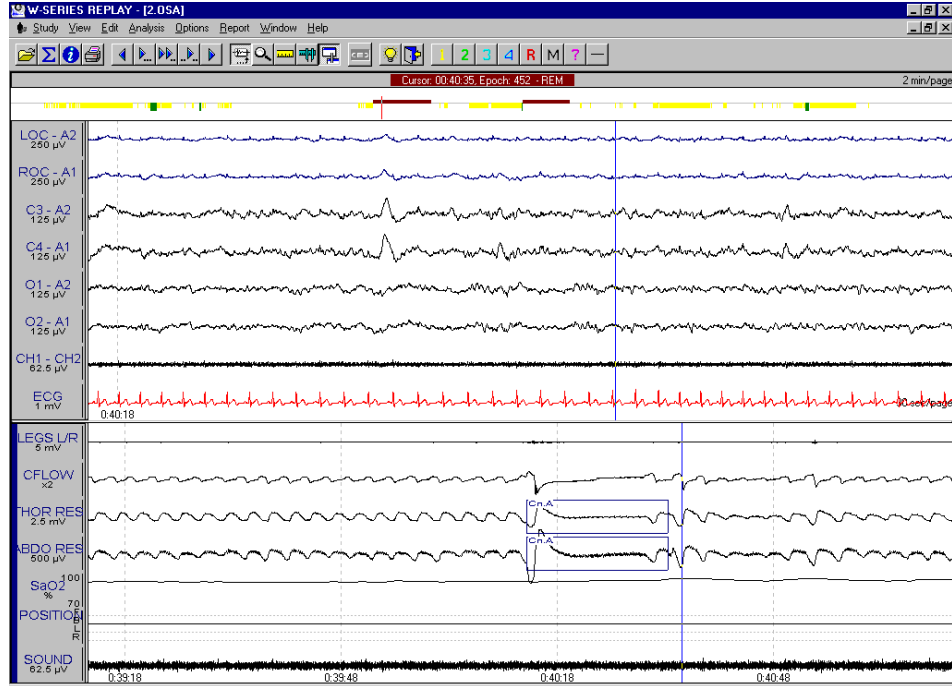
Apneler solunum çabasının olup olmamasına göre sınıflandırılmaktadır (31).

1. Apne süresince solunum çabası devam ediyor veya artıyorsa → **obstrüktif apne**



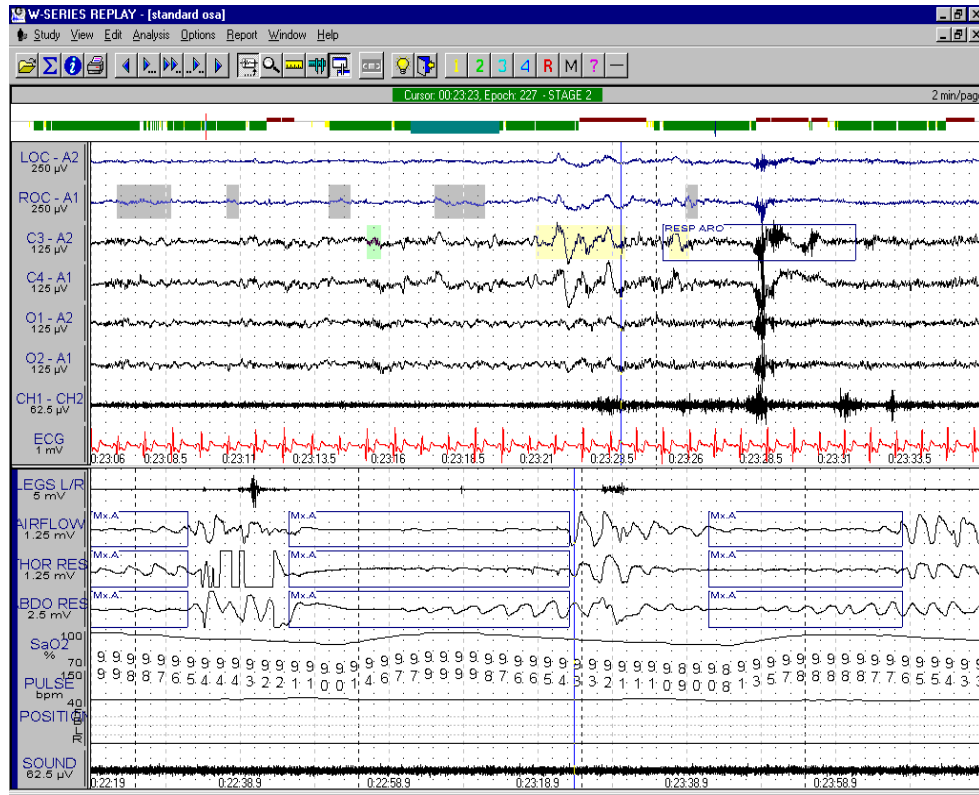
Şekil 2.1. Obstrüktif apne örneği

2. Apne süresince solunum çabası yoksa → **santral apne**



Şekil 2.2. Santral apne örneği

3. Apne başlangıcında solunum çabası yok iken sonrasında solunum çabası ortaya çıkıyorsa → **mikst apne** olarak skorlanır.



Şekil 2.3. Mikst apne örneği

Hipopne: AASM'nin 2007 skortlama kılavuzunda, bir solunumsal olaya hipopne diyebilmek için aşağıdaki iki ayrı kriter yer almakta idi (32):

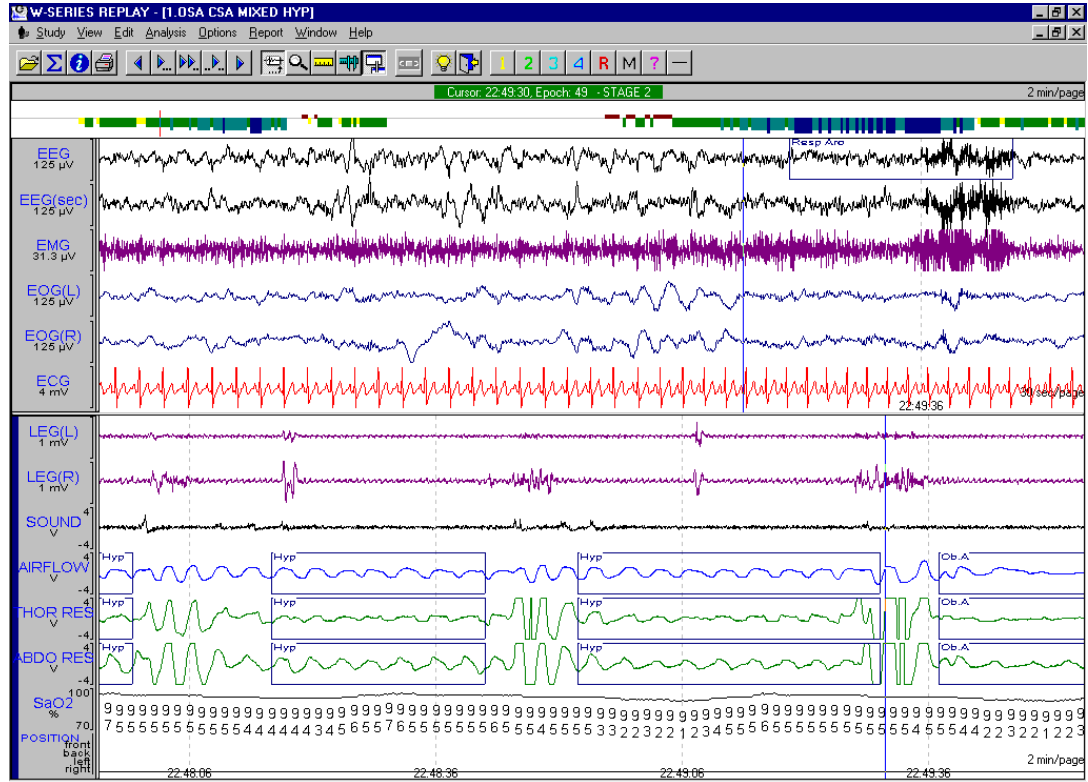
- A. Hipopne için aşağıdaki tüm kriterlerin sağlanması gereklidir.
1. Hava akımında en az %30 azalma olmalı
 2. Bu azalma en az 10 saniye sürmeli
 3. Solunumsal olay öncesine göre en az %4 oksijen desatürasyonu olmalı veya arousal ile sonuçlanmalı
 4. Solunumsal olay süresinin en az %90'ında hipopnenin amplitüd azalması kriteri sağlanmalı

B. Hipopne için aşağıdaki tüm kriterlerin sağlanması gereklidir.

1. Hava akımında en az %50 azalma olmalı
2. Bu azalma en az 10 saniye sürmeli
3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya arousal ile sonuçlanmalı
4. Solunumsal olay süresinin en az %90'ında hipopnenin amplitüd azalması kriteri sağlanmalı

AASM'nin 2012 skorum kılavuzunda hava akımı ve oksijen desatürasyonundaki iki ayrı öneri kaldırılmış ve aşağıdaki hipopne kriterleri getirilmiştir (31):

1. Hava akımında en az %30 azalma olmalı
2. Bu azalma en az 10 saniye sürmeli
3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu olmalı veya arousal ile sonuçlanmalı



Şekil 2.4. Hipopne örneği

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

Arousal: Uyku sırasında apne veya hipopneyi sonlandıran daha hafif uyku evresine yada uyanıklık durumuna ani geçişler olarak tanımlanır. NREM 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. Arousalların, apneyi takiben üst hava yolu açıklığının yeniden sağlanması için gerekli olduğuna inanılır. Halen tartışmalar olmasına karşın arousal oluşmasında hipoksi, hiperkapni ve artmış hava yolu direnci gibi birden fazla mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir (33).

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 (31). Solunum çabasını ölçmek için özefagus manometresi tercih edilir.

Uyku Etkinliği (Sleep Efficiency): Uykuda geçen sürenin tüm kayıt süresine oranıdır.

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

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

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

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

Obstrüktif uyku apne sendromu tanımı aşağıdaki gibi yapılabilir ve tanı için **A+B+D** veya **C+D** gereklidir (26).

A. En az 1'i:

- i. Uyanık kalınması gereken dönemde uyuyakalma, gün içi uykululuk, dinlendirici olmayan uyku, insomni veya aşırı yorgunluk yakınmaları
- ii. Hastanın soluk tutma, gürültülü soluma veya boğulma hissiyle uyanması
- iii. Eşin gürültülü horlama, soluk durmaları veya her ikisini de bildirmesi

B. PSG:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 5 /saat
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi) varlığı

C. PSG:

- i. Skorlanan solunum bozuklukları (apne, hipopne veya RERA) ≥ 15 /saat
- ii. Solunum olaylarının bir kısmı veya tümünde solunum çabası (RERA: özofagus manometresi) varlığı

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

2.4.2. Epidemiyoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucunda OUAS prevalansı erkeklerde %3-7, kadınlarda ise %2-5 olarak tespit edilmiştir (34, 35). Ülkemizde 2010 yılında yapılan TAPES (Turkish Adult Population Epidemiology of Sleep Disorders) çalışmasında OUAS prevalansı erkeklerde %11,1 kadınlarda %20,2 olarak bulunmuştur (36).

OUAS her yaşta görülebilirse de en sık 40-65 yaşlar arasında karşımıza çıkmakta ve 65 yaşından sonra görülme oranı plato çizmektedir. Yaş faktörünün tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Yaş ile OUAS prevalansı

arasındaki ilişkinin karmaşıklığı yaşlılarda OUAS'ın saptanmasındaki güçlüklerle açıklanabilir. Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan fazla bildirilmiştir. Cinsiyete bağlı bu farklılık kadınların apne ve horlama gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastalarda erkek hastalara göre daha az düşünmelerinden kaynaklanabilmektedir. OUAS sıklığının menopoza öncesi kadınlarda erkeklerden az olması ise seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır (37). Gebelikte horlama semptomunda artış bildirilmiş ancak polisomnografik incelemelerde OUAS tanısında artış bulunamamıştır. Gebelikteki horlama artışının kilo artışı ve yaygın farinks ödemeine bağlı olduğu düşünülmüştür.

2.4.3. Fizyopatoloji

OUAS, uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonu epizodları ile karakterize bir sendrom olup, oluşum mekanizmaları halen tam olarak anlaşılamamıştır. Uykuda üst havayolu açıklığı, inspiryum sırasında faringeal lümen içinde oluşan negatif basıncın kollabe edici etkisi ile üst havayolunu açık tutmaya çalışan güçlerin dengesine bağlıdır. Bu dengenin kollabe edici güçler lehine bozulması ile uykuda solunum bozuklukları ortaya çıkar (38).

OUAS'lı hastalarda üst solunum yolu obstrüksiyonu en sık retropalatal ve retroglossal bölgelerde gelişir. Bu obstrüksiyonun aynı anda farklı düzeylerde oluşabileceğinin bilinmesi hem patogenezinin anlaşılmasında hem de tedavisinin planlanmasında son derece önemlidir.

OUAS'da uyku süresince anatomik ve nöromusküler nedenlere bağlı olarak daralmış hava yolundan yeterli akımın sağlanabilmesi için hasta solunumsal eforunu artırmak zorunda kalır. Venturi ve Bernoulli prensiplerine göre, artan solunumsal efor sonucu hava ne kadar dar bir bölgeden geçerse hızı o kadar artar ve çevresinde daha fazla negatif basınç oluşturur. Normal koşullarda inspirasyon esnasında dilatör kaslar kasılarak hava yolunu stabilize eder ve böylece kollaps önlenir. İleri derecede üst hava yolu obstrüksiyonu sonucu aşırı inspiratuar kuvvet oluşması veya dilatör kasların nöromusküler disfonksiyonu nedeni ile intraluminal negatif basınç artışı gelişmesi durumunda hava yolunda kollaps ve obstrüksiyon oluşur. Paradoks olarak artan negatif hava yolu basıncı nedeniyle daha fazla kollaps ve hava akımına karşı daha fazla direnç artışı görülür (39).

OUAS fizyopatolojisi yaş, cinsiyet, obezite, ilaç kullanımı, anatomik nedenler, mekanik etkenler, santral nedenler, üst solunum yolu kas fonksiyonu, üst solunum yolu ve reflekslerinden etkilenir. Çok sayıda faktörün içiçe geçişi sözkonusudur. OUAS gelişimi ile ilişkili fizyopatolojiyi açıklamaya çalışan çok sayıda teori ortaya atılmıştır ancak pek çok teoriyi bir arada içeren ‘birleşik teori’ daha fazla kabul görmektedir (40).

2.4.4. Risk Faktörleri

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUAS’a eğilimi artırmaktadır. En önemli risk faktörleri erkek cinsiyet ve obezitedir. OUAS’a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 2.2’de sıralanmıştır.

Tablo 2.2. OUAS’a eğilimi arttıran risk faktörleri

- Obezite
- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Irk
- Sigara, alkol, sedatif kullanımı
- Eşlik eden hastalıklar
- Genetik faktörler

Obezite: Obezite, OUAS gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. Obez kişilerde lateral farengeal duvarda yağ yastıkçıklarının birikiminin fazla olması nedeni ile tıkanma olasılığı artmaktadır (41). Obezite; akciğer volümlerinde azalmaya ve buna bağlı ÜSY’nun kaudal traksiyonunun kaybına neden olarak farinksin kollapsibilitesini artırmaktadır (42). Boyun çevresinin OUAS riski için belirleyici bir faktör olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (43). Kısa ve kalın boyunlu kişilerde OUAS daha sık izlenmektedir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması OUAS riskini artırmaktadır.

Yaş: İleri yaşlarda üst solunum yolu kas tonusu azalır, vücut yağ dağılımındaki değişiklikler nedeniyle üst solunum yollarının tıkanmaya eğilimi artar. OUAS’da prevalansın özellikle 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından plato çizmektedir (44).

Cinsiyet: Yapılan çalışmalar OUAS’lı hastalarda kadın/erkek oranı 1/3 olarak bildirilmiştir (45, 46). Kadınlarda OUAS’ ın erkeklere kıyasla daha az görülmesi üst

havayolunun anatomik ve fonksiyonel özelliklerinin farklı olmasına bağlanmıştır. Hormonal farklılıkların da OUAS prevalansında cinsiyetler arası farklılığa neden olduğu düşünülmektedir. Premenapozal kadınlarda diğer risk faktörleri olsa bile OUAS daha az görülmektedir. Hormon replasman tedavisi almayan postmenapozal kadınlarda cinsiyete bağlı koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (47).

Genetik özellikler ve Irk: OUAS'ın konjenital hastalıklarla olan ilişkisi nedeniyle genetik faktörlerin öneminden bahsedilmektedir (48). Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (49). Üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden veya solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (50). Ülkemizde 2003'te yapılan bir çalışmada OUAS'lı hastalarda HLA-A28, CW3 ve DR15 doku antijenlerinin sağlıklı kontrole göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu gösterilmiştir (51). Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri bulunmaktadır. Redline ve arkadaşları, Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç zencilerde OUAS riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (52).

Alkol ve İlaçlar: Alkol ve sedatif ilaçlar, üst solunum yolu nöromusküler aktivitesini azaltarak apne oluşumuna neden olmaktadır (47). Uyumadan önce alkol kullanımının üst havayolunda kollapsı artırdığı ve OUAS'a predispozisyon yarattığı çalışmalarda gösterilmiştir (53).

Sigara: Sigaranın hava yolu inflamasyonunu artırarak ve üst hava yolunda konjesyona yol açarak OUAS gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir (54).

Eşlik eden hastalıklar: OUAS bir çok klinik tablo ile birliktelik gösterir. Bu klinik durumlar Tablo 2.3'de görülmektedir (55).

Tablo 2.3. OUAS 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, menopo, gebelik

2.4.5. Klinik Bulgular

2.4.5.1. Semptomlar

OUAS'ın majör semptomları horlama, tanıklı apne ve gündüz aşırı uyku halidir (56, 57). Riskli hastaları belirlemek için detaylı uyku öyküsü ve fizik muayene esastır (58). OUAS semptomları; uyku bozukluğuna bağlı semptomlar ve sistemik semptomlar olmak üzere ikiye ayrılarak incelenebilir (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. OUAS semptom ve sonuçları

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar Ve Sonuçlar
Horlama Tanıklı apne Gündüz aşırı uyku hali Yetersiz uyku Bilişsel bozukluklar Karakter ve kişilik değişiklikleri İmpotans	1-Kardiyopulmoner Semptomlar Uykuda boğulma hissi Atipik göğüs ağrısı Nokturnal aritmiler 2-Nöropsikiyatrik Semptomlar Sabah baş ağrısı Yetersiz ve bölünmüş uyku Karar verme yeteneğinde azalma Hafıza zayıflaması, unutkanlık Karakter ve kişilik değişiklikleri Çevreye uyum güçlüğü Depresyon, anksiyete, psikoz Uykuda anormal motor aktivite 3-Diğer Semptomlar Ağız kuruluğu Gece terlemesi Nokturnal öksürük Noktüri, enürezis Libido azalması, impotans İşitme kaybı Gastroözofageal reflü

Horlama: Horlama OUAS'lılarda en sık ve en erken görülen semptomdur (59). Horlama, uyku sırasında orofarinkste inspirasyonun parsiyel olarak engellenmesiyle oluşan kaba, gürültülü, vibratuar bir ses olarak tanımlanır. Doktora başvurularının sıklıkla ilk sebebidir ve sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. OUAS'lı hastalarda uykunun sık tekrarlayan apnelerle kesilmesi nedeniyle düzensiz horlama tipik bir bulgudur (55). Horlaması olanlarda yüksek OUAS prevalansı olmasına rağmen, bu semptomun pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %56 olarak saptanmıştır (58).

Tanıklı Apne: Hastaların doktora başvurmasındaki en önemli nedenlerden biri eşleri veya yakınları tarafından farkedilen solunum durmalarıdır. Hastaların eşleri gürültülü ve düzensiz horlamanın aralıklarla kesildiğini, solunumun durduğunu, bu esnada göğüs ve

karın hareketlerinin devam ettiğini tanımlarlar. Apne epizodları genellikle 10-60 saniye arasında sürmektedir ve bu tabloyu şiddetli bir horlama ile birlikte derin bir inspiryum takip etmektedir (55).

Gündüz Aşırı Uyku Hali: Gündüz aşırı uyku hali (GAUH), OUAS'ı çağrıştıran en önemli bulgudur. Tekrarlayan apne, hipopne ve arousallar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastaların ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissetmesi şeklinde tanımlanır (58). GAUH spesifik bir belirti olmayıp birçok patolojik durumda görülebilir ve toplumun % 30-50'si OUAS olmadan GAUH tarifleyebilir (60). Oluşan aşırı uykululuk durumu kişilerin gündüz motor aktivitelerini olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerilerinde ve reflekslerde azalma, hafızada zayıflama söz konusudur (61).

GAUH'un şiddetini belirlemek için, Epworth uykululuk skalası (EUS) ve Stanford uykululuk skalası gibi birçok standart anket oluşturulmuştur (62). EUS, gündüz uyku halini göstermekte kullanılan ve 8 sorudan oluşan bir testtir. Hastanın yorgun olmadığı sıradan bir gün ve durumda uykuya dalma olasılığı sorgulanır (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. Epworth Uykuluk Skalası

Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?	PUAN
1) Oturur durumda gazete veya kitap okurken	
2) Televizyon seyrederken	
3) Pasif olarak toplum içinde otururken (toplantı, tiyatro...)	
4) Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken	
5) Öğleden sonra istirahat için uzanmışken	
6) Birisiyle oturup sohbet ederken	
7) Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken	
8) Trafikteki kısa süreli durduğunuzda	

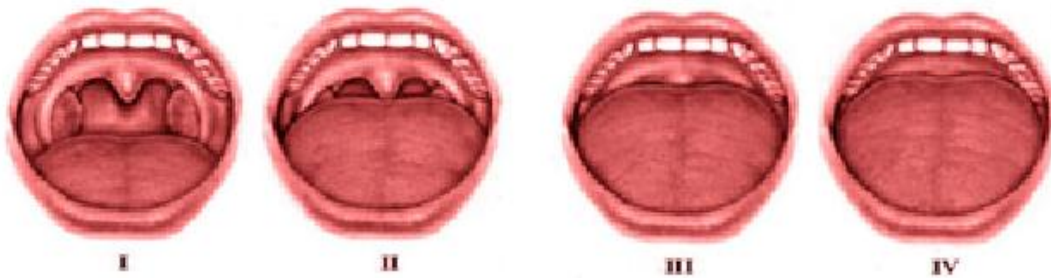
Kişinin uykuya dalma olasılığı hiç yoksa 0, düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. 10 puan ve üzeri olgular pozitif kabul edilir. Yapılan çalışmalarda bu skalanın Türk toplumunda gündüz uyku halini göstermede güvenilir olduğu gösterilmiştir (63).

2.4.5.2. Fizik Muayene

OUAS'lı olgularda fizik muayenenin amacı; hastalığın gelişimine katkıda bulunan 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 değerlendirme için Friedman tarafından önerilen Mallampati sınıflamasının bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir (64, 65). Yapılan çalışmalarda OUAS'lı olgularda FDP evrelerinin hastalığın şiddeti ile artış gösterdiği gözlenmiştir (64). Hastadan ağız içinde dilini istirahat halinde tutarken ağzını açması istenir (Resim 2.1). Dil ile yumuşak damak-tonsilla palatina ilişkisi 1'den 4'e kadar aşağıdaki şekilde numaralandırılır:

- ✓ 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



Resim 2.1. Friedman dil pozisyonu

OUAS'ın bir çok semptom ve bulgusunun olmasına, risk faktörleri ve ilişkili olduğu hastalıkların iyi bilinmesine rağmen, sadece klinik özelliklere dayalı değerlendirme ile tanı koyma olasılığı düşüktür. Bu nedenle fizik muayene bulgularının normal olabileceği ancak bu durumun OUAS tanısını dışlamak için yeterli olmadığı unutulmamalıdır.

2.4.5.3. Tanı Yöntemleri

✓ Radyolojik tanı

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

Kullanılan radyolojik tetkikler;

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

✓ Endoskopik tanı

OUAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği tanı yöntemidir. İşlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir.

✓ Polisomnografi

Polisomnografi (PSG); hastalardan elde edilen uyku sinyallerinin, solunum çabasının, kas hareketleri ve kardiyovasküler sinyallerin gece boyu eş zamanlı 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 ayırt edilebilir (66).

1968 yılından beri uyku evrelemesi Rechtschaffen and Kales (R&K) kurallarına göre yapılmıştır fakat 2007 yılında AASM tarafından yayınlanan 'Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events' kılavuzunda bu kurallar yeniden düzenlenmiş ve 2012 yılında revize edilmiştir (2).

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

Günümüzde polisomnografi çalışmaları 4 tiptir (67):

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.)

AASM'nin 2005'te yayınladığı rapora göre PSG, Tablo 2.6'da görülen durumlarda endikedir (26):

Tablo 2.6. PSG endikasyonları

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Uykuda solunum bozuklukları (USB) tanısında, pozitif havayolu basınç cihazlarının titrasyonunda, USB tedavisinin değerlendirilmesi ve takibinde2. Diğer solunum bozuklukları (USB semptomları varsa)3. Narkolepsi4. Parasomni ve uyku ilişkili nöbet hastalıkları5. Huzursuz bacaklar sendromu (RLS) ve periyodik ekstremite hareket bozukluğu (PLMD)6. İnsomni ve depresyon7. Diğer bozukluklar |
|---|

✓ **Yardımcı tanı yöntemleri**

OUAS'lı olgularda kesin tanı koydurmasa da, tanıyı desteklemeleri, komplikasyonları saptamaları ve ayırıcı tanıdaki yararları nedeniyle, kan ve idrar tetkiklerinden EKG ve kan gazlarına kadar birçok yardımcı tetkike ihtiyaç duyulabilir.

2.4.6. Tedavi Yöntemleri

2.4.6.1. Genel Önlemler

Trafik ve İş Kazaları Konusunda Uyarma: OUAS'lı hastaların GAUH nedeniyle; dikkat, konsantrasyon, motor koordinasyon ve hızlı karar verme yetenekleri azalmakta, bu nedenle kaza yapma riskleri artmaktadır. Hastalar, trafik kazaları ve iş kazaları konusunda bilgilendirilmeli ve tedavi olana kadar araç kullanmaları engellenmelidir.

Kilo Verme: Obezite, OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Cerrahi yöntemler veya diyetle kilo veren obez OUAS'lıların semptomlarında belirgin düzelmeler gözlenmiştir. Hastaların beden kitle indeksi (BKI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ olacak şekilde kilo vermesi sağlanmalıdır.

Sigaranın Bıraktırılması: Sigara havayolu inflamasyonunu ve ödemi arttırarak OUAS gelişimine katkıda bulunmaktadır. Sigara bırakmanın OUAS'ta uyku kalitesini düzelttiği ve solunumsal olayların gelişimini azalttığı gösterilmiştir (68).

Alkol ve Sedatif-Hipnotiklerden Sakınma: Yapılan çalışmalarda OUAS'lı hastaların alkol aldıkları zaman horlama ve apne indekslerinin arttığı gösterilmiştir (69). Hastalara alkolü bırakmaları konusunda psikolojik ve gerekirse farmakolojik destek sağlanmalıdır. Sedatif ilaç kullanımı, ÜSY kas tonusunu sağlayan sinirlerin aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını arttırmaktadır (70). Bu nedenle OUAS'lılarda sedatif ilaç kullanımından kaçınılmalıdır.

Yatış Pozisyonu: Sırtüstü pozisyonda dil arkaya doğru yer değiştirerek pasajın daralmasına neden olmaktadır. Pozisyon bağımlı OUAS'lı olgularda, hastaların sırtüstü yatmasını engellemek amacıyla pijama arkasına, sırtta gelecek şekilde dikilecek cebe tenis topu gibi sert bir cismin yerleştirilmesi, hastanın sırt üstü yatma ihtimalini azaltacağı için, şikayetlerin ortadan kalkmasına yardımcı olabilmektedir (71). Ek olarak hastalara yatak başlarını yükseltmeleri önerilmektedir.

2.4.6.2. Medikal Tedavi

Protriptilin, östrojen, metilksantin, asetozolamid ve medroksiprogesteron asetat gibi ajanlarla yapılmış çalışmalar mevcuttur ancak ilaç tedavisinin kabul edilen geçerliliği bulunmamaktadır (72).

2.4.6.3. Ağız İçi Araçlar

Ağız içi araçların temel fonksiyonu dilin farinks arka duvarına yaklaşmasını ve 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 hastalarda etkilidir (73).

Ağız içi araç tedavisi (AİA); basit horlama tanısı olan ya da kilo verme ve pozisyon değişikliği gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUAS'lı hastalarda, CPAP tedavisini reddeden yada tolere edemeyen orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda veya cerrahi girişimi reddeden hastalarda tercih edilir. Temporomandibuler eklem rahatsızlığı ve artriti olan hastalar ile nazal obstrüksiyon varlığında AİA tedavisi kontrendikedir (74).

2.4.6.4. Cerrahi Tedavi

OUAS'ta hastalığın ağırlığına bağlı olarak pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavileri altın standart tedavi seçeneği olmakla birlikte, obstrüksiyonun yerinin tam olarak saptanabildiği olgularda cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (75). OUAS tanısı konan hastalarda uygulanabilecek pek çok cerrahi tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bu cerrahi tedavi yöntemleri 5 ana grup altında incelenebilir;

1. Nazal cerrahiler
2. Orofarinks cerrahileri
3. Dil köküne yönelik cerrahiler
4. Maksillomandibuler ilerletme
5. Trakeotomi

2.4.6.5. Positive Airway Pressure (PAP) Tedavisi

Pozitif havayolu basıncı tedavisi OUAS'da altın standart tedavidir ve ilk olarak 1981 yılında Colin Sullivan tarafından kullanılmıştır. Kullanılmaya başlandığı günden bugüne kadar geçen süre içinde alternatif tedaviler PAP tedavisinin yerini alamamıştır. Başlangıçta cihazlar çok büyük ve gürültülüken son 20 yıldaki teknik gelişmeler sonucunda cihazların ağırlıkları ve gürültüleri azalmış, özel aksesuarlar eklenmiştir (76). PAP tedavisinin üst solunum yolu kasları üzerine etkisi yoktur ve sadece kullanıldığı

sürece ‘iyileştirici cihaz’ etkisi göstermektedir. Bu nedenle hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin $>70\%$ olması ve her gece için en az >4 saat kullanmasıdır (77).

✓ Continuous positive airway pressure (CPAP)

PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OUAS’nin etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir. Bu cihazlar hem inspiryumda, hem de ekspiryumda sabit basınç vererek üst solunum yolu tıkanıklığının açılmasını sağlar (Resim 2.2).



Resim 2.2. CPAP cihazı ile pozitif basınç verilerek üst solunum yolu tıkanıklığının açılması

CPAP cihazı, yüksek devirli bir jeneratör içerir 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 sürekli pozitif basınçlı hava verilir. Bu basınç 2-20 cmH₂O arasında değişecek şekilde ayarlanabilir. Tüm bir siklus boyunca cihaz basıncı sabit tutmak için, ekspirasyon sırasında basınç arttığı ölçüde akımı azaltır, inspirasyonda basınç düştüğü ölçüde akımı artırır ve böylece üst solunum yollarında sürekli sabit bir basınç sağlanmış olur (78).

✓ Bilevel positive airway pressure (BPAP)

BPAP tedavisi ile tüm solunum siklusu boyunca sabit basınç yerine, inspirasyon ve ekspirasyonda farklı pozitif basınçlar uygulanır. Ekspirasyonda verilen basınç ‘expiratory positive airway pressure’ (EPAP), inspirasyonda verilen basınç ‘inspiratory positive airway pressure’ (IPAP) adı verilir. BPAP cihazları ile inspirasyona göre ekspirasyonda daha düşük basınç uygulanmaktadır. Bunun nedeni, uyku sırasında havayolu rezistansının ve havayolunun kapanmaya eğiliminin inspirasyonda daha fazla olmasıdır. OUAS’a alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojinin eklendiği (KOA, restriktif akciğer

hastalıkları, obezite hipoventilasyon sendromu gibi) veya CPAP tedavisinin tolere edilemediği yüksek basınç desteğinin gerektiği durumlarda BPAP tercih edilmelidir (79).

✓ **Otomatik CPAP**

Hastalara tüm gece farklı basınçlar uygulayarak, gereksiz, sürekli yüksek basınç kullanımını ortadan kaldıracağı ve tedaviye uyumu arttıracığı düşünülerek otomatik CPAP cihazları (Auto CPAP/APAP) üretilmiştir (80). Vücut pozisyonu, uyku evresi, alkol kullanımı yada kilo değişimi nedeniyle geceden geceye değişen basınç gereksinimini karşılamak APAP cihazları ile mümkün olabilmektedir.

✓ **Otomatik BPAP**

BPAP endikasyonu olan hastalarda konforu artırmak üzere tasarlanmıştır. Cihaz, hastanın solunum dinamiklerine göre gerekli basınçları kendisi otomatik olarak sağlar (81). Uygulanan BPAP basıncını tolere edemeyen hastalarda veya efektif BPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncına karar verilemeyen durumlarda kullanılması uygundur.

✓ **BPAP S/T**

BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir (82). Alveoler hipoventilasyona yol açan patolojisi olan hastalarda ve spontan solunumu olan ancak tetikleme gücünün yetersiz olduğu durumlarda kullanma endikasyonu bulunmaktadır.

✓ **Average Volume-Assured Pressure Support (AVAPS)**

AVAPS, garantili ventilasyon desteğine ulaşmak için IPAP basıncını otomatik olarak adapte eden ve hedeflenen tidal volüme göre inspiratuar basıncı artırıp azaltan cihazlardır. Hastaya sabit bir tidal volüm sağlamak amacıyla otomatik olarak değişen basınç desteği uygulamaktadır (83).

✓ **Adaptif basınç destekli servo ventilasyon (ASV)**

Hastada sürekli ayarlama yaparak değişken basınç ihtiyacını minimum basınçlarda tutup, gereksiz idyopatik santral apnelerin oluşumunu önleyen bu cihaz PSG’de Cheyne Stokes solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıkta ise tercih edilebilir (84).

2.4.7. OUAS Sonuçları

OUAS sonuçları farklı mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Apne-hipopne ve arousallar sonucu tekrarlayan hipoksi-reoksijenizasyon döngüsü sempatik sistem aktivasyonu ve hemodinamik değişikliklere neden olmaktadır. Bu durum tekrarlayan iskemi/reperfüzyon olaylarına benzer ve sonuçta serbest radikal üretimi ve oksidatif değişikliklere neden olur (85). Uyku bozukluklarının sık görülen tablolarından biri olan ve mortaliteye neden olabilen OUAS'ın erken tanı ve uygun tedavisi hayati önem taşımaktadır (86). OUAS sonuçları Tablo 2.7'de görülmektedir.

Tablo 2.7. OUAS 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 |

OUAS hastalarında görülen komplikasyonların temelinde iki önemli olay vardır (87). Bunlar;

- Asfiksi ve kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılmaya çalışılması (intraplevral basınç dalgalanmaları, intratorasik negatif basınç artışı, hipoksemi, hiperkapni ve asidoza neden olur) ve
- Sık tekrarlayan apne ve arousallar nedeniyle otonom sinir sistemi aktivasyonudur.

2.4.7.1. OUAS ve Kardiyovasküler Sonuçları

Kardiyovasküler sistemde sağlıklı bireylerde bile uyku sırasında gelişen fizyolojik değişiklikler somatik ve otonom sinir sistemini etkileyerek organ fonksiyonlarında değişikliklere neden olmaktadır. OUAS'lı hastalarda bu değişiklikler çok daha belirgin olmakta, morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (3).

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 inspirasyon yapılması intratorasik negatif basıncı daha da negatifleştirir. Negatif intratorasik basınç; katekolamin salınımını artırır, kalbe venöz dönüşü artırarak ve interventriküler septumu sola kaydırarak, sol ventrikül kompliyansını azaltır. Apne sırasında oluşan negatif intratorasik basınç hipertansiyon ve diğer kardiyak komplikasyonların oluşumunda önemli rol oynamaktadır (88, 89, 90).

2) Hipoksemi: Hipoksemi karotid kemoreseptörlerini uyarak, vazokonstriksiyon ve katekolamin salınımında artışa neden olmaktadır. OUAS olan hastalarda gelişen alveolar hipoksiye bağlı pulmoner vazokonstriksiyon ve zamanla pulmoner hipertansiyon oluşabilmektedir (91).

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

OUAS varlığı, kardiyovasküler hastalıklar için önemli ve tedavi edilebilir bir risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık patogenezinde çok sayıda faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler; hipoksi ve intratorasik basınçta dalgalanmalar sonucunda gelişen artmış sempatik sistem aktivitesi, hipoksi ile indüklenen inflamasyonun aktivasyonudur. Ayrıca tekrarlayıcı apneler ve intermittan reoksijenizasyon nedeni ile reaktif oksijen radikallerinde artışa bağlı ortaya çıkan oksidatif stres, vasküler homeostazın düzenlenmesinin bozularak vazokonstriksiyonun belirgin hale gelmesi sonucu endotel disfonksiyonu, insülin rezistansı ve hiperkoagülasyondur (92).

OUAS, oluşum mekanizması ve sahip olduğu risk profili itibariyle kardiyovasküler sistem ile yakın ilişki içinde bulunmaktadır. OUAS'lı hastalarda hipertansiyon ve obezite gibi kardiyovasküler hastalıklar için de önemli olan risk faktörleri ortaktır. Yapılan araştırmalar, kardiyovasküler hastalıklara sekonder uykuda solunum bozuklukları gelişebileceği gibi OUAS'a sekonder kardiyovasküler komplikasyonların da gelişebileceğini göstermiştir. OUAS tedavisi ile olumsuz kardiyovasküler sonuçlar azaltılabilmektedir (92). OUAS ile ilişkili bulunan kardiyovasküler bozukluklar Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Tablo 2.8. OUAS 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 (Atriyal fibrilasyon, nokturnal aritmiler...)
6) Ani Ölüm

✓ **Hipertansiyon:** OUAS'ta en sık görülen kardiyovasküler komplikasyondur. Obstrüktif uyku apne sendromu olan hastaların %30-50'sinde sistemik hipertansiyon saptanır (93). Bu olgularda diğer hipertansif hastalardan farklı olarak gece ve sabah saatlerinde günün diğer saatlerinden daha yüksek kan basıncı değerleri izlenir. Bazı OUAS'lı olgular ise hastalığın ağırlığına bağlı olarak yalnızca nokturnal hipertansiyona sahip olabilir. Tedaviye dirençli hipertansiyon olgularının OUAS açısından sorgulanması ve şüpheli olgulara polisomnografi yapılması önerilmektedir.

✓ **Ateroskleroz:** OUAS ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörüdür. OUAS; 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 neden olmaktadır. OUAS ve hipertansiyon tanılarının birlikte bulunması ateroskleroz gelişme riskini daha fazla artırmaktadır.

✓ **Koroner arter hastalığı:** Uyku sırasında tekrarlayan apnelere bağlı hipoksemi, sistemik hipertansiyon ve artmış sempatik aktivitenin kombine etkisinin ateroskleroz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda OUAS'ın koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (94, 95, 96). OUAS'lı hastaların %31-50'sinde koroner anjiyografi ile koroner arter hastalığı gösterilmiştir (97). Bu nedenle KAH tanısı konulan hastaların da OUAS açısından değerlendirilmesi önerilir.

✓ **Kardiyak aritmiler:** OUAS'lı hastalarda nokturnal aritmilere sık rastlanmaktadır. Hipokseminin karotid cisimciğini, apneler sırasında kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı gelişen intratorasik negatif basınç artışının vagal siniri uyarması ile bradikardiler oluşmaktadır. Arousal oluşumu ile apnenin sonlanması vagal stimülasyonu azaltmakta ve böylece apneleri takiben taşikardiler oluşabilmektedir (98). Nadir de olsa apneler sırasında ciddi ritim bozuklukları ve ani ölümler görülebilmektedir.

✓ **Sağ ve sol kalp yetersizliği:** Apneler sırasında artan intratorasik negatif basınç; sağ kalbe venöz dönüşü artırarak, interventriküler septumda sola kayma, sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olmaktadır (99). Bu nedenle OUAS'lı hastalarda sol ve/veya sağ kalp yetersizliğine sık rastlanmaktadır.

2.5. OUAS VE OKSİDATİF STRES

2.5.1. Oksidatif Stres

Normal fizyolojik şartlar altında, endojen oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge mevcuttur. Vücutta normal koşullarda dokuların katabolize edebileceğinden fazla serbest radikal üretilmemektedir. Aşırı oksidan oluşumu ya da antioksidanların azalması gibi bir dengesizlik oluştuğunda 'oksidatif stres' olarak adlandırılan anormal durum ortaya çıkmaktadır. Oksidatif stres varlığında, in vivo oluşan serbest radikaller; lipidler, proteinler ve nükleik asitler üzerinde oksidatif hasara neden olabilmektedir.

Başlangıçta OUAS'da serbest radikallerin potansiyel rolüyle ilgili hipotezler hem hipoksik durumda serbest radikallerin artan düzeylerine hem de aterosklerotik süreçle serbest radikal ilişkisine dayandırılmıştır. Son yıllarda OUAS ve serbest radikaller arasındaki ilişki deneysel verilerle desteklenmiştir. OUAS'de serbest radikaller; glukoz ve homosistein gibi küçük moleküllerin oksidasyonu ya da ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipoksijenaz, nitrik oksit sentaz ve hem oksijenaz gibi enzim sistemleri tarafından oluşturulmaktadır.

OUAS'da hava yolu tıkanmasını genellikle arteriyel oksijen saturasyonunun belirgin oranda azalması takip etmekte; bu durum ventilasyonun artışıdan sonra hızla normale dönmektedir. Tekrarlayan oksijen saturasyon değişiklikleri, kan akışının düzelmesinden sonra hipoksik dokularda hasara yol açan tekrarlanan iskemi-reperfüzyon hasarına benzetilebilir. Bu tür zararlar genellikle reoksijenizasyon sırasında reaktif oksijen türlerinin (ROT) oluşmasına neden olmaktadır. Tedavi edilmemiş OUAS'ı olan hastalarda, hipoksi/reoksijenizasyon olayları uyku sırasında sık meydana gelmekte ve bu nedenle kümülatif oksidatif stres kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcında rol oynamaktadır (100).

Hipoksi kaynaklı serbest radikallerin oluşumu, ardından gelişen oksidatif stres hiperkapninin lokal ve nöral refleks mekanizmalarıyla işleyen farklı kardiyovasküler

etkileri neticesinde endotel fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu da ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. OUAS'ı olan hastalarda oksidatif stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza neden olmakta, bu da kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır.

Antioksidan kapasite durumu, OUAS tanısı olan hastalarda kardiyovasküler morbiditenin patogenezinde yer alan oksidatif stresin belirteci olarak kullanılabilir. Sonuç olarak, serumdaki indirgenmiş antioksidan kapasite aşırı oksidatif stresin bir göstergesidir. Şiddetli OUAS hastalarında antioksidan kapasite düşüktür. Böylece, oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli rol oynayabilir. Çalışmalar OUAS'da oksidatif stresin arttığını destekleyen kanıtlar sunmaktadır. OUAS'da ROT ve plazma lipid peroksitleri düzeylerinde artış gözlenmektedir. Tüm bu çalışmalar OUAS ve oksidatif stres arasında belirgin bir ilişki varlığına işaret etmekte, oksidatif stresin hafif OUAS hastalarından çok ağır OUAS hastalarında fazla olduğunu göstermektedir (101).

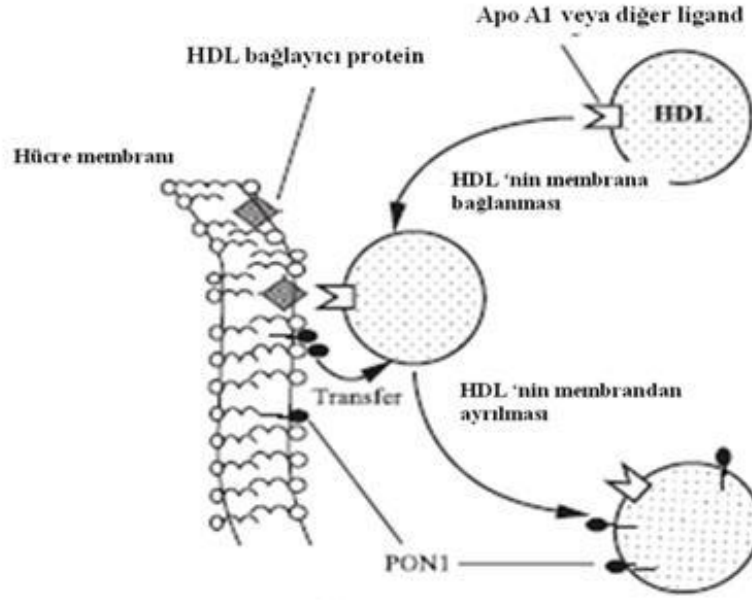
2.5.2. Paraoksonaz

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir (102). Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 olmak üzere üç enzimden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) üzerinde lokalizedir (103, 104).

PON'un fizyolojik fonksiyonu, spesifik okside lipitleri hidroliz etme işlevidir. PON2 karaciğer, böbrek, testis, beyin gibi birçok dokuda, PON3 ise karaciğerde ve çok az miktarda böbrekte sentezlenmektedir. PON2 ve PON3'ün paraoksonaz ve arilesteraz aktiviteleri sınırlı olup aromatik ve uzun zincirli alifatik laktonları hidroliz aktiviteleri PON1'e benzemektedir. Paraoksonaz ailesine ait 3 enzimin de düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve HDL'deki lipidleri oksidasyondan koruma kapasitesi bulunmaktadır. Çalışmalarda PON1'in aterosklerotik lezyonlarda ve okside LDL'deki fosfolipidlerin ve/veya spesifik kalıntıların hidrolizi ile ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (105).

PON1 enzimi membranın dış yüzeyinde lokalize olup, membrandan salınımı için bir alıcı gereklidir. En uygun alıcı lipid kompleksi olup, PON1 için bunun HDL olduğu

düşünülmektedir. HDL ile hücre membranının etkileşimi sırasında HDL'ye reseptör aracılı transfer edilmektedir (Şekil 2.5). PON1 lipidlere karşı antioksidan role sahip olup, HDL üzerinde etki göstermektedir. HDL, serumda okside lipidlerin primer taşıyıcısıdır. PON1'in antioksidan etkisi için HDL ve okside lipidler arasında etkileşim gereklidir.



Şekil 2.5. PON1'in hücreden HDL aracılı salınımı

İn vitro çalışmalar, PON1 ve PON3'ün LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve devam ettiren okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir. Paraoksonaz enzimleri için bildirilen fizyolojik roller arasında; platelet-aktive edici faktör hidrolizi, lipid oksidasyonu inhibisyonu, aterosklerotik vasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinen homosistein inaktivasyonu yer almaktadır (106, 107, 108, 109). PON'ların ateroskleroza karşı aktivitesi HDL partikülleri üzerindeki lokalizasyonları ile yakından ilişkili olup; kolesterol akışına aracılık eder, ayrıca LDL'nin lipid peroksidasyonunda sınırlama rolüne sahiptir. PON1 ile ateroskleroz arasındaki ilişki HDL'nin anti-aterojenik özelliklerine bağlanmaktadır. Biyolojik olarak aktif olan LDL'yi hidrolize eden PON1, lipid peroksit oluşumunu anlamlı olarak azaltarak yağlı çizgilerin oluşumunu önlemede koruyucu rol üstlenir (110).

Serum PON1 düzeyi kişisel özelliklere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Serum aktivitesinde en önemli belirleyici faktör yaştır. Yenidoğanda en yüksek düzeyde olan enzim aktivitesi yaşla birlikte giderek azalır (111, 112, 113). Cinsiyet açısından bakıldığında ise kadınlarda erkeklere göre hafif düzeyde yüksek bulunmuştur. Yağlı ve

yüksek kalorili diyet alışkanlıkları PON1 düzeyini aşırı şekilde değiştirmektedir. Sigara kullanımı enzim düzeyini düşürürken, bazı ilaçların (statinler, aspirin, fenofibratlar, deksametazon gibi) PON1 düzeyinde ve aktivitesinde artışa neden olduğu bilinmektedir (114).

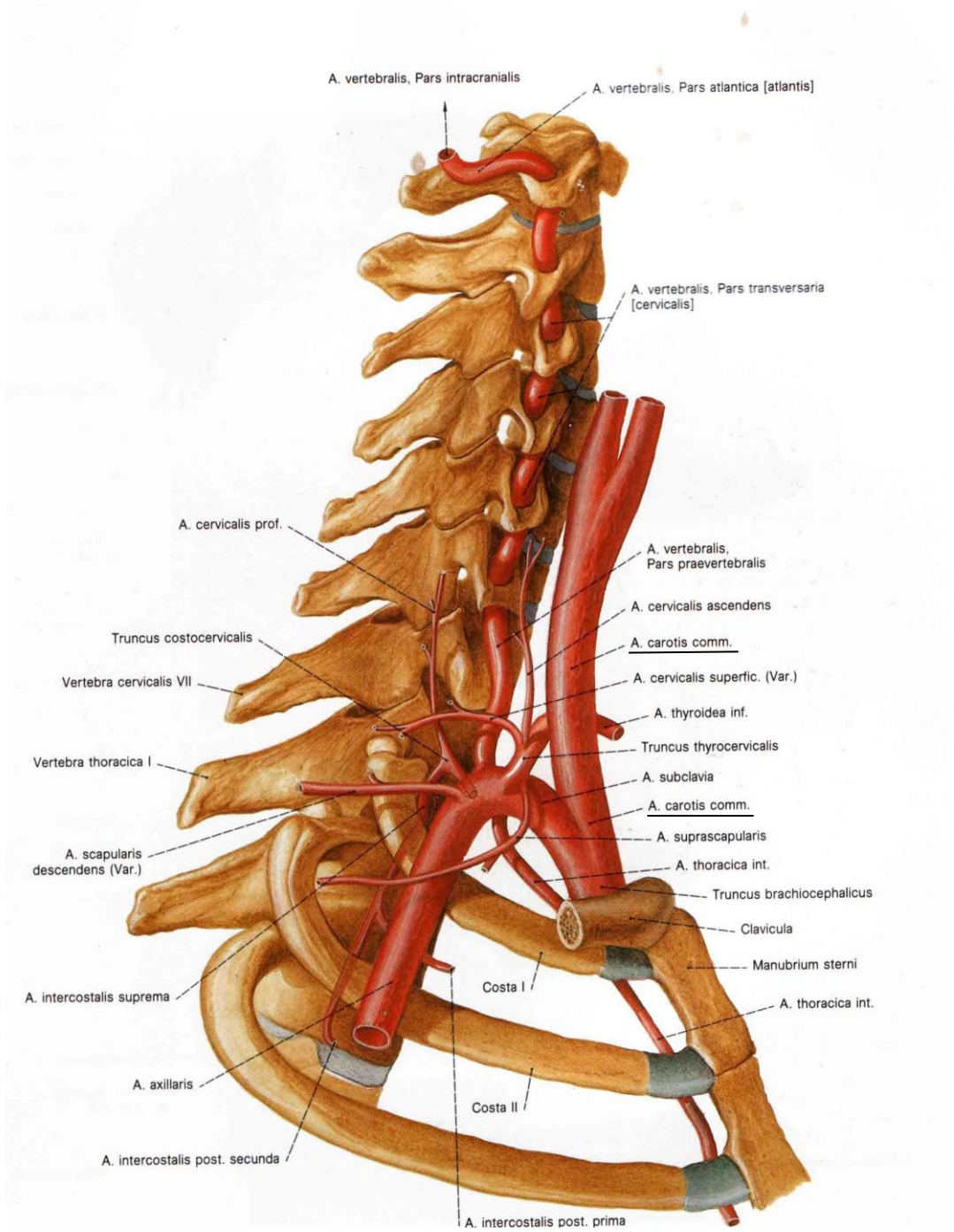
Son yıllarda yapılan çalışmalarla, ateroskleroz patogeneğinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterosklerotik şekli olan okside LDL formuna dönüşmekte ve okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmaktadır. Böylelikle endotelyumda yağ çizgileri meydana gelmekte, son olarak da aterosklerotik plak gelişmektedir. Bu sürecin başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığını ileri sürülmüştür. Bu nedenle ateroskleroza karşı savunmada öncelikle LDL'nin oksidatif modifikasyonunun önlenmesi gerekmektedir (110).

PON1, sadece lipoproteinlerle ilişkili peroksidlere değil, aynı zamanda hidrojen peroksit (H_2O_2) üzerine de etkilidir. H_2O_2 ateroskleroz oluşumu sırasında arteriyel duvar hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen metabolitidir ve oksidatif stres sırasında potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olur. HDL ile ilişkili PON1'in H_2O_2 'yi hidroliz edebilme özelliği ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynar. Oksidatif stres varlığında PON1 ve PON3 enzimleri inaktive olurken, makrofajlarda PON2 gen ekspresyon ve aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Bunun oksidatif strese karşı uyum sağlayıcı bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (115).

2.6. SEREBRAL KAN DOLAŞIMI

2.6.1. Ekstrakraniyal Vasküler Anatomi

Beynin arteriyel beslenmesi, karotis sistemi ve vertebrobasiller sistem (VBS) tarafından sağlanır. Karotis sistemi üç major arterden oluşur. Bunlar; AKA (ana karotid arter), İKA (internal karotid arter) ve EKA (eksternal karotid arter)'dir. Sağ AKA, brakiyosefalik trunkustan çıkarken, sol AKA doğrudan aort arkusundan çıkar. Her iki AKA boyunda C4 hizasında hemen mandibula altına kadar yükselir ve burada eksternal ve internal dallara ayrılır. Karotis sistemi anterior dolaşımı, VBS ise posterior dolaşımı oluşturur (116, 117) (Resim 2.3).



Resim 2.3. Sağda subklavian arter ve ana karotis arterin seyri ve dalları (118)

2.6.2. İnternal Karotid Arter

İKA, normalde AKA'dan C3-C4 veya C4-C5 düzeylerinde ayrılır ve AKA'nın ilk terminal dalından kalın olanıdır. Bu segment ikiye ayrılarak karotid bulbus ve asendan servikal segment olarak incelenir. Bulbustan itibaren servikal İKA, karotis kılıfı içinde kraniyuma doğru uzanır. C1 segmenti, İKA'nın temporal kemiğin petroz parçasındaki karotis kanalına girmesi ile son bulur. Bulbus ve servikal segmentte İKA dal vermez (119, 120).

2.6.3. Ekstrakraniyal Vasküler Histoloji

Beyni besleyen arterler de diğer arterler gibi 3 farklı histolojik tabakadan meydana gelmişlerdir. Bu tabakalar; İntima, media ve adventisya olarak adlandırılır.

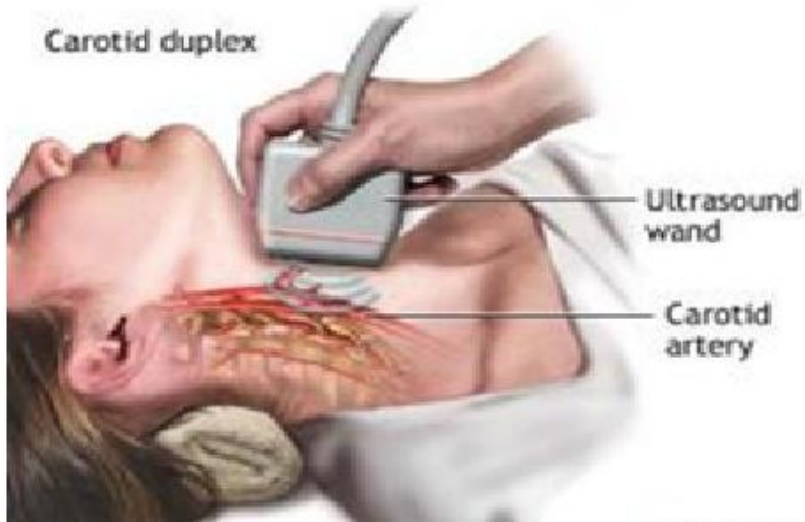
1.Tunika intima: En iç tabakadır. Endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal konnektif dokudan meydana gelir. Media tabakasını koruyan elastin lifleri içerir. Tunika intima çok ince olmasına rağmen yaş ilerledikçe ateroskleroza bağlı olarak kalınlaşır. Anjiogenez, hemostaz, inflamasyon ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynar.

2.Tunika media: Üç tabaka arasında en kalın olanıdır. Düz kas hücrelerinden oluşur. Bu hücreler büyüme ve gelişme sırasında yoğun golgi aparatı ve endoplazmik retikulum içerirler. Böylece protein, kollajen, elastin, proteoglikan sentezi çok yoğun olarak gerçekleşir. Kontraktil flamenler olan aktin ve miyozin içerirler.

3.Tunika adventisya: Gevşek bir konnektif doku karışımından oluşur. Kollajen, proteoglikanlar, vaso-vasorumlar ve yağ hücrelerinden oluşur. Hem fibroblast hem de düz kas hücreleri içerirler (121, 122).

2.6.4. Karotid Sistem Ultrasonografik İnceleme

Yapılacak incelemeler sırasında; hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda ve hastanın başı incelenecek tarafın tersine çevrili durumda olmalıdır (Resim 2.4). Birkaç anatomik farklılık İKA'yı EKA'dan ayırmamıza yardımcı olur. Hastaların %95'inde İKA, EKA'nın posteriorunda ve lateralinde bulunur. İKA'nın orijininin hemen sonra ampuller bölgesi vardır ve genellikle EKA'dan geniştir.



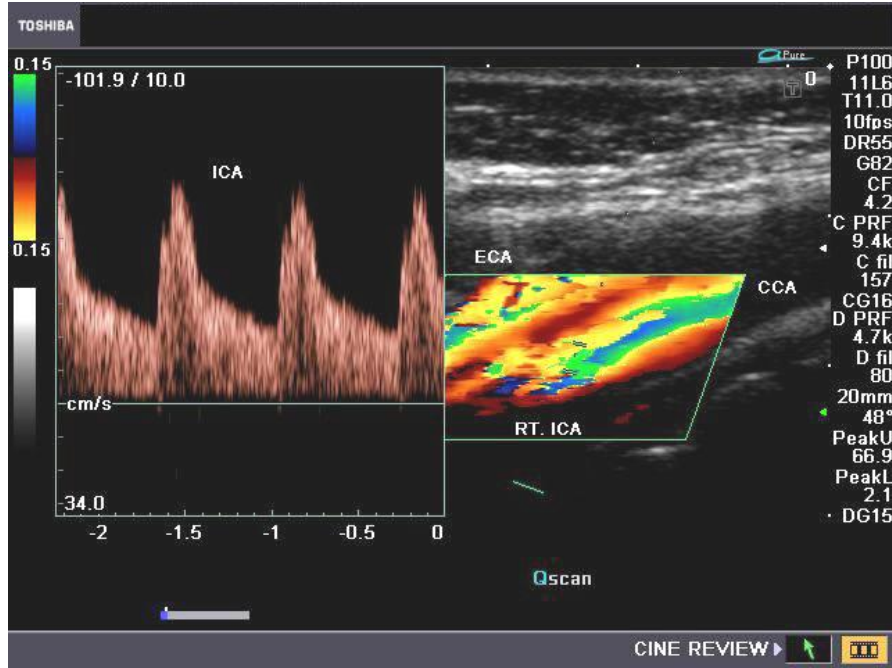
Resim 2.4. Karotid arterlerin görüntülenmesi

B-Mode ultrason ile damar duvarının çeşitli katmaları görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü olan intima-media kalınlığı (IMK) en sık kullanılan yöntemdir (Resim 2.5). Karotid arterlerin 2 boyutlu görüntülemesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir. Ekojenitesi yüksek bölgenin üst sınırı eko veren anatomik geçiş gölgesine denk gelmektedir (123).



Resim 2.5. IMK ultrasonografik ölçümü

IMK ölçümünde, ekojenitesi yüksek bölgelerin öncül sınırlarının ölçülmesi tavsiye edilmektedir. Bu ölçüm yöntemi “*öncül sınır yöntemi*” olarak tanımlanmaktadır. Arka duvarda ise lümen ile intima geçişi, ilk ekojen bölgenin öncül sınırına denk gelmektedir. Bu duvarda ikinci ekojen bölgenin öncül sınırı ise media ve adventisya sınırına uymaktadır. Arka duvardan yapılan IMK ölçümlerinde daha doğru sonuçlar alınmaktadır (124) (Resim 2.6).



Resim 2.6. İKA akımının renkli ve spektral Doppler görüntüsü

Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik yaklaşık 0,009 mm'lik artış gerçekleşmektedir. Bu artış ömür boyu sürmektedir. Bazı çalışmalara göre IMK'nın 1,2 mm'den kalın olması anormal kabul edilir. Bu kalınlığın artması aterosklerotik hastalıkların en erken göstergesidir. İntima-media kalınlığı, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İntima-media kalınlığının artışı asemptomatik hastalarda vasküler semptom gelişme riskini artırır (124, 125, 126, 127).

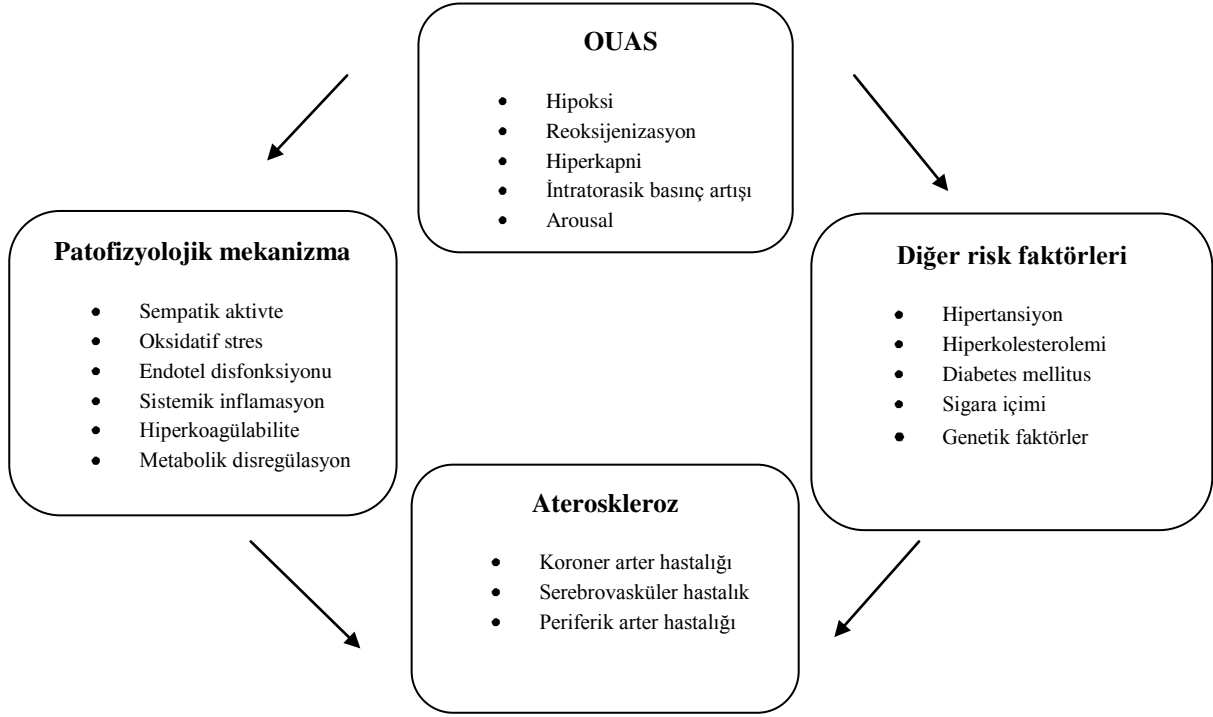
2.7. OUAS VE ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; erken yaşlardan itibaren başladığı gösterilmiş multifaktöriyel ve progresif bir süreçtir (128). Ateroskleroz yıllar geçtikçe tüm dünyayı saran bir epidemi ve çok ciddi morbidite ve mortalite nedeni haline gelmektedir. Tüm yaş grupları göz önüne alındığında ise morbiditenin en önemli nedeni olup, görülme sıklığı gittikçe artmaktadır (119).

Normal fizyolojik koşullarda sağlıklı endotel; vazokonstrüksiyon 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-proinflatuar bir rol üstlenmektedir (130). OUAS'ın artmış kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite ile ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (131). Hipoksi sonucu artmış sempatik sistem aktivitesi ve endotel disfonksiyonunun vasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir (132) (Şekil 2.6).

Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında intima-media kalınlığında artış olmaktadır (133). Bu durum hem koroner damar yatağında hem de periferik arterlerde gözlenmektedir. Karotis arterler; yüzeysel yerleşimleri, büyüklükleri, hareketsiz olmaları ve görüntülenmelerinin kolay olması nedeniyle en sık tercih edilen damarlardır (134). Ultrasonografik yöntemlerle IMK ölçümü non invazif, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilir bir yöntemdir.

OUAS ile ateroskleroz ilişkisi için yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, hipertansiyon gibi pek çok risk faktörü ortaktır. Son yıllarda OUAS'ın kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak ateroskleroza yol açabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. OUAS'da oluşan hipoksinin, oksidatif stres nedeniyle endotel disfonksiyonuna ve LDL oksidasyonuna yol açması ile ilgili veriler mevcuttur (135, 136, 137, 138). Tekrarlayan hipoksi ve uykunun kesintiye uğraması başta C-reaktif protein (CRP) olmak üzere selektin, endotelin-1 gibi sitokinlerin artmasına neden olur. Ayrıca CRP, nitrik oksit sentezini inhibe ederek ve yapışma moleküllerinin hücre yüzeyindeki ekspresyonunu arttırarak endotel fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (139, 140, 141). Endotel fonksiyon bozukluğu, endotelin koagülasyonu engelleyen özelliklerini kaybetmesine, fibrin ve aterosklerotik plak oluşumuna da neden olmaktadır (142).



Şekil 2.6. OUAS ve ateroskleroz arasındaki patofizyolojik etkileşim

OUAS olgularındaki karotid arter intima-media kalınlık artışı, aterosklerozun bir göstergesidir ve serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Oluşan hipoksi ve sistemik enflamasyonun aterosklerozu arttırdığı, böylelikle serebrovasküler hastalıklar için risk oluşturduğu saptanmıştır (144, 145, 146).

OUAS'lı olgularda IMK artışı çoğu zaman kaçınılmazdır ve zamanla ateroskleroza neden olmaktadır. Beyin kan akımını sağlayan karotid arterler de bu değişikliklerden etkilenmektedirler. IMK artışı ile başlayan değişiklikler ilerleyen dönemlerde ateroskleroza, lümende daralmaya hatta oklüzyona neden olmaktadır (147).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Kurulu etik kurul onayı alınarak, KA13/117 no'lu araştırma projesi kapsamında yürütüldü. Mayıs 2013- Ocak 2014 tarihleri arasında OUAS ön tanısı ile Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak polisomnografi (PSG) tetkiki yapılan 120 gönüllü çalışmaya dahil edildi. İnceleme öncesi olguların kimlik bilgileri, cinsiyetleri, boy uzunlukları, vücut ağırlıkları incelemeyi yapacak görevli teknisyen tarafından kaydedildi. Hastaların beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Uyku Bozuklukları Merkezi'nde bir gece yatırılarak, polisomnografi (PSG) cihazı (Astro-Med Grass-telefactor, RI, USA) ile polisomnografik inceleme yapıldı. PSG incelemesi esnasında 2 kanal EEG (C3A2 veya C4A1), 2 kanal EOG, EKG, EMG kayıtları (çene ve tibialis anterior kasından), termistör ve nazal kanül ile oronazal hava akımı, torakoabdominal hareketler, vücut pozisyonu, pulse oksimetre ile parmak ucundan oksijen saturasyon ölçümleri yapıldı.

3.1. HASTA GRUPLARI

Çalışmaya polisomnografik incelemesi manuel olarak skorlanan, 18-65 yaş arası, AHİ değerleri göz önüne alınarak, dışlama kriterlerini içermeyen 120 olgu dahil edildi. AHİ<5/sa saptanan hastalar basit horlama/kontrol grubu olarak değerlendirildi. AHİ>5/sa saptanan hastalar OUAS kabul edilip evresine göre gruplandırıldı. Her gruba 30'ar gönüllü dahil edildi:

- AHİ < 5/sa : Grup 1 Basit horlama
- AHİ =5-15/sa : Grup 2 Hafif OUAS
- AHİ =16-30/sa : Grup 3 Orta OUAS
- AHİ > 30/sa : Grup 4 Ağır OUAS

3.2. DIŞLAMA KRİTERLERİ

Polisomnografi ile OUAS tanısı konulan hastalar arasında PON1 ve IMK düzeyini etkileyeceği bilinen hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi:

- Koroner arter hastalığı (KAH)
- Serebrovasküler hastalık
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Diabetes mellitus (DM)
- Antihiperlipidemik ilaç kullanımı
- Malignite
- Aktif sigara içimi
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Astım
- Alerjik rinit
- Bağı dokusu hastalığı
- Son bir ay içerisinde enfeksiyon hastalığı geçirmiş olma
- Nöromusküler hastalık tanısı

3.3. LABORATUAR İNCELEME

Çalışmada kullanılan serum örnekleri, kan örneklerinin 1000xg' de 15 dk santrifüjü ile elde edilmiş olup analize kadar -20°C' de saklandı.

Serum PON aktiviteleri Jerzy Beltowski'nin yöntemine göre çalışıldı (148). Yöntemle substrat olarak fenilasetat kullanıldı ve PON aktivitesi fenilasetatın hidroliz edilme hızının ölçülmesiyle tanımlandı.

Serum PON aktiviteleri, PON çalışma reaktifinin (2 mM CaCl₂, 2 mM fenilasetat içeren 50 mM pH 8.0 Tris-HCL tamponu) 3 ml' sine 10 µl serum örneği eklenmesi sonrası absorbansın 270 nm' de 1 dakika spektrofotometrik olarak kaydedilmesiyle çalışıldı (Shimadzu-1601). Serum PON aktivitesi $\epsilon_{270} = 1310 \text{ M/cm}$ ile hesaplandı ve sonuçlar U/ml olarak ifade edildi.

3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

Çalışmaya alınan tüm hastalara Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tarafından ekokardiyografi cihazı (Vivid I, GE Healthcare) ile 8 MHz linear vasküler prob

kullanılarak IMK ölçümü yapıldı. Gözlemciler arası ölçüm farklılıklarından kaçınmak için tüm ölçümler aynı hekim tarafından aynı cihazla yapıldı.

Uyku laboratuvarında PSG incelemesi yapılan ve sonuçları ile polikliniğimize başvuran, dışlama kriterlerini içermeyen hastalardan kan alınarak ultrasonografik tetkikleri yapıldı. Her olgunun işlemine supin pozisyonda 15 dakikalık dinlenme sonrası başlandı. Karotid arter ölçümü için baş yaklaşık 10° aksi yöne çevrildi. Ultrason transduseri ana karotid arterin uzun eksenine 90° açıyla konumlandırıldıktan sonra intima ve media duvarlarının paralel eko çizgilerine yönlendirildi. İntima-lümen arayüzü ve media-adventisya arayüzü arası mesafe ölçüldü. Ölçümler hem sağ hem de sol karotis arterden yapıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler (SPSS, Chicago IL, Version 17) paket programında değerlendirilmiştir. Öncelikle sürekli değerlerin tanımlayıcı istatistikleri verilmiştir. Tanıtıcı istatistikler gösterilirken (ort $\pm$ std.sapma) ve frekans (Yüzde %) olarak belirtilmiştir. Değişkenler normallik, varyansların homojenliği ön şartlarının kontrolü yapıldıktan sonra (Shapiro Wilk ve Levene Testi) değerlendirilmiştir. Veri analizi yapılırken, iki grup karşılaştırması için Bağımsız 2 grup t testi (Student's t test), önşartlar sağlamadığında ise Mann Whitney-U testi, üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır. Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik verilerin analizinde ise ki kare ve Fisher Exact's test yöntemleri kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p=0,05$ olarak gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya prospektif olarak PSG'si yapılan hastalardan $AHI < 5$ /sa olan 30 olgu (Grup 1), $AHI = 5-15$ /sa olan 30 olgu (Grup 2), $AHI = 16-30$ /sa olan 30 olgu (Grup 3) ve $AHI > 30$ /sa olan 30 olgu (Grup 4) olmak üzere toplam 120 olgu dahil edildi. Bu olguların kadın/erkek oranı 27/93 olarak saptandı. Hastaların %77,5'i erkek, %22,5'i kadın idi. Her grupta erkek sayısı kadın sayısına göre daha fazla idi. Olguların yaşları 26 ile 68 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş $45,3 \pm 10,1$ saptandı. Gruplara göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4.1'de izlenmektedir.

Tablo 4.1. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Grup 1 (n: 30)	Grup 2 (n: 30)	Grup 3 (n: 30)	Grup 4 (n: 30)	P
Cinsiyet					
Kadın	10	8	3	6	0,176
Erkek	20	22	27	24	
Yaş (yıl)					
Ort. $\pm$ SD	$43,7 \pm 9,6$	$43,6 \pm 9,3$	$46,8 \pm 10,3$	$46,7 \pm 11,0$	0,358
(min – maks)	(27-61)	(26-60)	(29-62)	(28-68)	

Tüm olguların demografik özellikleri incelendi. Olguların boy ortalaması $172,1 \pm 8,5$ cm, ortalama vücut ağırlığı $86,3 \pm 16,3$ kg, beden kitle indeksi (BKİ) ortalaması $29 \pm 4,9$ kg/m², boyun çevresi $40,1 \pm 3,6$ cm bulundu. Gruplar arası boy ortalamasında farklılık yoktu. Orta ve ağır OUAS'lı olgularda vücut ağırlığı, BKİ, boyun çevresi ortalamaları diğer gruplara göre anlamlı derecede fazlaydı ($p < 0.001$). Gruplara göre olguların demografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların gruplara göre demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Grup 1 (n: 30)	Grup 2 (n: 30)	Grup 3 (n: 30)	Grup 4 (n: 30)	P
Boy (cm) Ort. ± SD (min – maks)	170,6 ± 9,3 (150-190)	171,6 ± 8,2 (155-186)	172,5 ± 8,7 (150-188)	173,9 ± 8,1 (158-190)	0,510
Vücut ağırlığı (kg) Ort. ± SD (min – maks)	75,4 ± 14,3 (49-103)	85,0 ± 14,2 (58-120)	91,2 ± 13,4 ^a (68-123)	94,1 ± 17,3 ^b (66-140)	<0,001
BKİ (kg/m²) Ort. ± SD (min – maks)	25,9 ± 4,5 (17,7-36,4)	28,7 ± 3,6 (23,2-37,1)	30,7 ± 5,0 ^a (24,6-49,7)	31 ± 4,9 ^b (24,8-45,7)	<0,001
Boyun çevresi (cm) Ort. ± SD (min – maks)	37,6 ± 3,7 (30-44)	40,5 ± 3,4 ^c (34-50)	41,0 ± 3,0 ^a (32-48)	41,4 ± 2,9 ^b (36-51)	<0,001

^a p<0,05 grup 3 ve grup 1 arasında^b p<0,05 grup 4 ve grup 1 arasında^c p<0,05 grup 2 ve grup 1 arasında

Olguların gündüz aşırı uyku hali, Epworth uyku hali (EUS) kullanılarak değerlendirildi. Tüm olguların EUS ortalaması $7,1 \pm 4,2$ idi. OUAS ağırlığı arttıkça EUS'nın da arttığı saptandı ancak OUAS grupları arasında EUS açısından istatistiksel farklılık bulunmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Olguların gruplara göre EUS değerleri

GRUPLAR	EPWORTH UYKULULUK SKALASI (ortalama ± SD)	p
GRUP 1	5,9 ± 4,7	0,118
GRUP 2	6,6 ± 3,8	
GRUP 3	7,7 ± 3,7	
GRUP 4	8,3 ± 4,2	

OUAS şiddetine göre semptomlar incelendiğinde, tanı grupları ile horlama şikayeti arasında anlamlı farklılık izlenirken ($p<0,05$), diğer semptomlar ile anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplara göre olguların semptomlarının dağılımı Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Olguların gruplara göre semptomlarının dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Horlama	%83,3	%96,7	%96,7	%100	<0,05
Nefes alamayarak uyanma	%53,3	%43,3	%46,7	%50	0,881
Noktüri	%20	%10	%30	%26,7	0,268
Sabah ağız kuruluğu	%36,7	%46,7	%56,7	%60	0,279
Baş ağrısı	%50	%40	%40	%36,7	0,811
Gündüz uyku hali	%33,3	%46,7	%46,7	%53,3	0,487

Hastaların PSG parametreleri incelendiğinde TST, total stage N1 süresi, total REM süresi, uyku yeterliliği, maksimum oksijen satürasyonu, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Ağır OUAS’da beklenildiği gibi apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, total oksijen desatürasyonu süresi, ODİ, SpO₂’nin < %90 kalış süresi daha yüksek iken, minimum SpO₂ ve total stage N3 süresi daha düşüktü. Tüm gruplar arasında apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, total oksijen desatürasyonu süresi, ODİ, sPO₂’nin < %90 kalış süresi, minimum SpO₂ değerleri açısından anlamlı derecede farklılık saptandı. Bu parametrelerdeki değişiklikler OUAS’ın ağırlığını belirleyen AHİ ile korele idi. Olguların PSG parametreleri Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.5. Olguların gruplara göre PSG parametreleri

DEĞİŞKENLER (Ort. ± SD)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
TST (dk)	329,0 ± 37,1	341,2 ± 46,3	337,2 ± 40,8	330,4 ± 49,4	0,683
N1 süresi (dk)	12,0 ± 7,3	11,5 ± 5,5	14,6 ± 10,3	12,8 ± 7,8	0,484
N2 süresi (dk)	172,4 ± 38,8	183,3 ± 35,1	177,9 ± 37,5	209,4 ± 55,6 ^{a,b}	<0,05
N3 süresi (dk)	86,8 ± 33,2	80,1 ± 28,5	84,0 ± 31,7	52,9 ± 42,2 ^{a,b,c}	<0,001
REM süresi (dk)	57,6 ± 21,5	66,1 ± 24,0	60,5 ± 20,0	55,3 ± 25,7	0,283
Uyku yeterliliği (%)	81,1 ± 8,8	85,2 ± 10,2	84,3 ± 9,6	84,6 ± 12,2	0,418
AHI	2,5 ± 1,3 (0,2-4,9)	9,1 ± 2,7 ^d (5,5-14,6)	23,4 ± 4,7 ^{e,f} (15,9-29,8)	63,2 ± 26,5 ^{a,b,c} (31,8-120,9)	<0,001
Apne indeksi	0,2 ± 0,5 (0-2)	1,6 ± 1,7 ^d (0-7,1)	7,1 ± 5,6 ^{e,f} (0,4-24,1)	44,3 ± 79,2 ^{a,b,c} (1,80-441)	<0,001
Hipopne indeksi	2,2 ± 1,2 (0-4,9)	7,4 ± 2,4 ^d (2,3-11,3)	16,3 ± 5,9 ^{e,f} (4,7-27,7)	34,1 ± 21,5 ^{a,c} (0,2-112,5)	<0,001
Arousal indeksi	7,7 ± 3,7	13,2 ± 11,5	15,5 ± 9,7 ^e	51,3 ± 69,8 ^{a,b,c}	<0,001
Obstrüktif apne sayısı	1,4 ± 3,0	5,5 ± 6,5 ^d	35,3 ± 30,5 ^{e,f}	138,7 ± 128,0 ^{a,c}	<0,001
Hipopne sayısı	12,2 ± 6,5	42,9 ± 16,1 ^d	93,9 ± 40,6 ^{e,f}	174 ± 108,1 ^{a,c}	<0,001
Toplam O2 desatürasyonu	10,3 ± 7,3	41,6 ± 24,8 ^d	100,8 ± 40,1 ^{e,f}	285,7 ± 163,8 ^{a,b,c}	<0,001
ODİ	1,5 ± 1,0	6,2 ± 3,7 ^d	15,1 ± 5,6 ^{e,f}	44,3 ± 26,3 ^{a,b,c}	<0,001
Min. SpO ₂	82,0 ± 12,8	83,1 ± 7,6	75,5 ± 9,6 ^{e,f}	70,4 ± 12,2 ^{a,c}	<0,001
Maks. SpO ₂	98,2 ± 0,7	98,2 ± 0,9	98,2 ± 0,7	98,3 ± 1,0	0,912
SpO ₂ -nin < %90 kalış süresi (%)	2,2 ± 5,8	4,5 ± 6,9	15,9 ± 20,8 ^{e,f}	32,6 ± 27,4 ^{a,c}	<0,001
Min. Kalp hızı	49,6 ± 8,1	48,9 ± 10,8	48,3 ± 8,0	50,7 ± 7,7	0,823
Maks. Kalp hızı	100,7 ± 12,1	103,5 ± 13,0	102,1 ± 15,2	101,4 ± 14,3	0,882

^a p<0,05 grup 4 ve grup 1 arasında, ^b p<0,05 grup 4 ve grup 3 arasında^c p<0,05 grup 4 ve grup 2 arasında, ^d p<0,05 grup 2 ve grup 1 arasında^e p<0,05 grup 3 ve grup 1 arasında, ^f p<0,05 grup 3 ve grup 2 arasında

OUAS tanısı konan hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede, serum paraoksonaz (PON1) düzeylerinin biyokimyasal tamamlayıcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık ve grupların PON1 düzeylerini karşılaştırdık. Tanı grupları karşılaştırıldığında, OUAS ağırlığı arttıkça PON1 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme gözlemlendi ($p<0.05$). Olguların gruplara göre paraoksonaz düzeyleri ve PON1 ile tanı grupları arasındaki ilişki Tablo 4.6 ve Şekil 4.1’de görülmektedir.

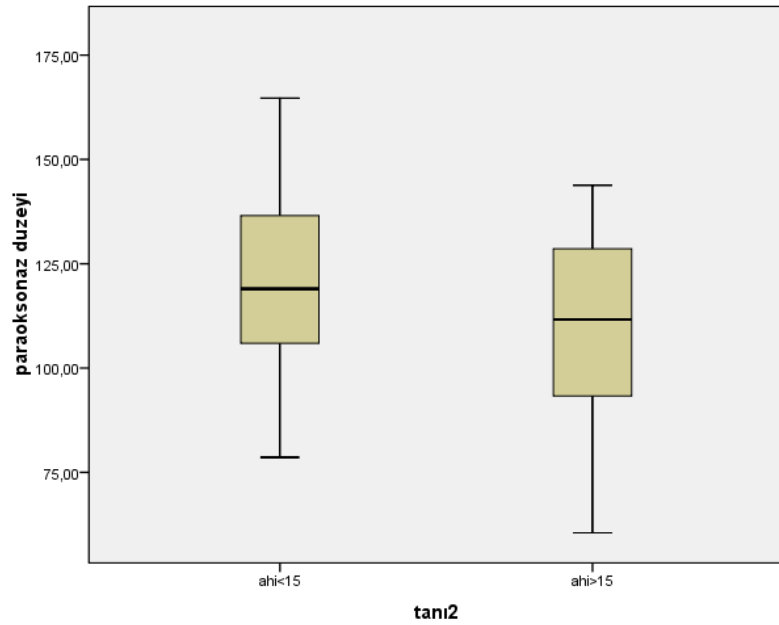
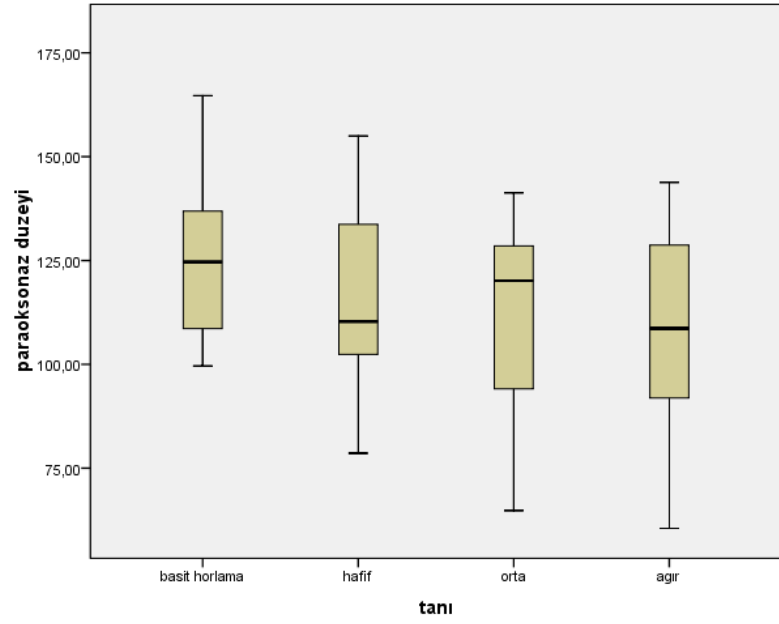
Tablo 4.6. Olguların gruplara göre PON1 aktivite düzeyleri

	PON1 aktivitesi (U/ml) Ort. $\pm$ SD (min – maks)
Grup 1	125,7 $\pm$ 18,0 (99,6-164,7)
Grup 2	117,2 $\pm$ 19,9 (78,6-155,0)
Grup 3	110,4 $\pm$ 23,7 ^a (64,8-141,3)
Grup 4	109,7 $\pm$ 19,8 ^b (60,5-143,8)

^a $p<0,05$ grup 3 ve grup 1 arasında.

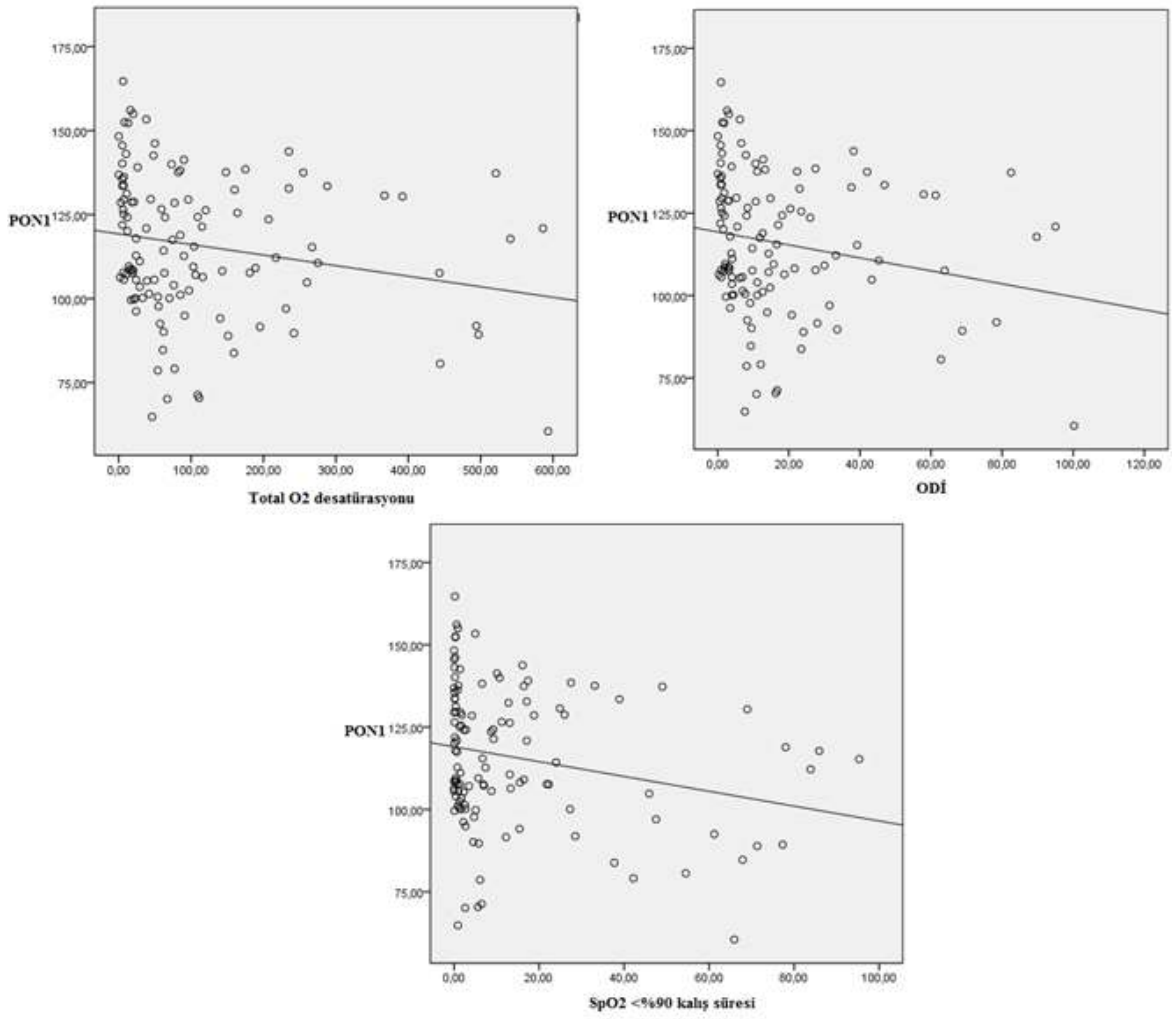
^b $p<0,05$ grup 4 ve grup 1 arasında.

	PON1 aktivitesi (U/ml) Ort. $\pm$ SD (min – maks)	P
AHI<15	121,4 $\pm$ 19,3 (78,6-164,7)	<0,05
AHI>15	110,2 $\pm$ 21,8 (60,5-143,8)	



Şekil 4.1. PON1 ile tanı grupları arasındaki ilişki

PON1 düzeyi ile total oksijen desatürasyon süresi arasında negatif yönde %20,2'lik, PON1 düzeyi ile ODİ arasında negatif yönde %19,9'luk ve PON1 düzeyi ile SpO₂'nin < %90 kalış süresi arasında negatif yönde %23,5'lik doğrusal ilişki saptandı (p<0.05).



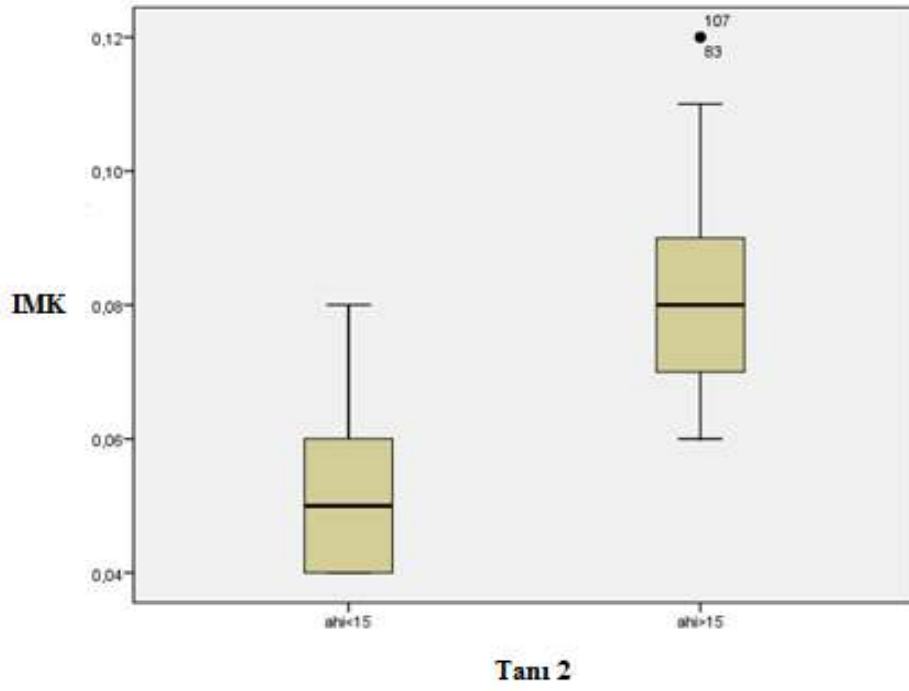
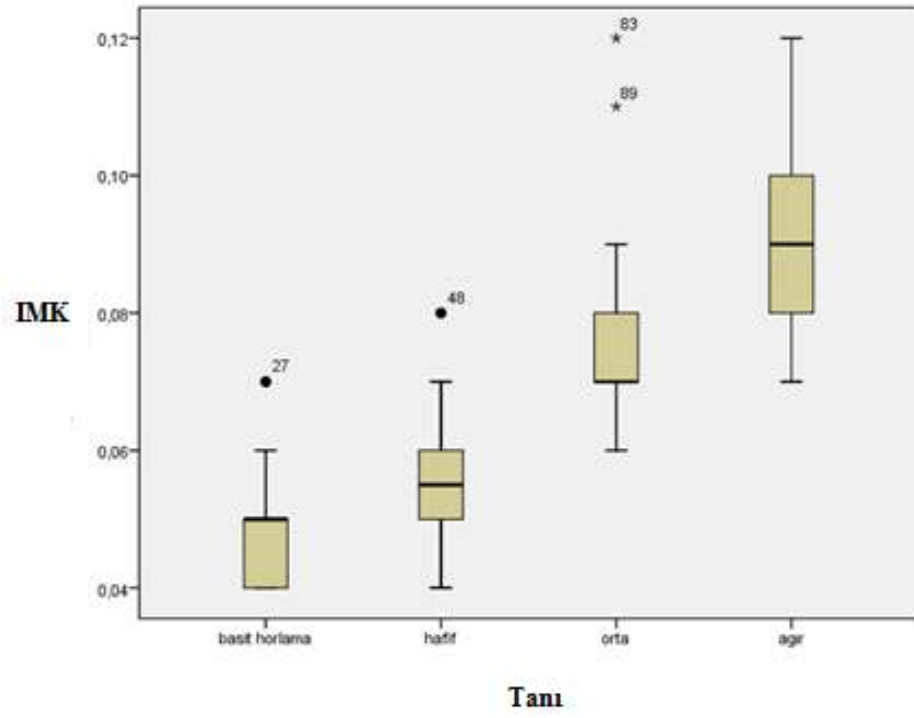
Şekil 4.2. PON1 ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO₂<%90 kalış süresi arasındaki ilişki

Tüm olgularımızın, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu düşünülen karotis intima-media kalınlığını ultrasonografik olarak ölçerek grupların IMK değerlerini karşılaştırdık. Tanı grupları karşılaştırıldığında, OUAS ağırlığı arttıkça olguların IMK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış saptandı ($p<0,001$). Olguların gruplara göre karotis intima-media kalınlığı değerleri Tablo 4.7’de, IMK ile tanı grupları arasındaki ilişki Şekil 4.3’de görülmektedir.

Tablo 4.7. Olguların gruplara göre IMK ölçüm değerleri

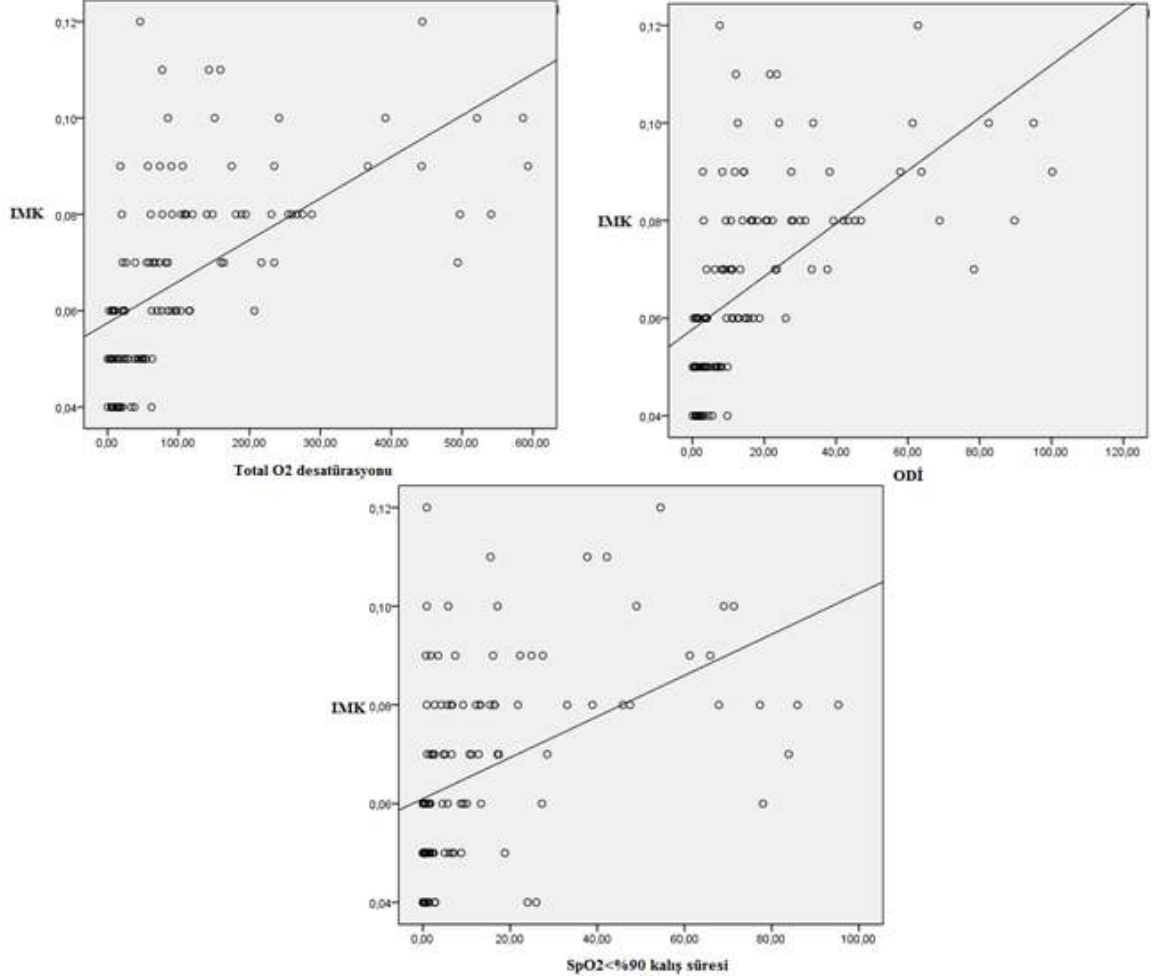
	IMK değeri (mm) Ort. ± SD (min – maks)	p
Grup 1	0,4 ± 0,08 (0,4-0,7)	<0,001
Grup 2	0,5 ± 0,09 (0,4-0,8)	
Grup 3	0,7 ± 0,14 (0,6-1,2)	
Grup 4	0,8 ± 0,12 (0,7-1,2)	

	IMK değeri (mm) Ort. ± SD (min – maks)	p
AHI<15	0,5 ± 0,09 (0,4-0,8)	<0,001
AHI>15	0,8 ± 0,14 (0,6-1,2)	



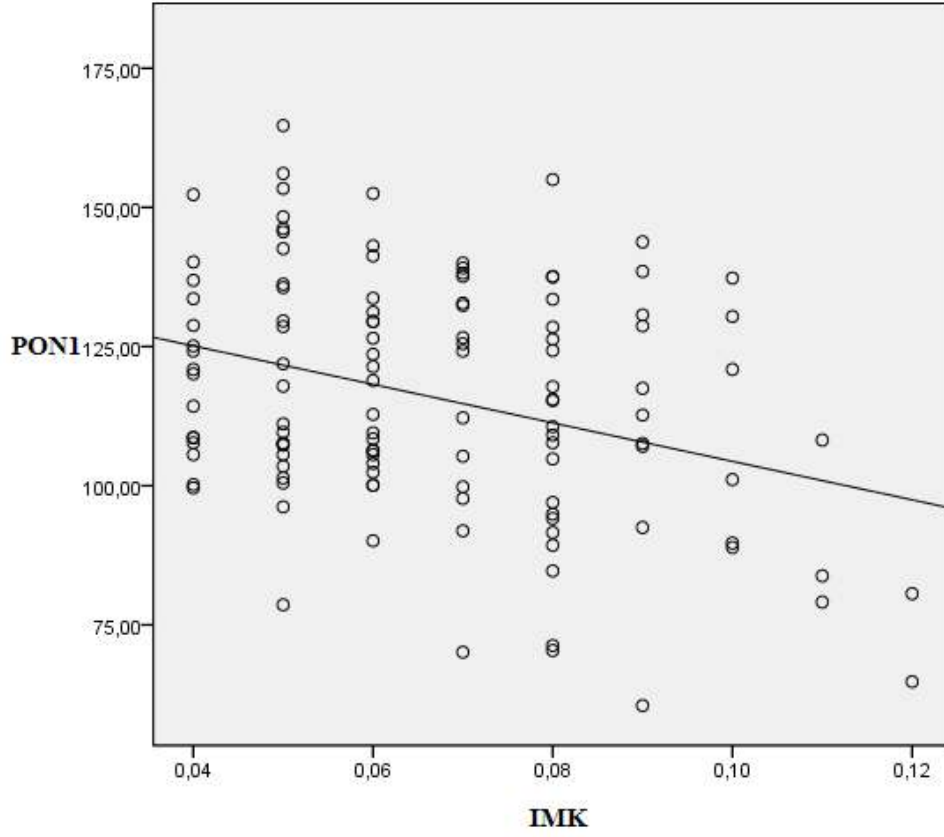
Şekil 4.3. IMK ile tanı grupları arasındaki ilişki

IMK düzeyi ile total oksijen desatürasyon süresi arasında pozitif yönde %55,9'luk, IMK düzeyi ile ODİ arasında pozitif yönde %55,5'lik ve IMK düzeyi ile SpO₂'nin < %90 kalış süresi arasında pozitif yönde %45,5'lik doğrusal ilişki saptandı (p<0.01).



Şekil 4.4. IMK ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO₂<%90 kalış süresi arasındaki ilişki

OUAS ağırlığı arttıkça, aterosklerozun erken bir göstergesi olan IMK artışı ve oksidatif hasarın bir belirteci olan PON1 serum düzeylerinde azalma saptandı ve bu iki parametre arasındaki ilişki incelendi. PON1 düzeyi ile IMK arasında negatif yönde %29,9'luk istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$).



Şekil 4.5. Olguların PON1 ve karotis intima-media kalınlığı değerleri ilişkisi

5. TARTIŞMA

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yolunun tekrarlayan tıkanmaları, bu tıkanmış hava yoluna karşı artan solunum eforu ve sık uyku bölünmeleri ile karakterize bir tablodur (27). Hastalık; uyku bölünmeleri sonucu uykusuzluk, üst solunum yolu tıkanıklığı sonucu hipoksemi, arousallar sonucu sempatik aktivasyona neden olmakta, sonuçta hem uyku bozukluğuna hem de kardiyovasküler sorunlara yol açmaktadır (29). Tedavi edilmemiş OUAS'ı olan hastalarda tekrarlayan hipoksi/reoksijenizasyon döngüsü ve oksidatif stres, kardiyovasküler komplikasyonların başlangıcında rol oynamaktadır (100).

Hipoksi sonucu serbest radikallerin oluşumu ve ardından gelişen oksidatif stres neticesinde endotel fonksiyon bozukluğu meydana gelmektedir. Endotel fonksiyon bozukluğu da ateroskleroza zemin hazırlamaktadır. Apnesi olan hastalarda oksidatif stres, herhangi bir kardiyovasküler hastalık olmaksızın, subklinik ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da kardiyovasküler morbiditeyi artırmaktadır. Antioksidan kapasite durumu OUAS hastalarındaki kardiyovasküler morbiditenin patogenezinde yer alan oksidatif stresin belirteci olarak kullanılabilir. Oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli rol oynayabilir. Çalışmalar OUAS ile oksidatif stres arasında anlamlı ilişki varlığına işaret etmekte ve oksidatif stresin ağır OUAS'ı olan hastalarda daha yüksek olduğunu göstermektedir (101).

Yapılan çalışmalarda, aterosklerozun patogenezinde oksidatif stresin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Serumda bulunan LDL, oksidasyona maruz kalarak aterojenik olan okside LDL formuna dönüşmekte, okside ürünlerin makrofajlarda birikimiyle köpük hücreleri oluşmakta ve son olarak da aterom plağı gelişmektedir. Bu sürecin, başlangıç aşamasında serum PON aktivitesinin koruyucu rol oynadığı düşünülmekte yapılan çalışmalarda, paraoksonazın okside LDL'deki fosfolipidlerin hidrolizi ile ateroskleroza karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (110). H₂O₂, oksidatif stres sırasında potent radikallere dönüştürülerek LDL oksidasyonuna neden olan reaktif oksijen metabolitidir ve PON1 bu metabolit üzerine de etkilidir. PON1'in H₂O₂'yi hidroliz edebilme özelliği, ateroskleroz sırasında oluşan oksidanların elimine edilmesinde önemli rol oynar (105).

OUAS olgularında hipoksi ve sistemik inflamasyonun ateroskleroza arttırdığı ve aterosklerozun bir göstergesi olan karotid arter intima-media kalınlığında artışın serebrovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (144, 145).

OUAS en sık 40-65 yaşlar arasında görülür (149). Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması $43,7 \pm 9,6$ iken, OUAS grubunun yaş ortalaması $45,7 \pm 10,2$ bulundu. TAPES çalışmasında OUAS'ın en fazla görüldüğü yaş grubu 55-64 yaş aralığı ve 65 yaş üstü olarak saptanmıştı. Çalışmamızda 65 yaş üzeri hastamızın az olması ve yaş dağılımının orta yaş grubunda fazla olmasının nedeni sistemik hastalıkları olan ileri yaş olguların çalışma dışında bırakılmış olmasına bağlandı.

Erkek cinsiyet OUAS için önemli bir risk faktörüdür. Erkeklerde farengeal ve supraglottik havayolu rezistansı kadınlara kıyasla daha fazladır. Young ve arkadaşları çalışmalarında genel popülasyonda OUAS'lı erkek/kadın oranını 2,5/1 hastalık prevalansını ise erkeklerde %4, kadınlarda %2 olarak bulmuşlardır (150). Nieto ve arkadaşları ise OUAS tanısı konulan olguların %63'ünün erkek, %37'sinin kadın olduğunu saptamıştır (151). Amerika'da ulusal sağlık kayıtlarının incelendiği bir çalışmada 4309 olgu incelenmiş ve genel OUAS prevalansı %4,7, erkeklerde %6,1 ve kadınlarda %3,1 olarak tespit edilmiştir (152). Bizim çalışmamızda OUAS'lı hastaların %77,5'i erkek, %22,5'i kadın olarak bulundu ve daha önce yapılan çalışmalara göre erkeklerin oranı daha fazla idi. Bu durum, kadınların apne ve horlama gibi OUAS semptomları ile polikliniğimize daha az başvurmalarından yada başvuran hastaların postmenapozal ve eşlik eden sistemik hastalıklarının olması nedeniyle çalışmaya alınmamasından kaynaklanmış olabilir.

Obezite, OUAS için en önemli bir risk faktörüdür (11). Dünya Sağlık Örgütü beden kitle indeksini $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ normal, $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ fazla kilolu, $30-40 \text{ kg/m}^2$ obez, 40 kg/m^2 ve üzeri olması morbid obez olarak tanımlanmaktadır. Thompson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada obezlerde OUAS'ın daha yüksek oranda görüldüğünü saptamıştır (153). Aiman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise OUAS'lılarda obezite daha sık bulunmuştur (154). Loreto ve arkadaşları obez kişilerdeki yağ birikiminin OUAS'a eğilimi arttırdığını savunmuşlardır (155). Bizim çalışmamızda BKİ ortalaması kontrol grubunda $25,9 \pm 4,5$, hafif OUAS'ta $28,7 \pm 3,6$, orta OUAS'ta $30,7 \pm 5$ ve ağır OUAS'ta $31 \pm 4,9$ olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Literatürdeki diğer yayınlarda da çalışmamızda olduğu gibi BKİ, OUAS ağırlığı arttıkça artmaktaydı (153, 156).

Uyar ve arkadaşları çalışmalarında boyun çevresini OUAS'lı olgularda $45,5 \pm 3,8$ cm, kontrol grubunda ise $41,0 \pm 3,9$ cm olarak bulmuşlardır ($p=0.009$) (157). Bizim çalışmamızda boyun çevresi ortalaması kontrol grubunda $37,6 \pm 3,7$ cm, hafif OUAS'ta $40,5 \pm 3,4$ cm, orta OUAS'ta $41,0 \pm 3,0$ cm ve ağır OUAS'ta $41,4 \pm 2,9$ cm saptandı. Çalışmamızda OUAS tanısı konan hastalarda kontrol grubuna göre daha geniş boyun çevresine sahip olması literatür bulguları ile uyumlu idi (158, 159).

OUAS ile ilişkili çalışmaların büyük bir kısmında horlamanın OUAS'a eşlik eden en sık semptom olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da OUAS'lılarda en sık görülen semptomun horlama olduğu bildirilmiştir (160, 161). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olacak şekilde en sık saptanan semptom %94,2'lik görülme oranı ile horlama idi. Çalışmamızda OUAS şiddetine göre semptomlar incelendiğinde, tanı grupları arasında horlama şikayeti açısından anlamlı farklılık izlenirken ($p<0.05$), diğer semptomlar ile tanı grupları arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Çalışmamızda tanı grupları arasında horlama dışındaki semptomlar ve EUS değerleri açısından fark gözlenmemesi dikkat çekiciydi. Bulgularımız hastaların sadece anamnezine dayalı değerlendirmenin OUAS şiddetini belirlemede yol gösterici olmadığını, mutlaka PSG yapılması gerektiğini düşündürdü.

Çalışmamızda olgularımızın PSG parametrelerinden TST, N1 süresi, REM süresi, uyku yeterliliği, maksimum oksijen satürasyonu, minimum kalp hızı ve maksimum kalp hızı açısından farklılık yoktu. OUAS ağırlığı arttıkça derin uyku süresi azalmakta, sık tekrarlayan apne, hipopne, arousal ve oksijen desatürasyon dönemleri artmaktadır. Çalışmamızda da; OUAS'ın ciddiyeti arttıkça apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, total oksijen desatürasyonu süresi, ODİ, sPO_2 'nin $< \%90$ kalış süresi yüzdesinin artmakta; minimum SpO_2 ve N3 süresinin azalmakta olduğu görüldü.

Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda 7q 21.3-22.1 kromozomunun uzun kolunda, birbiriyle bağlantılı PON1, PON2 ve PON3 şeklinde üç enzimden oluşmaktadır. İnsanda karaciğerde sentezlenip kana salınan PON1, 43 kDa moleküler ağırlığa sahip, 354 aminoasitten oluşan bir protein olup, serumda genellikle HDL üzerine lokalizedir (103, 104). PON1, HDL kolesterol yapısında yer alan ve okside LDL yapısındaki lipid peroksitleri hidrolize ederek lipoprotein oksidasyonunu önleyici role sahip bir enzimdir. Bu özelliği nedeniyle ateroskleroza karşı koruyucu özelliği olabileceği düşünülmüş ve in vitro çalışmalarda bu etkisi gösterilmiştir (105). Endotel disfonksiyonunda olayın başlangıç noktası oksidatif streştir ve PON1 enzimi anti-oksidan etkisi ile oksidatif stresi

azaltmaktadır. Çalışmalarda serum PON1 aktivitesinin KAH, HL ve DM’de azaldığı gösterilmiştir (162, 163). Ayrıca, PON1 aktivitesinin koroner ve karotid aterosklerotik lezyonlarda lipid peroksidasyonunu azalttığı gözlenmiştir (164). Ateroskleroz gelişiminde lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin anahtar rol oynadığı bilinmektedir (165). OUAS’lı hastalar hastalığın ağırlığına bağlı olarak gece boyu oksidatif strese maruz kalmaktadır. Bu nedenle, OUAS’lı hastalarda gözlenen lipid peroksidasyonu ve oksidatif stresin kardiyovasküler morbidite patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülerek bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Barcelo ve arkadaşlarının 40 ağır OUAS’lı hasta ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada, OUAS ile anormal lipid peroksidasyonu ilişkilendirilmiş ve bu durumun OUAS’ta kardiyovasküler hastalığın yaygınlığını açıklamaya katkıda bulunabileceğini vurgulamışlardır (166). Lavie ve arkadaşları OUAS’lı hastalarda kontrollere kıyasla daha yüksek TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substance) ve peroksit düzeyleri göstermişlerdir (167). Minoguchi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise lipid peroksidasyon belirteci olarak 8-izoprostan düzeyleri incelenmiş ve kontrollere oranla daha yüksek seviyelerde olduğu bulunmuştur (146).

Lavie ve arkadaşları çalışmalarında olgularını kontrol grubu, OUAS grubu ve OUAS+KAH grubu olarak 3 gruba ayırmış, PON1 seviyelerinin kontrol grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$) (168). Okur ve arkadaşları OUAS ve KOAH olgularında PON1 aktivitesini incelemiş ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptamışlardır. Nokturnal hipokseminin yol açtığı antioksidan kapasitenin azalması ve lipid peroksidasyonundaki artışı, PON1 aktivitesinin düşüşü ile ilişkilendirmişlerdir (169). Başka bir çalışmada, Vatansever ve arkadaşları OUAS grubu ile kontrol grubu arasında PON1 aktivitesinin fark göstermediği, sadece OUAS ve kardiyovasküler hastalık birlikteliği olan hastalarda PON1 aktivitesinin değiştiği sonucuna varmışlardır (170).

Çalışmamızda basit horlama (kontrol grubu), hafif OUAS, orta OUAS ve ağır OUAS gruplarında PON1 enzim aktivitesi ölçüldü. Tanı grupları karşılaştırıldığında, OUAS ağırlığı arttıkça PON1 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). PON1 düzeyi ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO₂’nin < %90 kalış süresi arasında negatif yönde doğrusal ilişki saptanması OUAS hastalarında nokturnal hipokseminin; antioksidan kapasitede azalma ve oksidatif strese artışın göstergesi olan PON1 değerinde azalma ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

OUAS tanılı hastalarda, hipoksi/reoksijenizasyon döngüsü uyku süresi boyunca tekrarlamakta ve gelişen oksidatif stres kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesinde rol oynayabilmektedir. Serumdaki indirgenmiş antioksidan kapasite, aşırı oksidatif stresin bir göstergesidir. Oksidatif stres ile antioksidan seviyesi arasındaki dengesizlik OUAS hastalarında hipoksi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki patofizyolojik ilişkide önemli bir rol oynamaktadır. PON1 enzim aktivitesi ölçümü antioksidan kapasite hakkında fikir vermektedir. Çalışmamızda hastalık ağırlığı arttıkça PON1 aktivitesindeki azalmanın gösterilmesi, kardiyovasküler komplikasyon riskini öngörmede PON1 aktivite düzeyinin yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

OUAS'da apnenin yol açtığı hipoksi serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmakta ve süreç ateroskleroza ilerlemektedir. OUAS'lı olgularda IMK artışı çoğu zaman kaçınılmazdır ve zamanla ateroskleroza neden olmaktadır. Beyin kan akımını sağlayan karotid arterler de bu değişikliklerden etkilenmektedir. IMK artışı ile başlayan değişiklikler ilerleyen dönemlerde ateroskleroza ve lümende daralmaya neden olmaktadır (148). OUAS'ın ateroskleroz gelişimi üzerine olan etkisi karotis IMK'nin ölçüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (Tablo 5.1). Baguet ve arkadaşları bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan OUAS olguları üzerinde yaptıkları çalışmalarında uyku sırasındaki düşük oksijen saturasyonu değerlerinin karotis plak oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir (171). Silvestrini ve arkadaşları ağır OUAS hastalarındaki karotid IMK değerlerinin kontrol grubunun IMK değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu saptamışlardır (145). Altın ve arkadaşları ise ağır OUAS olgularının karotid IMK ölçüm değerlerini hafif OUAS ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (146). Suzuki ve arkadaşları eşlik eden kardiyovasküler risk faktörleri dışlandığında dahi AHİ değerinin karotis IMK ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (172). Güney ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hasta ve kontrol gruplarındaki olguların IMK ortalamaları karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak intimal kalınlaşma saptamışlardır ($p<0,05$) (173).

Gorzewska ve arkadaşları komorbiditeleri olmayan izole OUAS tanılı hastaların IMK ölçümlerinde kontrol grubu ile anlamlı farklılık bulamamış, ancak bu durumu çalışmaya aldıkları hastaların AHİ değerlerinin daha düşük olması ile ilişkilendirmişlerdir (174). Drager ve arkadaşları HT, DM ve HL tanıları olan hastaları dışlayarak yaptıkları çalışmalarında IMK ortalamalarını ağır OUAS gruplarında kontrol grubuna ve hafif-orta OUAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuş fakat kontrol grubu ile hafif-orta

OUAS grubunda farklılık gözlememişlerdir (175). Fox ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ağır OUAS grubunda İMK ortalaması kontrol grubu ve hafif-orta OUAS grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (176). Apaydın ve arkadaşları ise OUAS grubunda basit horlama grubuna göre İMK değerlerini yüksek saptamış fakat OUAS ağırlığı ile İMK arasında korelasyon saptamamıştır (177).

Bizim çalışmamızda İMK değerleri kontrol grubunda $0,4 \pm 0,08$ mm, hafif OUAS grubunda $0,5 \pm 0,09$ mm, orta OUAS grubunda $0,7 \pm 0,14$ mm ve ağır OUAS grubunda $0,8 \pm 0,12$ mm olarak saptandı. Tanı grupları karşılaştırıldığında, OUAS ağırlığı arttıkça olguların İMK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı artış mevcuttu ($p < 0,001$). İMK değerleri ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO_2 'nin $< \%90$ kalış süresi arasında pozitif yönde doğrusal ilişki saptandı ($p < 0,001$). Karotis İMK ortalamaları ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumlu idi. Çalışmamızda; ateroskleroz progresyonunu hızlandıran ileri yaş, KAH, DM, HT, HL ve ilaç kullanımını dışlandığından ve yaş ortalaması orta yaş grubunu kapsadığından İMK ölçüm sonuçları doğrudan OUAS ağırlığı ile ilişkilendirildi.

Karotis İMK ölçümü, vasküler yataktaki aterosklerotik değişikliklerin erken dönemde tespitine, kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından risk sınıflaması yapılmasına, verilen tedavi sonuçlarının değerlendirilmesine olanak sağlayan invazif olmayan kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Çalışmamızın sonuçları karotis İMK düzeyinin, OUAS'ın kardiyovasküler komplikasyonlarını tespit etmek için kullanılabilecek invazif olmayan bir inceleme yöntemi olması açısından önemli olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 5.1. IMK ile OUAS ilişkisini gösteren çalışmalar

Çalışmalar	Çalışma popülasyonu	Bulgular
Fox ve ark. (2014)	15 ağır OUAS 25 hafif-orta OUAS 9 kontrol	IMK değeri ağır OUAS grubunda, kontrol grubu ve hafif-orta OUAS grubuna göre artmış
Güney ve ark. (2010)	45 OUAS 45 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Monneret ve ark. (2010)	51 OUAS ve Metabolik sendrom 30 Metabolik sendrom (kontrol)	IMK değerleri OUAS+Metabolik sendrom grubunda kontrol grubuna göre artmış
Drager ve ark. (2010)	27 OUAS ve HT 22 kontrol	IMK değerleri sırasıyla kontrol, OUAS ve OUAS+HT gruplarında artış göstermiş
Yun ve ark. (2010)	82 OUAS 22 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Li ve ark. (2009)	18 ağır OUAS 18 orta OUAS 16 hafif OUAS 18 kontrol	IMK değerleri OUAS ağırlığı artıkça artış göstermiş
Meng ve ark. (2009)	75 OUAS 48 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Drager ve ark. (2009)	30 OUAS ve HT 30 OUAS 30 HT 30 kontrol	IMK değerleri OUAS ve HT gruplarında benzer, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, OUAS+HT olan grupta tüm gruplara göre yüksek saptanmış
Lefebvre ve ark. (2008)	40 OUAS 20 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Tanrıverdi ve ark. (2006)	40 OUAS 24 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Minoguchi ve ark. (2005)	36 OUAS 16 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Drager ve ark. (2005)	15 ağır OUAS 15 hafif-orta OUAS 12 kontrol	Ağır OUAS'ta IMK değeri hafif-orta OUAS ve kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş
Altın ve ark. (2005)	30 ağır OUAS 20 hafif OUAS 20 kontrol	IMK değerleri OUAS ağırlığı artıkça artış göstermiş
Kaynak ve ark. (2003)	36 ağır OUAS 41 hafif-orta OUAS 37 kontrol	IMK değeri OUAS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmış fakat hafif-orta OUAS ve ağır OUAS grupları arasında farklılık gözlenmemiş
Silvestrini ve ark. (2002)	23 OUAS 23 kontrol	IMK değerleri OUAS grubunda kontrol grubuna göre artmış
Bizim çalışmamız	30 ağır OUAS 30 orta OUAS 30 hafif OUAS 30 kontrol	IMK değerleri OUAS ağırlığı artıkça artış gösterdi

Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada plazma IL-18 konsantrasyonu ve karotis intima-media kalınlığının OUAS derecesi ile ilişkisini incelemiş ve olgularını kontrol grubu, hafif-orta ve ağır OUAS olmak üzere 4 gruba ayırmışlardır. Plazma IL-18 değerini ve IMK ortalamasını OUAS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptamışlar fakat orta ve ağır OUAS grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır. Plazma IL-18 ve IMK değerleri arasında %48,6'lık pozitif doğrusal ilişki bulmuşlardır ($p<0,001$). Plazma IL-18 seviyesinin nokturnal intermitan hipoksemi nedeniyle arttığını ve bu inflamatuvar yanıtların ateroskleroz gelişimine yol açabileceğini belirtmişlerdir (178).

Akyüz ve arkadaşları normotansif OUAS olan hastalarda serum fetuin-A seviyeleri ve karotis intima-media kalınlığı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. OUAS grubunda kontrole göre artmış IMK ölçüm değerleri ve azalmış serum fetuin-A seviyeleri saptamışlardır. AHI ile IMK arasında pozitif korelasyon saptanırken, AHI ile serum fetuin-A seviyesi arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Serum fetuin-A'nın OUAS ile ateroskleroz varlığı ve şiddeti açısından negatif inflamasyon belirteci olduğu, IMK ölçümünün ise gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişimi için önemli bir indikatör olduğu sonucuna varmışlardır (179).

Ciccione ve arkadaşları yaptıkları çalışmada OUAS hastalarında ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olan CRP, IL-6, TNF α ve pentraxin (PTX)-3 serum düzeylerini ölçerek bu inflamatuvar belirteçler ile karotis intima media kalınlığı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Ortalama karotis IMK değerlerini orta ve ağır OUAS gruplarında hafif OUAS ve kontrol grubuna göre yüksek saptamışlardır. Benzer şekilde CRP, IL-6, TNF α ve pentraxin (PTX)-3 serum düzeylerini de orta ve ağır OUAS gruplarında hafif OUAS ve kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. IMK ile inflamatuvar belirteçler arasında pozitif doğrusal ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmanın sonucunda tekrarlayan hipoksi-reoksijenizasyon epizodları ve uyku fragmentasyonunun, inflamatuvar belirteçlerin artışı ile karakterize sistemik inflamasyona yol açtığı ve bu inflamasyonun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığı görüşüne varmışlardır (180).

Monneret ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada non-obez OUAS'lı hastalarda bir oksidatif stres belirteci olan üriner 15-F2t-isoprostane seviyeleri ile karotis intima-media kalınlık ölçümleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Olgular kontrol grubu, hafif-orta OUAS ve ağır OUAS olarak 3 gruba ayrılmıştır. Ağır OUAS grubunda kontrol grubuna göre üriner 15-F2t-isoprostane seviyeleri ve IMK ölçümü anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (181).

Çalışmamızda; OUAS ağırlığı arttıkça, aterosklerozun erken bir göstergesi olan karotis intima-media kalınlığında artış ve oksidatif hasarın bir belirteci olan PON1 serum düzeylerinde azalma saptandı ve bu iki parametre arasındaki ilişki incelendi. PON1 düzeyi ile IMK arasında negatif yönde %29,9'luk istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0.05$). PON1 ile karotis IMK arasında korelasyon saptanması; paraoksonaz enzim aktivitesinin OUAS'lı hastalarda vasküler hasarın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. OUAS ağırlığına bağlı olarak, PON1 enzim aktivitesi ile birlikte karotis IMK ölçümünün OUAS'da kardiyovasküler hastalık riskini öngörmede kullanılabileceği çalışma sonuçlarımızla desteklenmiştir.

OUAS'da kardiyovasküler hastalık risk sınıflaması için standart kriterler bulunmaması nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riske sahip olan bu hastaların tanınması konusunda zorluklar yaşanmaktadır. OUAS farkındalığının artması, erken tanı ve uygun tedavi ile kardiyovasküler hastalık gelişme ihtimalini azaltacaktır. Çalışmamız sonucunda PON1 enzim aktivitesinin ve karotis IMK ölçümünün vasküler hastalığı tahmin etmede kullanılabileceği öngörülmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız sonucunda;

1. Orta ve ağır OUAS'lı olgularda vücut ağırlığı, BKİ, boyun çevresi ortalamaları diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

2. OUAS şiddetine göre semptomlar incelendiğinde tanı grupları arasında horlama dışındaki semptomlar ve EUS değerleri açısından fark gözlenmemesi, hastaları sadece anamnezine dayalı değerlendirmenin OUAS şiddetini belirlemede yol gösterici olmadığını, mutlaka PSG yapılması gerektiğini düşündürdü.

3. Tüm gruplar arasında apne indeksi, hipopne indeksi, arousal indeksi, total oksijen desatürasyonu süresi, ODİ, sPO₂'nin < %90 kalış süresi, minimum SpO₂ değerleri açısından anlamlı derecede farklılık saptandı.

4. OUAS tanısı konulan hastalarda kardiyovasküler riski belirlemede, serum paraoksonaz düzeylerinin biyokimyasal tamamlayıcı bir parametre olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amacıyla PON1 düzeyleri ölçüldü. Tanı grupları arasında, OUAS ağırlığı arttıkça PON1 serum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme olduğu gözlemlendi.

5. PON1 düzeyi ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO₂'nin < %90 kalış süresi arasında negatif yönde ilişki saptandı. Bu sonuçlar OUAS hastalarında nokturnal hipokseminin; antioksidan kapasitede azalma ve oksidatif strese artışın göstergesi olan PON1 ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

6. Olgularımızın, kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisi olduğu düşünülen karotis intima-media kalınlıkları ultrasonografik olarak ölçüldü. Tanı grupları karşılaştırıldığında, OUAS ağırlığı arttıkça IMK değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde artış saptandı. IMK düzeyi ile total oksijen desatürasyon süresi, ODİ ve SpO₂'nin < %90 kalış süresi arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Elde edilen bu sonuçlar, IMK düzeyinin OUAS'ın kardiyovasküler komplikasyonlarını tespit etmek için kullanılabilecek invazif olmayan bir inceleme yöntemi olarak kullanılabileceğini düşündürdü.

7. OUAS ağırlığı arttıkça, aterosklerozun erken bir göstergesi olan IMK artışı ve oksidatif hasarın bir belirteci olan PON1 serum düzeylerinde azalma saptandı. PON1 düzeyi ile IMK arasında ise negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamız sonucunda; PON1 ile karotis IMK arasında korelasyon saptanması; paraoksonaz enzim aktivitesinin OUAS'lı hastalarda vasküler hasarın bir göstergesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. OUAS ağırlığına bağlı olarak, PON1 enzim aktivitesi ile birlikte karotis IMK ölçümünün OUAS'da kardiyovasküler hastalık riskini öngörmeye kullanılabileceği çalışma sonuçlarımızla desteklenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. De Backer W. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Panminerva Med.* 2013 Jun;55(2):191-5.
2. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical specifications. Westchester, 2007.
3. McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU COST action B26. Sleep apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29:156-78.
4. Eltzschig HK, Carmeliet P: Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011, 364:656-665.
5. Clini E, Ambrosino N. Nitric oxide and pulmonary circulation. *Med Sci Monit* 2002;8:RA178-82.
6. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW: The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2010, 79:363-369.
7. Humbert R, Adler DA, Distecche CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993;3(1):73-6.
8. Tuncel P, Örmən M, Şişman AR. Paraoksonazın biyolojik varyasyonu ve HDL-Kolesterol ile ilişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009;7(1):17-22.
9. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke.* 2002; 33: 1782-1785.
10. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 625-30.
11. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi.* 1998, 46(2): 187-92.
12. İtil O, Uyku Bozuklukları Sınıflaması, Türk Toraks Derneği Okulu 11.Yıllık Kongre Kursları, Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara, 2008; 423-427.
13. MacNish, R: The Philosophy of Sleep. New York, D Appleton, 1834.
14. Peker Y. Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity. *Pulmonary Medicine* 2000 Göteborg University:Göteborg.13-45.
15. Berger, H.: Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen. *J psychol Neurol* 1930;40:160-179

16. Guilleminault, C., Dement, W. 235 cases of excessive daytime sleepiness: Diagnosis and tentative classification. *J Neurol. Sci.* 1977;31: 13-27
17. Sleep Disorders Classification Committee. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders, 1st ed. Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. *Sleep* 1979; 2:1-137.
18. Kryger, M., Roth, T., Dement, W.C.: Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, WB Saunder, 1989.
19. Carskadon, M.A.Dement, W.C 'Normal human sleep : an overview' ; Kryger MH, Roth T, Dement WC Principles and practice of sleep Medicine 4th ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2005 s.13-23.
20. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (3): 372-80.
21. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 13-23.
22. Douglas JN. Clinician's guide to sleep medicine 2002; 5-12.
23. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1st ed.: Westchester, Ilionis: American Academy of Sleep Medicine. 2007:1-51
24. Association of Sleep Disorders Centers: Diagnostic Classification of Sleep and Arousal Disorders, prepared by the Sleep Disorders Classification Committee, Roffwarg HP, Chairman. *Sleep* 1979; 2:1-137.
25. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, Minn, American Sleep Disorders Association, 1990.
26. American Academy of Sleep Medicine: International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual, 2nd ed. Westchester, III, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
27. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-84
28. Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Mon* 2010;50:31-50.
29. Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardio-vascular disease. *Circulation* 1989; 79: 733-743.
30. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 1999; 22: 667-89
31. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0, 2012.

32. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminology and technical spesifications. Sleep 2007.
33. Gleeson, K., C.W. Zvillich, and D.P. White, The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. Am Rev Respir Dis, 1990; 142: 295-300.
34. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
35. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 136-43.
36. Ardiç S, Demir AU, Ucar ZZ, Fırat H, İtil O, Karadeniz D, Aksu M et al. Prevalence and associated factors of sleep-disordered breathing in the Turkish adult population. Sleep and Biological Rhythms 2012.
37. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. European Respiratory Monograph 1998;10:9-27.
38. Çiftçi B. Obstrüktif Uyku apne sendromu üst solunum yolu fizyopatolojisi Türkiye Klinikleri 2008;1:46-49.
39. Prof. Dr. İrfan Papila, Dr. Engin Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Acioğlu Klinik Gelişim 18 (1) (42-50) 2005.
40. Bahammam A, Kryger M. Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together. Clin Chest Med. 1998;19:87-97.
41. Fırat H. Uyku Apne Sendromu (Tanım, Fizyopatoloji, Klinik, Tanı Yöntemleri Sonuçları). Toraks Kursu, Ankara, 2003;181-191.
42. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. Am J Respir Crit Care Med 2003;168: 645-658.
43. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.
44. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. Am Rev Respir Dis 1991; 143:A380
45. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. Clin Chest Med 1998; 19: 203-12.
46. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? Sleep 1993; 16: 1-2.
47. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA 2004; 291; 2013-6.
48. See CQ, Mensah E, Olopade OC. Obesity, ethnicity, and sleep-disordered Breathing medical and health policy implications. Clin ChestMed 2006; 27: 521-533.

49. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403-9.
50. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994;71:557-73.
51. Alfazer S, Cuhadaroglu C, Tulek B, Aydemir N, Erelel M, Erkan F. Uyku apne hipopne sendromu genetik ilişkisi: HLA doku grubu analizi. *Solunum* 2003;5(2):54-58.
52. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
53. Krol RC, Knuth SL, Bartlett D Jr. Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;129(2):247-50.
54. Çuhadaroglu Ç. Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu (UAS). *Türk Toraks Dernegi Okulu Mesleki Gelisim Kursu Notları* 2007:114-120.
55. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular) *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2008, 1(1-45).
56. Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000:869-78.
57. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Uykuda solunum bozukluklarında yeni tanımlamalar. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. 2002, 50: 527-35.
58. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007 Jul;132(1):325-37.
59. Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med*. 2004;95(3):213-31.
60. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
61. Dement WC, Mitler MM. It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *JAMA* 1993;269:1548-50.
62. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.
63. Izci B, Ardiç S, Firat H, Sahin A, Altınörs M, Karacan I. Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath* 2008; 12(2): 161-8.
64. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 1999; 109: 1901
65. Mallampatti SR, Gatt SP, Gugino LD, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anesth Soc J* 1985; 32: 429-34.

66. Lévy P, Viot-Blanc V, Pépin J. Sleep disorders and their classification-An Overview. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK (Eds). *Sleep Apnea Current Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Switzerland: S Karger AG; 2006; 35: 1-12
67. Barkoukis TJ, Matheson JK, Ferber R, Doghramji K, Blumer J L. *Introduction to Sleep Medicine Diagnostics in Adults Therapy in Sleep Medicine*. 1 st ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.
68. Strollo PJ, Atwood CW, Sanders MH. Medical therapy for obstructive sleep apneahpopnea syndrome. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia WB. Saunders Company 2005;1053–1065.
69. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redmann JR, Naughton MT. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2000; 16: 909–913.
70. Lawrence J, Epstein M.D, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2009;5: 263–76.
71. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50: 119–124.
72. Jayaraman G, Sharafkhaneh H, Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. pharmacotherapy of obstructive sleep apnea. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 375–386.
73. Ono T, Lowe AA, Ferguson KA, Pae EK et al. The effect of the tongue retaining device on awake genioglossus muscle activity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;110: 28–35.
74. Clark GT, Sohn JW, Hong CN. Treating obstructive sleep apnea and snoring: assessment of an anterior mandibular positioning device. *J Am Dent Assoc* 2000;131:765–71.
75. Woodson BT, Karakoc O. The Expansion Sphincter Pharyngoplasty for Obstructive Sleep Apnea. In: *Sleep Medicine*, Yaremchuk, KL, Wardrop, PA, Plural Publishing Inc, 2011.
76. Randerath W, Sanner B. Auto-CPAP or constant CPAP? The patient knows what's best. *Sleep Med* 2004; 5: 221-222.
77. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003; 7: 81-99.
78. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
79. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, Sergi M. Prescription of CPAP and BIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med*.1998; 92: 820-7.
80. Meurice JC, Cornette A, Philip-Joet F, Pepin JL, Escourrou P, Ingrand P, Veale D. Evaluation of auto CPAP devices in home treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep Med*. 2007; 8: 695-703.9.

81. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1057-72.
82. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008; 4: 157-71.
83. Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Soricther S, Windisch W. Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial. *Chest* 2006; 130: 815-821.
84. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010; 55: 1216-28.
85. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
86. Aldrich MS. *Sleep Medicine*. New York ; Oxford university pres, 1999:202-36.
87. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks.* 2000, 48: 273-289.
88. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76.
89. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
90. Virolainen J, Ventila M, Turto H, et al. Influence of negative intrathoracic pressure on right atrial and systemic venous dynamics. *Eur Heart J* 1995; 16: 1293-99
91. Shepard JW. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 1250-9.
92. Eriş GB, Acıcan T. Obstrüktif uyku apne sendromunun sonuçları-I (Kardiyovasküler Sonuçları). *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics.* 2008;1:74-81.
93. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. *Fishman Pulmonary Diseases and Disorders.* New York; 1998. p.1617-37.
94. Moee T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
95. Andreas S, Schulz r, Werner G, et. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Cor Art Dis* 1996; 7: 541-5.
96. Schafer H, Koehler U, Ploch T, et al. Sleep related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Chest* 1997; 111: 387-93.
97. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373:82–9310.
98. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu sonuçları. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48: 273-89.

99. Roux F, Ambrosio CD, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J. Med* 2000; 108: 396-402.
100. Schulz R., Mahmoudi S., Hattar K., Sibelius U., Olschewski H., Mayer K., et al. Enhanced Release of Superoxide From Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;62:566-570.
101. Christou K., Moulas N., Pastaka C., Gourgoulisanis K. et al. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 2003;4:225-228.
102. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80.
103. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999;119-120:379-88.
104. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet* 1993;3(1):73-6.
105. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-1590.
106. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arch Hig Rada Toksikol* 2007;58(3):347-53.
107. Rodrigo L, Mackness B, Durrington PN, Hernandez A, Mackness MI. Hydrolysis of platelet-activating factor by human serum paraoxonase. *Biochem J* 2001;354(1):1-7.
108. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, Draganov D, La Du BN, et al. Apolipoprotein A-I promotes the formation of phosphatidylcholine core aldehydes that are hydrolyzed by paraoxonase (PON-1) during high density lipoprotein oxidation with a peroxynitrite donor. *J Biol Chem* 2001;276 (27):24473-81.
109. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein Nhomocysteinylolation. *J Biol Chem* 2000;275(6):3957-62.
110. Steinberg D. Beyond cholesterol: Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *New England J Med* 1989; 320: 915-924.
111. Mueller RF, Hornung S, Furlong CE, Anderson J, Giblett ER, Motulsky AG. Plasma paraoxonase polymorphism: a new enzyme assay, population, family, biochemical and linkage studies. *Am J Hum Genet* 1983;35:393-408.
112. Cole TB, Jampsa RL, Walter BJ, Arndt TL, Richter RJ, Shih DM, et al. Expression of human paraoxonase (PON1) during development. *Pharmacogenetics* 2003;13:1-8.
113. Augustinsson KB, Barr M. Age variation in plasma arylesterase activity in children. *Clin Chim Acta* 1963;8:568-573.

114. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985;82:675-677.
115. Wilkins GM, Leae DS. The effect of free radical scavenger on the oxidation of lowdensity lipoproteins by macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1215: 250-258.
116. James AI, Carl E, Jeffry PE: Vertebrobasilar insufficiency. *Arch Neurol.* 1985; 42: 803 -808.
117. Moran CJ, Kido DK, Cross III DT. Cerebral vascular angiography: indications, technique, and normal anatomy of the head. *Abram 's angiography.* 4th ed. Vol. 1. USA. 1997; 241-303.
118. Kaplan A. Sobotta insan anatomisi atlası. 1.cilt. Turkce 3. Baskı(Urban /SchWarzenberg) Beta Basım Yayım Dağıtım AŞ. İstanbul. 1990; 147.
119. Gray-Weale AC, Graham JC et al. Carotid artery atheroma. Comparison of preoperative B Mode ultrasound apperance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg.* 1988; 29: 676-681.
120. Rubin GD, Shiau MC, Schmidt AJ, et al. CTA: historical perspective and new state-of-the-art using multi detector-row helical computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23: 83-90.
121. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı : Tas Matbaası İstanbul. 1984; 106-144.
122. Sadler T. W. Langman's Medical Embriyology. Sixth Edition, London, Williams-Wilkins, 1990; 206-216.
123. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation.* 1986; 74: 1399-1406.
124. Wong M, Edelstein J, Wollman J, et al. Ultrasonic-pathological Thromb. 1993; 13: 482-486.
125. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based US study. *Atherosclerosis.* 1990; 81: 33-40.
126. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis: introduction. *J Intern Med.* 1994; 236: 551-553.
127. Homma S, Hirose N, Ishida H et al. Carotid Plaque and IMT Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians Stroke. *Journal of the American Heart Association.* 2001; 32:830-834.
128. World Healh Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva: WHO,1999.
129. Falk E, Fuster V. Aterogenez ve belirleyicileri. *Hurst's the Heart* . 2002. 1065-93.
130. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
131. Williams AJ, Houston D, Finberg S, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-22.

132. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III27-32.
133. Mukherjee D. Carotid artery intima-media thick-ness: indicator of atherosclerotic burden and re-sponse to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-9.
134. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event predic-tion. *Am J Cardiol* 2002;90:18L-21L.
135. Jo-Dee LL, David S, Wilcox I. State of the Art Paper Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1429 -37.
136. Demir AU, Şahin A. Obstruktif uyku apnesi (OUAS) tanısı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 574-82.
137. Gencbay M. OUAS ve koroner arter hastalığı. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004; 4: 615-20.
138. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H. Elevated Levels of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Patients With OSAS are Decreased by Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Circulation.* 2003; 107: 1129-34.
139. Woollard KJ, Phillips DC, Griffiths HR. Direct modulatory effect of C-reactive protein on primary human monocyte adhesion to human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2002;130:256-62.
140. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, Bidlingmaier C, Riepl R, Tschöp K, Hautmann H, Endres S, Toepfer M. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin- 1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246-52.
141. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-4.
142. 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* 2002; 121:1541-7.
143. Nachtmann A, Stang A, Wang YM, Wondzinski E, Thilman AF. Association of obstructive sleep apnea and stenotic artery disease in ischemic stroke patients. *Atherosclerosis.* 2003; 169: 301-7.
144. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M. Carotid Artery Wall Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Stroke.* 2002; 33: 1782-1785.
145. Altın R, Özdemir H, Mahmutyazıcıoğlu K, Kart L, Uzun L, Ozer T, Savranlar A, Aydın M. Evaluation of Carotid Artery Wall Thickness with High-Resolution Sonography in OSAS. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 80-6.
146. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M. Increased Carotid Intima-Media Thickness and Serum Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 625-30.

147. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens*. 1996; 14: 577-84.
148. Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz A. Effect of 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors (statins) on tissue paraoxonase 1 and plasma platelet activating factor acetylhydrolase activities. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;43(1):121-7.
149. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 19.
150. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
151. Nieto F, Young T, Lind B, Shahar E, Samet J, Redline S et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
152. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006. *Prev Med* 2010;51(1):18-23.
153. Thompson SR, Ackerman U, Horner RL. Sleep as a teaching tool for integrating respiratory physiology and motor control. *Adv in Physiology Edu*. 2001; 25: 29-44
154. Aïman K, Ehab K, Guha K. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex. *Sleep Medicine*. 2007; 11: 47-58
155. Loreto G, Sulit, Amy Storfer-Isser et al. Associations of Obesity, Sleep-disordered Breathing, and Wheezing in Children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 171: 659-64.
156. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9
157. Uyar M, Elbek O, Aydın N, et al. Clinical Profiles of Apnea Syndrome *Türk Toraks Derneği*. 2008; 9: 113-6.
158. Fleetham JA. Upper airway imaging in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992;13: 339-16.
159. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, et al. Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:1192-5.
160. Doğan O.T ve ark. Sivas il merkezi sağlık çalışanlarında obstruktif uyku apne-hipopne sendromu semptom prevalansı. *Tüberkuloz ve Toraks Dergisi*. 2008; 56(4): 405-413.
161. Duran J, Esnaola S, Rubio R, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
162. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.

163. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D, et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 1991; 86:193-9.
164. Aviram M, Hardak E, Vaya J, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000;101:2510-7.
165. Ross R. atherosclerosis an inflammatory disease. *New Engl J Med* 1999; 340:115-26.
166. BarceloÂ, C. Miralles, F. BarbeÂ, M. Vila, S. Pons, A.G.N. Agosto. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-647.
167. Lavie L, Vishevsky A, Lavie P, Oxidative stres and systemic inflammation in patients with sleep apnea: Role of obesity. *Ruth and Bruce Rappaport Faculty of Med Sleep and Biol Rhyt.* 2007;5:100-110.
168. Lavie L; Vishnevsky A; Lavie P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *SLEEP* 2004;27(1):123-8.
169. Okur HK, Pelin Z, Yuksel M, Yosunkaya S. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep and Breathing* 17:1, 365-371.
170. Vatansever E, Surmen-Gur E, Ursavas A, Karadag M. Obstructive sleep apnea causes oxidative damage to plasma lipids and proteins and decreases adiponectin levels. *Sleep Breath.* 2011 Sep;15(3):275-82.
171. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Launois S, Mallion JM, Pepin JL. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005; 128: 307-12.
172. Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H. Obstructive sleep apnea and carotid artery intima media thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-33.
173. Güney E, Arslan M, Şalk İ. Obstruktif uyku apne sendromunun karotid arterler üzerine etkisi. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2010; 32: 288-294.
174. Gorzewska A. Specjalski K. Drozdowski J. Intima-Media Thickness in Patients With Obstructive Sleep Apnea Without Comorbidities. *Lung* (2013) 191:397–404.
175. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC et al (2005) Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:613–618.
176. Fox N. Ayas N. Park JE. Carotid Intima Media Thickness in Patients with Obstructive Sleep Apnea: Comparison with a Community-Based Cohort. *Lung* (2014) 192:297–303.
177. Apaydın M, Ayik SO, Akhan G. Carotid intima-media thickness increase in patients with habitual simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2013 Jun;41(5):290-6.
178. Li C, Zhang XL, Liu H. Association among plasma interleukin-18 levels, carotid intimamedia thickness and severity of obstructive sleep apnea. *Chin Med J* 2009;122(1):24-29.

179. Akyüz A, Oran M, Alpsoy S. Association Between Serum Fetuin-A levels, Carotid Artery Stiffness, and Intima-Media Thickness in Patients With Normotensive Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Angiology* 00(0) 1-7.
180. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A. Correlation between Inflammatory Markers of Atherosclerosis and Carotid Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea Molecules 2014, 19, 1651-1662.
181. Monneret D, Pepin JL, Godin-Ribuot D. Association of urinary 15-F2t-isoprostane level with oxygen desaturation and carotid intima-media thickness in nonobese sleep apnea patients. *Free Radic Biol Med.* 2010 Feb 15;48(4).