



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe ÇINAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sedat KULECİ**

ADANA-2020



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe ÇINAR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sedat KULECİ**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2020-12657 nolu Projesi
ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, yardım ve özellikle hoşgörüsünü esirgemeyen Prof. Dr. İsmail Hanta'ya ve özellikle tez hazırlama sürecinde her aşamada önemli desteği sebebi ile Doç. Dr. Sedat Kuleci'ye,

Ayrıca Doç. Dr. Ezgi Özyılmaz, Yard. Doç. Dr. Yasemin Saygıdeğer, Uzm. Dr. Oya Baydar'a,

Tüm ÇÜMERLAB personeline,

Tüm göğüs hastalıkları kliniği çalışanlarına,

Asistanlık süreci boyunca iyi niyet ve yardımlarını esirgemeyen, zor günlerimde desteklerini yanımda hissettiğim arkadaşlarım Dr. Ali Durmaz, Dr. Buğra Güzelbaba, Dr. Orhan Othman Hasan, Dr. Ersoy Altunok ve Dr. Alperen Özdemir'e,

Bu süreçte eksik kaldığım her anda beni tamamlamak adına üstün çaba sarfeden eşim Cihan Çınar'a ve kendileri minik ama yüreklerinin kocaman olduğuna inandığım oğullarım Hamza ve Hazar Çınar'a,

Tüm ÇÜMERLAB personeline ve katkılarından dolayı Dr. Burcu Saygıdeğer Demir Biyolog Aycan Sezan'a,

Tüm eğitim hayatım boyunca desteklerini kalbimde ve yanımda hissettiğim aileme,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerim ile...

Dr. Ayşe ÇINAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	VI
ŞEKİLLER LİSTESİ	VII
KISALTMALAR LİSTESİ	VIII
ÖZET	XI
ABSTRACT.....	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve Sınıflama	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Tarihçesi	6
2.1.4. Fizyopatoloji.....	7
2.1.4.1. Anatomik Faktörler.....	7
2.1.4.1.1. ÜSY Konfigürasyonu.....	7
2.1.4.1.2. İskelet Yapılar	8
2.1.4.1.3. Yumuşak Dokular	8
2.1.4.1.4. Nazal Obstrüksiyon	8
2.1.4.1.5. ÜSY Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı	9
2.1.4.1.6. Hava Yolu Uzunluğu.....	9
2.1.4.1.7. Yerçekimi/Vücut Pozisyonu	9
2.1.4.1.8. Dinamik ÜSY Kollapsı	9
2.1.4.2. Mekanik Faktörler.....	10
2.1.4.2.1. Faringeal Kollapsibilite	10
2.1.4.2.2. Yüzey Gerilimi.....	10
2.1.4.2.3. ÜSY İnflamasyonu.....	10
2.1.4.3. Nöromusküler Fonksiyon	11
2.1.4.3.1. Motor Fonksiyon.....	11
2.1.4.3.2. Negatif Basıncı Refleksi.....	12

2.1.4.3.3. Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu.....	12
2.1.4.3.4. ÜSY Nöropatisi.....	12
2.1.4.3.5. Kas Denervasyonu	13
2.1.4.3.6. ÜSY Kas Fonksiyonu.....	13
2.1.4.3.7. Solunum Kontrol İnstabilitesi	13
2.1.4.3.8. Apneik Eşik.....	14
2.1.4.3.9. Loop Gain.....	14
2.1.4.3.10. Arousal	15
2.1.4.4. Genetik Faktörler	15
2.1.5. Risk Faktörleri	16
2.1.6. Klinik Bulgular	17
2.1.6.1. Horlama	18
2.1.6.2. Tanıklı apne	18
2.1.6.3. Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH).....	19
2.1.6.4. Kardiyopulmoner semptomlar	19
2.1.6.5. Nöropsikiyatrik semptomlar	20
2.1.6.6. İnsomni	20
2.1.6.7. Uykuda Gözlenen Anormal Hareket ve Davranışlar	20
2.1.6.8. İlaç Kullanma.....	21
2.1.7. Üst Solunum Yolu Muayenesi.....	21
2.1.7.1. Burun	22
2.1.7.2. Oral Kavite-Farenks.....	22
2.1.7.3. Radyolojik Değerlendirme.....	26
2.1.7.4. Sefalometrik Radyografi Yöntemleri ve Kullanım Amaçları.....	27
2.1.8. Polisomnografi Endikasyonları	28
2.1.8.1. Multiple Sleep Latency Test (MSLT) Endikasyonları	29
2.1.8.2. Maintenance Wakefulness Test (MWT) Endikasyonları.....	30
2.1.9. Hastanın Hazırlanması, Kayıt Protokolleri ve Kalibrasyon	30
2.1.9.1. Elektrotların Yerleştirilmesi	30
2.1.9.2. PSG'de Solunumsal Parametreler ve Diğer Ölçümler için Elektrotların Yerleşimi.....	33
2.1.9.3. Kalibrasyon.....	33

2.1.9.4. Biyokalibrasyon	33
2.1.10. Uyku Evrelerinin Skorlanması	34
2.1.10.1. Uyanıklık	35
2.1.10.2. NONREM Evre 1 (N1)	36
2.1.10.3. NONREM Evre 2 (N2)	37
2.1.10.4. NONREM Evre 3 (N3)	38
2.1.10.5. REM (R)	39
2.1.10.6. Büyük Vücut Hareketi	41
2.1.10.7. Arousal	41
2.1.11. Solunumsal Olayların Skorlanması	41
2.1.12. Polisomnografi Dışı Tanı Yöntemleri ve Anketler	46
2.1.12.1. Epworth Uykululuk Ölçeği	46
2.1.12.2. Stanford Uykululuk Ölçeği	47
2.1.12.3. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği	47
2.1.12.4. Berlin Anketi	48
2.1.12.5. STOP ve STOP-BANG Anketleri	49
2.1.13. OUAS'ın Sonuçları	50
2.1.13.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar	50
2.1.13.2. Serebrovasküler Hastalık	52
2.1.13.3. Pulmoner Komplikasyonlar	52
2.1.13.4. Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar	52
2.1.13.5. Nöro-psikiyatrik Komplikasyonlar	53
2.1.13.6. Nefrolojik Komplikasyonlar	54
2.1.13.7. Gastrointestinal Komplikasyonlar	54
2.1.13.8. Hematolojik Komplikasyonlar	54
2.1.13.9. Ani Ölüm	54
2.1.13.10. Sosyoekonomik Sonuçlar	55
2.1.13.11. Diğer Komplikasyonlar	55
2.1.14. OUAS'ın Farklı Tiplerinde Tanı Kriterleri Ve Tedavi Algoritması	55
2.1.14.1. OUAS Klasik Tip	56
2.1.14.2. Pozisyon İlişkili OUAS	56
2.1.14.3. REM İlişkili OUAS	57

2.1.14.4. Pozisyon ve REM İlişkili OUAS	57
2.1.14.5. Üst Solunum Yolu Direnci Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS).....	57
2.1.14.6. Kompleks Uyku Apne Sendromu	58
2.1.14.7. Gizli OUAS.....	58
2.1.14.8. Overlap Sendromu	58
2.1.14.9. OUAS Genel Tedavi Prensipleri.....	59
2.1.14.10. OUAS Tedavi Algoritması	60
2.1.14.11. Tedavide Genel Önlemler	62
2.1.15. PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi	65
2.1.16. Ağız İçi Araç (AİA) Tedavisi	68
2.1.17. Cerrahi Tedavi	71
2.2. OUAS'ta İnflamatuar Belirteçler	74
2.2.1. TNF alfa.....	75
2.2.2. IL-6	77
2.2.3. Dolaşımdaki serbest DNA miktarı	78
3. GEREÇ ve YÖNTEM	80
3.1. Hasta Popülasyonu.....	80
3.2. İncelemeler.....	80
3.3. İstatistiksel Analiz.....	82
4. BULGULAR.....	84
5. TARTIŞMA	98
6. SONUÇLAR.....	115
7. KAYNAKÇA.....	118
8. EKLER.....	141
8.1. Ek 1. Hasta Anket Formu	141
8.2. Ek 2. Etik Kurul Onayı	144
8.3. Ek 3. Etik Kurul Onayı	145
9. ÖZGEÇMİŞ	146

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri	16
Tablo 2. OUAS semptom ve sonuçları	18
Tablo 3. Epworth uykululuk ölçeği (0: hiç, 1: seyrek, 2: ara sıra, 3: sık sık)	47
Tablo 4. OUAS'ın sonuçları.....	50
Tablo 5. OUAS tanı kriterleri	56
Tablo 6. Pozisyon ilişkili OUAS tanı kriterleri.....	57
Tablo 7. REM ilişkili OUAS tanı kriterleri	57
Tablo 8. UARS tanı kriterleri	57
Tablo 9. PAP cihazlarının kabul/red nedenleri.....	65
Tablo 11. VKİ sınıflaması	81
Tablo 12. Mallampati testinin sınıflandırılması	81
Tablo 13. OUAS hasta ve kontrol gruplarının dağılımı	84
Tablo 14. Hasta ve kontrol grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	85
Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri	87
Tablo 16. Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri.....	89
Tablo 17. Hasta grubun klinik ve laboratuvar özellikleri	91
Tablo 18. Hasta ve kontrol grubun TNF-alfa, IL-6, ccfDNA değerlerinin karşılaştırılması.....	92
Tablo 19. İnflamatuvar belirteçlerin hafif-orta OUAS ve ağır OUAS'lı hastalarda karşılaştırılması.....	93
Tablo 20. VKİ'ye göre inflamatuvar belirteçlerle OUAS şiddeti arasındaki ilişki	93
Tablo 21. Tanıklı apnesi olanlar ve olmayanlar, inflamatuvar belirteçler ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki	94
Tablo 22. Epworth skalası, OUAS şiddeti ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki	94
Tablo 23. Mallampati sınıflaması, OUAS şiddeti ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki	94
Tablo 24. Sigara durumu ve OUAS şiddeti ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki.....	95
Tablo 25. Hasta gruplarında inflamatuvar belirteçler ile monosit sayısı, hematokrit ve FEV1 yüzdesi arasındaki ilişki	95
Tablo 26. TNF alfa ile Epworth, AHİ, VKİ arasındaki ilişki.....	95
Tablo 27. IL-6 ile Epworth, AHİ ve VKİ arasındaki ilişki	96
Tablo 28. ccfDNA ile AHİ ve VKİ arasındaki ilişki	96
Tablo 29. NIMV kullanımı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki	96

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Friedman dil pozisyonu.....	23
Şekil 2. Mallampati sınıflaması.....	24
Şekil 3. Tonsil hipertrofi sınıflaması	25
Şekil 4. 10-20 sistemine göre elektrotların yerleri.....	32
Şekil 5. Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG'si.....	36
Şekil 6. Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdlü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si	37
Şekil 7. Uyku içcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği.....	38
Şekil 8. Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği	38
Şekil 9. Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdlü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği	40
Şekil 10. Obstrüktif apne.....	42
Şekil 11. Santral apne	43
Şekil 12. Cheyne Stokes solunumu	46
Şekil 13. Obstrüktif hipopne	46
Şekil 14. CPAP cihazının pozitif basınç vererek üst solunum yolu tıkanıklığını açması	66
Şekil 15. Ağız içi araç uygulanması	69
Şekil 16. TNF alfa sinyalizasyon yolağı.....	76
Şekil 17. IL-6, VKİ arasındaki ilişki.....	96
Şekil 18. IL-6 ile Epworth skalası arasındaki ilişki.....	97

KISALTMALAR LİSTESİ

A.B.D.	: Ana Bilim Dalı
AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
AİA	: Ağız İçi Araç
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
APAP	: Otomatik CPAP
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ASV	: Adaptive Support Ventilation
ATS	: American Thoracic Society
AVAPS	: Automatic Volume Assured Pressure Support
BPAP	: Bi-Level Positive Airway Pressure
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
CAP	: Siklik Alterne Patern
ccfDNA	: Circulating Cell-Free DNA (Dolaşımdaki Serbest DNA)
cm	: Santimetre
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı)
CRP	: C reaktif protein
Ç.Ü.T.F.	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
dk	: Dakika
dl	: Desilitre
DM	: Diabetes Mellitus
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EEG	: Elektroensafalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMG	: Elektromyelografi
EOG	: Elektrookulografi
EPAP	: Ekspiratuvar Pozitif Hava Yolu Basıncı

FDP	: Friedman Dil Pozisyonu
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
gr	: Gram
HT	: Hipertansiyon
IL	: İnterlökkin
IPAP	: İnspiratuvar Pozitif Havayolu Basıncı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
kg	: Kilogram
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LAUP	: Lazer Asiste Uvulopalatoplasti
lt, L	: Litre
m2	: Metrekare
MADs	: Mandibulayı Öne Alan Cihazlar
MDA	: Malonaldehid
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
MLS	: Multilevel Cerrahi Tedavi
mm	: Milimetre
mm³	: Milimetreküp
MMA	: Maksillomandibular İlerletme
MS	: Metabolik Sendrom
MSLT	: Multiple Sleep Latency Test
MWT	: Maintenance Wakefulness Test
ng	: Nanogram
NREM	: Non Rapid Eye Movement (Yavaş Göz Hareketi)
Ort±SD	: Ortalama±standart sapma
OUAS	: Obstruktif Uyku Apne Sendromu
PaCO2	: Arteriyel Karbondioksit Basıncı
PAP	: Positive Airway Pressure (Pozitif Hava Yolu Basıncı)
PAS	: Posterior Airway Space (Arka Hava Yolu Boşluğu)
pg	: Pikogram
PSG	: Polisomnografi

PSQI	: Pitsburg Sleep Quality İndex
RDİ	: Solunumsal Sıkıntı İndeksi
REM	: Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal
RIP	: Respiratuar İndüktans Pletismografi
SaO2	: Oksijen Satürasyonu
SEM	: Slow Eye Movement (Yavaş Göz Hareketi)
SNA	: Sella- Nasion-Premaksilla
SNB	: Sella-Nasion-Mentum
SST	: Serum Separatör Tüp
ST	: Spontaneous-Timed
TG	: Trigliserit
TGF	: Transforming Growth Factor
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TRDs	: Dili Öne Alan Cihazlar
U	: Ünite
UARS	: Üst Solunum Yolu Rezistansı Sendromu
UPPP	: Uvulopalatofaringoplasti
USB	: Uykuda Solunumsal Bozukluk
ÜSY	: Üst Solunum Yolu
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Obstrüktif Uyku Apnesinde İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi

Amaç: Son yıllarda birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi obstrüktif uyku apne sendromunda da inflamasyonun önemli rolü olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Bu çalışmada tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), interlökin 6 (IL-6) ve serum serbest DNA (ccfDNA) konsantrasyonlarının hastalık şiddeti ve tedavi ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya 2017-2019 yılları arasında polisomnografisi yapılan ve apne hipopne indeksi (AHİ) 5'in üzerinde olan 52 katılımcı hasta, AHİ 5'in altında olan 10 katılımcı kontrol grubu olarak alınmıştır. Tüm katılımcıların ayrıntılı demografik ve klinik özellikleri ile PSG kayıt sonuçları kaydedildi. TNF alfa ve IL-6 düzeyleri ELISA bioassay yöntemi kullanılarak, ccfDNA ise DNA izolasyon kitleri kullanılarak ölçümleri kaydedildi. Hastalık şiddeti ve bazı klinik parametrelerle ile ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grupları arasında, baktığımız inflamatuvar belirteçler açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, ccfDNA ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,71$). Bu belirteçlerin hastalık şiddeti ile ilişkisi değerlendirildiğinde de hafif-orta ve ağır gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. IL-6 ve ccfDNA ortalamaları ağır grupta fazlaydı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,47$; $p=0,58$). Bakılan klinik özelliklerden Epworth skalası ve VKİ ile IL-6 arasında aynı yönlü zayıf derecede korelasyon saptandı. Yine bu belirteçler açısından NIMV kullanan ve kullanmayan hastalarda anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmada, değerlendirilen inflamatuvar belirteçler (TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA) ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak, bu belirteçlerin bazılarının, bir kaç klinik özelliklerle zayıf korelasyon gösterdiği saptandı. İnflamatuvar belirteçlerin obstrüktif uyku apnesi sendromunda rolünü ortaya koymada daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Obstrüktif uyku apne, İnflamasyon, TNF alfa, IL-6, ccfDNA

ABSTRACT

Evaluation of Inflammatory Markers in Obstructive Sleep Apnea

Objectives: In recent years, studies have been published showing that inflammation plays an important role in obstructive sleep apnea syndrome, as in many systemic diseases. In this study, we aimed to investigate the relationship between tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 6 (IL-6) and serum free DNA (ccfDNA) concentrations with disease severity and treatment.

Material and Method: In this study, 52 participant patients who underwent polysomnography between 2017-2019 and had an apnea hypopnea index (AHI) above 5, and 10 participants with an AHI below 5 were included as the control group. Detailed demographic and clinical characteristics of all participants and PSG recording results were recorded. TNF alpha and IL-6 levels were measured using ELISA bioassay method, and ccfDNA was measured using DNA isolation kits. The relationship with disease severity and some clinical parameters was investigated.

Results: There was no significant difference between the patient and control groups in terms of inflammatory markers we looked at. However, the mean ccfDNAs were higher in the patient group than the control group but were not statistically significant ($p = 0.71$). When the relationship of these markers with disease severity was evaluated, there was no statistically significant difference between the mild-moderate and severe groups. The mean IL-6 and ccfDNA were higher in the severe group but were not statistically significant ($p = 0.47$; $p = 0.58$). The same weak correlation was found between the Epworth scale and BMI and IL-6 among the clinical features examined. Again, there was no significant difference in these markers between the patients using NIMV and those who did not.

Conclusion: In this study, no significant relationship was found between the inflammatory markers evaluated (TNF alpha, IL-6 and ccfDNA) and disease severity. However, some of these markers were found to be poorly correlated with a few clinical features. Further studies are needed to demonstrate the role of inflammatory markers in obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: obstructive sleep apnea, inflammation, TNF alpha, IL-6, ccfDNA

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının en sık görülen alt tipi OUAS'tır. OUAS intratorasik basınç değişiklikleri, aralıklı hipoksi, hiperkapni ve uyku bölünmeleri ile karakterizedir. Bu değişiklikler sempatik aktivitede değişikliklere, oksidatif stres artışına ve inflamatuvar sürecin aktivasyonuna sebep olur. Bunlar da OUAS'ın metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarının oluşmasında önemli rol oynar. Birçok çalışma ciddi OUAS'ın yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Uyku yoksunluğu vücutta bazı savunma mekanizmalarının aktifleşmesine sebep olur. Sonuç olarak immün sistemin bileşenleri ve cevapları OUAS'yı etkileyen değişikliklerle ilişkili olabilir. OUAS hastalarında bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile ilgili mevcut bilgiler sınırlı ve çelişkilidir. OUAS hastalarında kanda C-reaktif protein (CRP), IL-8, IL-6 ve TNF alfa gibi inflamatuvar belirteçlerin ve sitokinlerin artmış olduğu görülmüştür. Ancak, başka bir çalışmada bunlardan bazılarının IL-6 ve TNF alfa düzeylerinin OUAS'lı hastalarda değişmediği de gösterilmiştir. Buna ek olarak IL-10 düzeyinin azaldığı görülmüş olup, IL-1 α ve TGF- β düzeylerinde de değişiklik bulunmamıştır.

Birçok çalışmada C-reaktif protein (CRP), pıhtılaşma faktörleri, lipitler ve karbonhidratlar, interlökin 1-beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktörü α (TNF α) gibi mediatörlerin sistemik inflamasyona katkısı gösterilmiştir. OUAS ta B, NK ve NKT benzeri hücrelerin etkisi ile sistemik inflamasyon görülmektedir ve OUAS komplikasyonları olan hastalarda bu hücrelerdeki değişikliklerin daha güçlü olduğu görülmüştür. Farklı çalışmalarda OUAS'ta kan IL-6,IL-8 ve TNF alfa düzeyinin artmış olduğu gösterilirken, bazılarında ise IL-6 ve TNF alfa düzeyinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Serumda serbest DNA (ccffDNA) konsantrasyonları birçok akut hastalıkta olduğu gibi kanser ve otoimmün hastalıklar gibi bazı kronik durumlar arttığı gösterilmiştir. ccffDNA'nın sağlıklı bireylerde dolaşımda küçük miktarda bulunur. Buna karşın son zamanlarda otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere kanser, inme ve miyokard enfarktüsü gibi çeşitli klinik koşullarda miktarının arttığı gösterilmiştir. Yine bir çalışmada bu belirtecin CPAP tedavisi ile düzeyinin kanda gerilediği gösterilmiştir.

Bu belirteçler metabolik riskler gibi gelecekteki advers etkiler için prognostik bir faktör olabilir. Bu çalışmada bu belirteçlere kontrol grup ve hafif-orta-ağır OUAS'lı hastalarda bakılarak aralarında fark olup olmadığının belirlenmesi ve CPAP tedavisi alan ve almayanlarda fark olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

2.1.1. Tanım ve Sınıflama

2014 yılında AASM'nin yaptığı son ICD 3 sınıflamasına göre uyku bozuklukları 7 ana başlık altında değerlendirilmiştir: İnsomniler, Solunumsal Uyku Bozuklukları, Hipersomni ile Seyreden Santral Hastalıklar, Sirkadyen Ritm Uyku- Uyanıklık Bozuklukları, Parasomniler, Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları ve Diğer Uyku Hastalıkları. Bu uyku bozukluklarının önemli bir kısmını solunumsal uyku bozuklukları oluşturmaktadır. Solunumsal uyku bozuklukları da 4 alt grupta incelenmektedir: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Santral Uyku Apne Sendromu, Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları, Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu. Obstrüktif uyku apne sendromu, solunumsal uyku bozukluklarının en sık görülen alt tipidir.¹

Obstrüktif uyku apne sendromu (OUAS), uyku sırasında üst hava yollarında tam (apne) ve kısmi (hipopne) obstrüksiyon sonucu oluşan, gece desatürasyon ve gündüz aşırı uyku hali ile seyreden bir durumdur. Erişkin ve çocukluk çağı uyku apne sendromu olarak iki başlık altında sınıflanmıştır.²

2.1.2. Epidemiyoloji

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için prevalans bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Prevalans oranları hastalığı tanımlamak için kullanılan ölçütlere göre değişmektedir. Çalışmalarda tanım olarak AHİ 5 alındığında OUAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda: %9 bildirilmiştir. Gündüz aşırı uyku hali semptomuna ek olarak laboratuvarında uyku solunum çalışması ile OUAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur. Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OUAS prevalansı erkeklerde %3.1-%7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında bulunmuştur.¹

İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) OUAS prevalansının arttığı tahmin edilmektedir.² Huzurevinde 65 yaş üstü yaşlılarda yapılan bir araştırmada OUAS prevalansı %62 bildirilmiştir.³ Ancak, yaştan tek başına OUAS riskini artırıp artırmadığı tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Hastalığın yaşla birlikte artışı 65'in üstündeki

yaşlarda 65 yaş altındaki kadar belirgin bulunmamıştır.¹ Bu durum OUAS hastalarının OUAS bulunmayan kişilerden daha sık ölmeleri veya hastalığın yaşla birlikte azalması ile açıklanabilir. Ancak OUAS'ın ölüme sebep olduğu veya yaşla gerilediği hakkında kanıt yoktur. Yaşlılarda horlama bildiriminin orta yaş grubuna göre azaldığı fark edilmiş, olası açıklama için yaşlı hastaların horlamasına tanıklık edebilecek olan yatak arkadaşlarının sağ kalımlarında azalma ve yaşlılarda artan santral apne sıklığı öne sürülmüştür.⁴

Araştırmalarda gündüz aşırı uykululuk Epworth Uykululuk Ölçeği'nde 11 veya üzerindeki skorla tanımlanmıştır.⁵ Wisconsin araştırmasında ise gündüz aşırı uyku hali, uyuma süresinden bağımsız olarak dinlenmemiş uyanma ve günlük işlevlerini bozan gün içi aşırı uykululuk sıklıklarının habitüel (>2/hafta) veya sık olması ile tanımlanmıştır.⁶

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu insidansı ile ilgili bilgiler daha çok AHİ'deki değişimi bildirmektedir. Wisconsin kohortundaki 282 kişinin 8 yıl sonra tekrar değerlendirilmesinde AHİ ortalaması 2.6'dan 5.2'ye çıkmıştır.⁷ Artış cinsiyetle ilişkisiz, yaş, habitüel horlama ve obezite ile ilişkili bulunmuştur. Cleveland'daki benzer bir kohort çalışmada başlangıçta AHİ'si 5'in altında olan 286 kişinin 5 yıllık izleminde AHİ ilk izlemde 5'in altındayken ikinci izlemde 15 veya üstüne çıkma insidansı-katılım oranına göre düzeltilmiş olarak- %7.5/5 yıl (kaba hız olarak erkeklerde %15/5 yıl, kadınlarda %8.2/5 yıl) olarak hesaplanmıştır.⁸ Uyku ve Kalp Sağlığı Araştırması (The Sleep Heart Health Study) içinde solunum bozukluğu 5 yılda ortalama±SD olarak erkeklerde 3.4±12.4 kadınlarda 2.2±9.0 artmıştır.⁹ İlk PSG'de AHİ 5'in altında olanlar içinde ikinci PSG'de AHİ 15'in üstüne çıkma insidansı erkeklerde %11.1/5 yıl, kadınlarda %4.9/5 yıl; ilk PSG'de AHİ 15'in üstünde olanlar içinde ikinci PSG'de AHİ 5'in altına inme insidansı erkeklerde %7/5 yıl, kadınlarda %8/5 yıl bulunmuştur.¹⁰ Her iki cinsiyette de kilo artışı ile RDI artışı, kilo azalmasıyla görülen RDI azalmasından fazla olmuştur.⁹ Orta yaş döneminde erkeklerde OUAS sıklığı kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1'e dek yükselen erkek/kadın OUAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1-3/1 düzeylerine inmektedir.¹⁰ Cinsiyete bağlı farklılık kadınların apne, horlama, boğulurcasına uyanma gibi OUAS semptomlarını daha az bildirmeleri, bu semptomlarla doktora daha az sıklıkla başvurmaları ve doktorların OUAS tanısını kadın hastada aynı yakınma ile gelen erkek hastaya göre daha az sıklıkla

düşüncelerinden kaynaklanabilir. Yatak arkadaşları kadınlardaki horlama ve boğulur gibi olma semptomlarını daha az bildiriyor da olabilir. Menopoz öncesi kadınlarda OUAS sıklığının erkeklerden az olması seks hormonları nedeniyle yağ dağılımının farklı olmasına bağlanmıştır.¹¹ Ancak seks hormonları (östrojen ve progesteron) verilen OUAS hastası erkek ve postmenapozal kadınlarda AHİ'de azalma izlenmemiştir. Cinsiyete bağlı OUAS prevalansı farklılığını açıklamak için mesleki ve çevresel etkenler, üst solunum yolu yapısı, yağ dağılımı farklılıkları ileri sürülmüş, ancak bunlarla ilgili kesin kanıt bulunmamıştır. Üst solunum yolu açıklığını sağlamada önemli olan serotonin reseptör polimorfizmi ile ilgili bir çalışmada (27 OUAS, 162 kontrol grubu) erkeklerde kadınlara göre daha kısa süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen LL daha sık, daha uzun süreli serotonin etkinliğine karşılık gelen SS ise daha az bulunmuştur.¹² Etkin bir tedavi varken klinik çalışma ile karşılaştırma yapıp bir grup hastayı tedavisiz bırakmak etik değildir. Ancak etkin tedavinin (basınç tedavisi) öncesindeki hastaları da içeren bir çalışma bu konuda önemli bilgi sağlamıştır. OUAS tanısı ile 1982-1992 arasında alınan, 1996'ya dek izlenen 444 hastalık bir kohortta tedavi olarak cerrahi (n=88), kilo verme (n=134), CPAP (n=124) verilmiş, 98 hasta tedavi edilmemiştir. Sonuçta 49 hasta ölmüş, Cox regresyon analizde mortalite tedavi edilenlerde edilmemişlerden az bulunmuştur.¹⁰ Mortalite genel toplumla karşılaştırıldığında tedavi edilmemişlerde fazla bulunmuş, tedavi ile düşmüş-genel toplumdan farksız bulunmuştur. Yaşa göre yapılan tabakalı analizde mortalite 50 yaş altındakilerde artmış bulunmuştur.¹⁰

Çocuklarda uykuda solunum bozuklukları prevalansı ile ilgili araştırmalarda kullanılan yöntem ve tanımlara göre değişen oranlar söz konusudur. Meta-analizde çalışmalar arasındaki heterojenlik de kontrol edildiğinde horlama prevalansı %7.45 (%95 GA:%5.75-%9.61) olarak hesaplanmıştır.¹³ Ebeveyn tarafından bildirilen apne prevalansı %0,2 ile %4 arasında değişmektedir. Uykuda solunum bozukluğu, ilgili 5 semptomdan birine pozitif yanıt verme ile tanımlandığında prevalansı %4.1, gürültülü horlama, boğulacakmış gibi olma, homurdanma ile uyanma, solunum durmasının haftalık bildirimine göre tanımlandığında prevalans %6 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Pediatrik uyku soru formundaki 22 uykuda solunum bozukluğu semptomundan en az 1/3'üne pozitif yanıt verme ile tanımlandığında %11.1 bulunmuştur. Çalışmalarda bildirilen sonuç %4 ile %11 arasında değişmektedir.¹⁴ Kullanılan daha objektif testler arasında

evde tüm gece PSG, evde veya laboratuarda kardiorespirauar değişkenlerin kaydı (uyku parametreleri olmaksızın, poligraf) ve evde tüm gece oksimetre yer almaktadır. Çok farklı apne, hipopne, desaturasyon tanımları ile bu çalışmalarda geniş bir aralıkta prevalans bulunmuştur (%0,1- %13). Çalışmaların çoğunda bulunan prevalans aralığı %1 ile %4 arasındadır.^{15,16}

Bazı çalışmalarda uykuda solunum bozukluğu erkeklerde kızlardan daha sık bulunmuştur. Çalışmalardaki yöntem farklılığı ve yorumlama gücüne karşın, bazı çalışmalar aşırı kiloluluğu da uykuda solunum bozukluğu için risk etkeni olarak bulunmuştur.¹³

Türkiye’de çocuklarda yapılan iki büyük ölçekli çalışmada horlama ve OUAS prevalansı araştırılmıştır.^{16,17} Zonguldak’da 3-11 yaş grubunda soru formu yoluyla semptomlar saptanmış, habitüel horlaması olan çocukların hepsi PSG için laboratuara çağırılmıştır 43. Çocukların 944’ü horlama bildirmemiş (%79,5), 205’i arada horlama bildirmiş (%17,2), 39’u ise habitüel horlama (%3,3) bildirmiştir. Habitüel horlama cinsiyetle ilişkili bulunmamıştır (Erkek: %3.4, Kız: %3.1), alerjik rinit ve uyku sorunu habitüel horlama ile ilişkili bulunmuştur.¹⁷ PSG sonucunda OUAS prevalansı minimum %1.3 bulunmuştur.¹⁷ İstanbul’da toplumu temsil eden 9 bölgede 8’er okulda yapılan araştırmada 5-13 yaş grubunda 2147 (katılım oranı: %78,1) çocuk için ebeveynleri tarafından soru formu doldurulmuş habitüel horlama prevalansı %7 bulunmuştur. Habitüel horlama tanıklı apne, uykuda huzursuzluk, parasomniler, noktürnal enürezis, televizyon seyrederken uyuyakalma, toplu ortamlarda uyuyakalma ve hiperreaktivite ile ilişkili bulunmuştur. Astım, alerjik rinit semptomları ve sigara dumanına maruz kalma habitüel horlama prevalansında artışla ilişkili bulunmuştur.¹⁶

2.1.3. Tarihçesi

Uykuda solunum durmasının tarihçesi ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Yunan mitolojisine göre nehir tanrıçasının kızı olan Ondine, sevgilisine kızarak uykuda ölmesi için bedduada bulunmuştur. Bu nedenle uyku apnesi tıp literatüründe “Ondine Curse” olarak da bilinmektedir. Büyük İskender döneminde (M.Ö. 360) Karadeniz Ereğlisi’nde yaşayan Dionysius’un uyku apnesinin tüm belirtilerini taşıdığı tarih kitaplarında yazmaktadır. Ondokuzuncu 4yüzyılın başlarında yaşamış olan Charles Dickens, uyku apnesini en iyi tarif eden İngiliz yazarıdır. Dickens’ın “Posthumous Papers of the

Picwick Club” adlı kitabındaki kırmızı yanaklı Joe karakteri uyku apnesi sendromunun tüm özelliklerini taşımaktadır. Şişmanlıkla birlikte olan hipoventilasyonu “Pickwickian Sendromu” diye adlandırmışlardır.¹⁸ OUAS ilk olarak nörofizyolojik uyku laboratuvarlarında depresyon ve narkolepsi gibi diğer durumların araştırılması için geliştirilen teknikler kullanılarak belgelenmiştir.

2.1.4. Fizyopatoloji

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, uyku sırasında hipoksi/reoksijenizasyon ve arousal’lar ile sonuçlanan tekrarlayıcı parsiyel ya da tam üst solunum yolu (ÜSY) obstrüksiyonları ile karakterize bir sendromdur. Oldukça kompleks bir fizyopatolojiye sahiptir ve katkıda bulunan faktörlerin rolleri de OUAS’lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir.^{19,20} OUAS patogenezi tümüyle anlaşılamamış olsa da OUAS’lı hastalarda hava yolunun kapanmasına ilişkin temel anatomik özellikler bilinmektedir.²¹ Bu bölümde ÜSY obstrüksiyonuna katkıda bulunan çeşitli patofizyolojik faktörler ve bu faktörlerin nasıl OUAS oluşturdıkları anlatılacaktır.

2.1.4.1. Anatomik Faktörler

Üst solunum yolu; konuşma, yutma ve solunum gibi farklı fonksiyonların gerçekleştiği oldukça kompleks, kollabe olma eğilimli müsküler bir tüptür. Temel olarak yumuşak dokulardan oluşan farenksin, insanlarda -diğer memelilerden farklı olarak-en üst (burun) ve en alt (larenks) uçları dışında rijit bir desteği bulunmamaktadır. Bu nedenle faringeal kesit alanı yüksek oranda lümen içi basınç ile çevre dokuların oluşturduğu basınç ve dilatör kas aktivitesine bağlıdır.

2.1.4.1.1. ÜSY Konfigürasyonu

Üst solunum yolunun en gevşek bölgesi olan farenks; nazofarenks, velofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere 4 anatomik segmentten oluşmaktadır. Farenksin burun kanatlarından sert damağa kadar olan segmenti nazofarenks, sert damak ile yumuşak damak arasındaki segmenti velofarenks (retropalatal segment), yumuşak damak ucu ile dil kökü arasındaki segmenti orofarenks ve epiglottis ile larenks arasındaki segmenti de hipofarenks olarak isimlendirilmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere göre ÜSY'de önemli farklılıklar bulunmaktadır ve hava yolu kollapsı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelmektedir.^{19,21}

2.1.4.1.2. İskelet Yapılar

Bazı OUAS'lılarda maksilla ve mandibulanın retropozisyonu, kısa mandibular rami gibi kraniofasial yapılarda kontrollere kıyasla farklılıklar bulunduğu saptanmıştır. ÜSY'nin kesit alanında azalmaya neden olan bu değişiklikler, OUAS'ın şiddeti ile de koreledir.^{19,22,23}

2.1.4.1.3. Yumuşak Dokular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ÜSY'nin kontrollere kıyasla daha küçük ve lateral çapın, antero-posterior çapa göre daha dar olduğu saptanmıştır. ÜSY'nin lateral darlığı, parafarengeal yağ dokusunda ve müsküler farengeal duvarda kalınlaşmaya bağlıdır. Dil ve total yumuşak doku hacminde de artış bulunmaktadır ve ÜSY'deki yumuşak doku hacmi OUAS şiddeti ile koreledir.^{19,22}

2.1.4.1.4. Nazal Obstrüksiyon

Mekanik (septal deviasyon, nazal polipler) ya da inflamatuvar / vazomotor (akut ve kronik rinit) nedenlere bağlı nazal obstrüksiyonun OUAS'a katkıda bulunduğu bilinmektedir. Nazal obstrüksiyon varlığında, hava akım rezistansında artış meydana gelmektedir. Bu koşulda solunumun devam ettirilebilmesi için artmış inspiratuvar güdü basıncı ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Sonuçta ÜSY rezistans artışı, rijit destekten yoksun kollabe olmaya eğilimli segmentte basıncın düşmesine neden olarak, nazal obstrüksiyon bölgesinden daha alt segmentte hava yolunda kollapsa yol açmaktadır. Ayrıca, nazal obstrüksiyon varlığında, nöromüsküler tonüsün devam ettirilmesi için gerekli afferent reflekslerin azaldığı, ağzın açık kalması ile farengeal hava yolunun destabilize olduğu, yüzey geriliminin arttığı da gösterilmiştir.^{19,21-23}

2.1.4.1.5. ÜSY Kalibresinin Akciğer Hacim Bağımlılığı

Akciğer hacmi arttıkça, trakeanın kaudal traksiyonu, farengeal duvarın katılaşmasını sağlayarak, ÜSY kesit alanının artmasına -ÜSY rezistansının azalmasına-, kapanma basıncının azalmasına ve sonuç olarak ÜSY'nin daha az kollabe olmasına neden olmaktadır. Obezite varlığında ya da sırt üstü yatış gibi postür değişikliği sonunda ortaya çıkan akciğer hacmindeki azalmalar, farengeal duvarın daha kolay kollabe olmasına neden olmaktadır.^{19,21-23} Üstelik, OUAS'larda akciğer hacim bağımlılığı kontrollere göre daha fazladır.²⁴

2.1.4.1.6. Hava Yolu Uzunluğu

Uzun bir hava yolunun kollabe olma riski daha fazladır ve hava yolu uzunluğu OUAS şiddeti ile koreledir. Erkeklerde kadınlara göre hava yolunun daha uzun olması, erkeklerde OUAS prevalansının daha yüksek olmasının nedenlerinden biri olarak görülmektedir.^{19,22}

2.1.4.1.7. Yerçekimi/Vücut Pozisyonu

Bireyin postürü, yerçekiminin etkisi ile ÜSY'nin kesitsel boyutunu ve şeklini etkilemekte ve böylece OUAS'ın pozisyonel değişkenliğine neden olmaktadır. Özellikle sırt üstü yatış, direkt olarak dil ve palatal yapıların posteriora doğru yer değiştirmesine, indirekt olarak da akciğer hacminin azalmasına yol açarak hava yolu kesit alanını daraltmaktadır.^{19,22} Supin pozisyon aynı zamanda ÜSY'nin daha sirküler bir şekil almasına neden olarak hava yolunun daha kolay kollabe olmasına da yol açmaktadır.

Obstrüktif olayların süresi, eşlik eden oksijen desatürasyonunun derecesi ile horlamanın şiddeti supin pozisyonda kötüleşmektedir.¹⁹

2.1.4.1.8. Dinamik ÜSY Kollapsı

Üst solunum yolu kollapsı, dilatör kas aktivitesinin ve pozitif intralüminal basıncın olmadığı hem ekspirasyon sonunda hem de negatif intralüminal basıncın belirgin olduğu inspirasyon başlangıcında meydana gelebilir. Hava yolu kollapsı birkez gelişince de apne sona erinceye kadar devam eder.^{19,22}

Sonuç olarak, anatomik açıdan bakıldığında, dar bir ÜSY geniş bir hava yolundan daha fazla kollabe olma eğilimindedir ve özellikle hava yolunu çevreleyen yumuşak dokular, ÜSY kollapsı için risk oluşturmaktadır.²⁴

2.1.4.2. Mekanik Faktörler

2.1.4.2.1. Faringeal Kollapsibilite

Normal insanlarda ÜSY'deki net kuvvetler, ÜSY'yi açık tutma eğilimindedir, sonuçta ÜSY, uyku ve uyanıklıkta açıktır. Ancak, obez kişilerde uyku sırasında hava yolu basıncı, atmosferik basınca yakındır ve bu basınç, hava yolunun kollabe olmasını sağlar.²² Kollabe olma eğiliminde olan segmentte (farenks) basınç ve akım ilişkisini açıklamada Starling-resistör modeli kullanılmaktadır. Hava yolu kollapsının geliştiği basınç; kritik kapanma basıncı (P_{crit}) olarak tanımlanmaktadır ve OUAS'lılarda daralmış ÜSY kalibresi ile uyumludur.^{19,21,24} Bu segmentteki basınç gradienti, segmentin üst (Pupstream -Pus-) ve alt kısımlarındaki (Pdownstream -Pds-) basınç farkıdır (Pus- Pds). Pus ve Pds, P_{crit} 'in üzerinde olduğu zaman hava yolu açıktır, P_{crit} , Pds'in üzerinde fakat Pus'ın altında olduğu zaman kollapsible segmentte hava akımı sınırlanması bulunmaktadır. Eğer P_{crit} , Pus'ının üzerinde ise hava akımında tam kollaps vardır.¹⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu için çeşitli epidemiyolojik risk faktörleri P_{crit} etkilemektedir. Obezite, hava yolunda yağ depolanması ya da akciğer hacminde azalma ile hava yolu kollapsibilitesini etkilemektedir. Zayıflama ile P_{crit} 'de azalma meydana gelir ve P_{crit} değişikliğinin şiddeti OUAS'daki iyileşme ile ilişkilidir.¹⁹

2.1.4.2.2. Yüzey Gerilimi

Hava yolu kollapsibilitesi, hava yolu yüzeyini örten sıvının yüzey geriliminden etkilenmektedir. OUAS'lılarda normal olgulara kıyasla apne sırasında gelişen mukozal travma, ağız solunumu gibi nedenlerle yüzey geriliminin arttığı bildirilmiştir.¹⁹

2.1.4.2.3. ÜSY İnflamasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ÜSY hem mukozal dokuda hem de müsküler kompartmanda inflamasyon artmıştır. Horlamaya ait vibrasyon, apne sırasında

ortaya çıkan emme ve çekme, hava yolunun yeniden açılması sırasında kasların yoğun aktivasyonu ve hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili artmış oksidatif stres artmış inflamasyondan sorumlu faktörler olarak düşünülmektedir. Asit-pepsin reflüsü, alkol, sigara, allerjik inflamasyon ve sistemik inflamasyonun etkileri OUAS’da diğer olası proinflamatuvar faktörlerdir. Tekrarlayan ya da devamlı bir hal alan ÜSY inflamasyonun hava yolu yapı ve fonksiyonlarında önemli sonuçları bulunmaktadır. Gelişen ödem, ÜSY kalibresinde azalmaya ve hava yolu kollapsibilitesinde artışa neden olmaktadır. ÜSY’de mekanik travma ya da oksidatif stres sonucunda ortaya çıkan inflamatuvar yanıtlar, öncelikle doku onarımı ile yararlı etkilere sahipken, daha sonra bu durum doku hasarına ve/veya fibrozise neden olmaktadır. OUAS’lı hastalarda hem ÜSY mukozasında hem de bazı hastalarda ÜSY kaslarında konnektif doku artışı bulunmaktadır. ÜSY’deki konnektif doku içeriğinde ve/veya organizasyonundaki değişiklikler hava yolu kalibresinde ve kompliansında değişikliklere neden olmaktadır.¹⁹

2.1.4.3. Nöromüsküler Fonksiyon

2.1.4.3.1. Motor Fonksiyon

Üst solunum yolunda hava yolu kalibrasyonunu etkileyen 20’den fazla kas bulunmaktadır. Bu kaslar hava yolunun açıklığını idame ettirmek için kompleks ve koordineli bir şekilde çalışmaktadır.^{19,22}

Üst solunum yolunun en önemli dilatör kası olan genioglossus kasının aktivitesinde 2 kontrol yolu önemlidir. Bunlar; 1) negatif lüminal basınca yanıt olarak larengeal mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kasının aktive olması, 2) medulladaki respiratuvar nöronların, genioglossus kasını diyaframdan 50-100 ms önce aktive ederek, inspirasyon başlamadan hemen önce hava yolunun açıklığının sağlanmasıdır.^{19,22}

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda ÜSY obstrüksiyonu, sadece uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Yani uyanıklık sırasında ÜSY kasları, hava yolu açıklığını sağlayabilirken, uyku sırasında bunu gerçekleştirmede yetersiz kalmaktadır. ÜSY dilatör kas aktivitesindeki azalma NREM (yavaş dalga uykusu hariç) ve REM uykusu sırasında progresif olarak daha belirginleşmektedir. Uyanıklık sırasında OUAS’lı hastalarda, kontrollere kıyasla genioglossus ve tensor palatin kaslarının EMG

aktivitesinde artış bulunmaktadır. Uyku başlangıcı ile de OUAS'lı hastalarda genioglossus kas EMG aktivitesinde kontrollere kıyasla çok daha belirgin düşüş izlenmektedir. Bu bulgular, OUAS'da uyanıklık sırasında anatomik sorunu kompanse etmek için, ÜSY kaslarına giden uyarının artmış olduğunu ve kas aktivitesinde uyku ile ilişkili azalma meydana geldiğinde bu kompanzasyonun, hava yolu açıklığının sağlanmasında yeterli olmadığını ve sonuçta ÜSY'de kapanmanın geliştiğini düşündürmektedir.¹⁹

Sonuçta, farengeal anatomi ile uyku sırasında azalmış ÜSY dilatör kas aktivitesi arasındaki ilişki OUAS patogenezinde yer alan mekanizmalardan biridir.²⁴

2.1.4.3.2. Negatif Basınç Refleksi

Üst solunum yolu dilatör kas aktivitesinin major bileşenlerinden birisi santral solunum uyarısı dışında, negatif intralüminal basınç ile ilişkili mekanoreseptör stimulusudur. Negatif lüminal (subatmosferik) basınca yanıt olarak lokal yönlendirilen ve ÜSY'de bulunan mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile genioglossus kası refleks olarak aktive olur. Uyanıklık sırasında aktif olan bu koruyucu refleks, NREM uykusu sırasında normal kişilerde bile azalmakta ya da kaybolmaktadır.^{19,22,24} Çeşitli yayınlar, ÜSY'deki ya da kaslardaki duyuusal sinirlerin hasarına bağlı olarak farengeal kasların negatif basınç refleksi yanıtının bozulduğunu göstermektedir.²²

2.1.4.3.3. Değişmiş ÜSY Nöromekanik Fonksiyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu hastalarda normal bireylere kıyasla Pcrit'in daha yüksek olduğu (yani hava yolu çevresinde, yüksek mekanik yükün bulunduğu), daha düşük nöromusküler yanıtların olduğu ve ÜSY nöromusküler kompensatuar mekanizmaların uyku sırasında kontrollere kıyasla azaldığı gösterilmiştir.¹⁹

2.1.4.3.4. ÜSY Nöropatisi

OUAS'da ÜSY duyuusal bozukluğun, farenkste bozulmuş mekanosensitivite olduğu ve OUAS şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{19,25,26} Horlama ve apneyle ilişkili mekanik travma, hipoksi-reoksijenizasyon ile ilişkili oksidatif stres ve her

ikisinden kaynaklanan inflamasyon, OUAS'da bulunan ÜSY nöropatisinin nedenleridir.^{19,21}

2.1.4.3.5. Kas Denervasyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ÜSY nöropatisinin efferent komponenti de kas denervasyonudur. OUAS'da ÜSY kas örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde, kas denervasyon bulguları olan, liflerde atrofi ile lif çaplarında değişiklikler gösterilmiştir.^{19,27,28} Dahası, OUAS'da aktif denervasyon olduğunu düşündüren, nöral hücre adezyon molekülü olan, denerve kas hücrelerinde geçici olarak eksprese edilen bir subsarkolemmal proteinin, OUAS'lı hastaların ÜSY kas dokusunda anlamlı düzeyde arttığı bulunmuştur.¹⁹

2.1.4.3.6. ÜSY Kas Fonksiyonu

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda değişmiş nöromekanik yanıtlara katkıda bulunan potansiyel başka bir mekanizma, ÜSY dilatör kaslarının kontraktıl fonksiyonunun bozulmasıdır. OUAS'da ÜSY kasları hipoksik koşullar altında çalışmaktadır. İskelet kaslarının böylesi bir duruma tipik yanıtı, lif fenotipinde modifikasyondur. Bu modifikasyon ile iskelet kas lifleri yorgunluk dirençli tip I liflerinden, glikolitik özellikli, artmış güç oluşturan ama yorgunluğa dirençli olmayan tip II liflerine kayar. Böylece OUAS'da kas kontraktilesi korunsa da yorgunluk artmaktadır. Artmış yükün altında adaptif olarak çalışan kasta, sonuçta kontraktilete fonksiyonunu bozan kas hasarı ve inflamasyonu gelişebilir. Lokal olarak artan proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif stres kas disfonksiyonunu indükleyebilir. İlginç olarak hasara karşı adaptasyon dengesi, kas disfonksiyonu olan hastalar arasında oldukça değişkendir, bazılarında adaptasyon yanıtı çok önemli rol oynarken, diğerlerinde önemsiz olabilmektedir.^{19,21}

2.1.4.3.7. Solunum Kontrol İnstabilitesi

Hastanın obstrüktif solunum olayları (uyku) ile arousal (uyanıklık) arasında salındığı sıklık solunum paterni, OUAS'nın tipik bir özelliğidir ve OUAS

patogenezinde solunum kontrol instabilitesinin rolüne ait bilgiler giderek artmaktadır.^{19,21,24}

2.1.4.3.8. Apneik Eşik

Apneye neden olan en düşük PaCO₂ düzeyi (apneik eşik) uykuda, uyanıklık apneik değerinin tipik olarak 1-2 mmHg altındadır. Kişideki PaCO₂ düzeyi uyku sırasında apneik değerin altında ise apne gelişir. Arousal ile birlikte tipik olarak apne ya da hipopnenin sonlandırılmasında görülen solunumdaki ani artış, hipokapni gelişmesine neden olur. Hasta tekrar uykuya geçtiği için PaCO₂ düzeyi apneik eşğin altında kalır ve başka bir apne gelişir. Bu mekanizma santral apne patogenezinde önemlidir ve uyku-uyanıklık instabilitesi ile birlikte olan solunumsal instabiliteden sorumludur. Solunum sonrası aşırı yanıt, ÜSY'ye giden uyarı kaybına neden olarak hava yolu kollapsına ve obstrüktif olayın başlamasına yol açabilir.^{19,21}

2.1.4.3.9. Loop Gain

Beyin sapındaki santral solunum merkezi kemoreseptör ve mekanoreseptör gibi pek çok feedback loop ile kandaki oksijen ve karbondioksit düzeylerini sıkıca düzenlemektedir. Bu şekilde, kan gazının dar limitler içinde idame ettirilebilmesi için, solunumun derinliği ve paternini ayarlayabilen stabil bir solunum sistemine ihtiyaç vardır. Solunum sisteminin instabilitesi, prensibi ile açıklanmaktadır. Bir mühendislik terimi olan “loop gain” bir negatif feedback döngüsünün sensitivitesini tanımlamaktadır. Yani bozukluğun, kendisine verilen düzeltici yanıtı oranıdır. Bir bozukluk karşısında, yüksek loop gain'li bir sistem hızlı ve kuvvetli bir yanıt verirken, düşük loop gain'li bir sistem ise yavaş ve zayıf bir yanıt verir. Solunum kontrol sistemi bakımından loop gain, solunumsal karışıklığa ya da PaCO₂ düzeyindeki değişikliğe karşılık ventilasyonun nasıl cevap vereceğini ifade etmektedir.^{19,22,24} Solunum kontrol sistemi için yüksek loop gain, PaCO₂'daki ufak bir değişiklik karşısında sistemin abartılı ve hızlı bir solunum yanıtı vereceği anlamına gelir ki bu da CO₂ 'in hızlıca apneik eşğin altına düşmesine neden olarak, solunumun duraklamasına ve daha sonra da CO₂ retansiyonuna yol açar. Sonuçta bu durum, uyanıklık ve uykuda solunumu destabilize eder. Ağır OUAS'lı hastalarda hafif olgulara kıyasla NREM uykusunda loop gain'in daha yüksek olduğu gösterilmiştir.²² Öte yandan düşük loop gain ise daha stabil

bir solunum kontrolü anlamına gelmektedir. Yüksek loop gain'nin bazı hastalarda OUAS patogeneze katkıda bulunduğunu destekleyen gözlemler bulunmaktadır.^{19,22}

2.1.4.3.10. Arousal

Obstrüktif apne ve hipopnelerin büyük kısmında -tümünde olmamakla birlikte- olayın sonlanması, hava yolunun yeniden açılması; postapneik hiperpne ile birlikte uykudan arousal'a geçiş ile olur. Üstelik, daha ciddi solunumsal olaylar daha uzun arousal'la sonuçlanır.^{19,24} Kortikal arousal'lar ile sonlanan solunumsal olaylar nedeniyle, OUAS'lı hastalar gece boyu uyanıklık ve uyku arasında gidip geldiği için, bu durum, hastanın ÜSY dilatör kas aktivitesinin artmış olduğu derin yavaş uyku evresine geçişini engellenmektedir.²⁴

Ayrıca, OUAS'lı hastalarda arousal yanıtı genellikle bozulmuştur. Arousal yanıtı, asfiksi stimulusuna karşı hayat koruyucu bir yanıt olsa da düşük arousal eşiği, solunumu destabilize ederek, tekrarlayan apne ya da hipopnelerin ortaya çıkmasını hızlandırır. Yani, erken ya da gereksiz arousal'lar, stabil solunumun sağlanmasından ziyade abartılı solunum yanıtına yol açarken, yüksek arousal eşiği olanlarda ise solunumsal olaylar uzar ve hipoksemi kötüleşir.^{19,24}

2.1.4.4. Genetik Faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun genetik bir komponentinin olduğuna dair çok fazla delil bulunmaktadır. Obeziteye ailesel predispozisyon, ÜSY yumuşak dokuların hacmi, kısa maksilla ve mandibulayı içeren kraniofasial sorunlar, uyku sırasında solunumsal kontrol ve yanıt gibi pek çok OUAS ile ilişkili faktör ortak bir genetik kökeni paylaşmaktadır.¹⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu fenotipindeki çeşitlilik nedeniyle aday genlerin araştırılması zorluklar taşımaktadır. Daha çok OUAS sonuçları ile ilişkili genlerin tanımlanmasında başarılı olunmuştur. Son olarak, Larkin ve arkadaşları 12 Avrupa ve Afrika kökenli Amerikalılarda OUAS ile ilişkili obezite, kraniofasial gelişim, inflamasyon ve solunum kontrolü gibi yollarda rol alan akla yatkın 52 gen içinden OUAS için ilk aday geni tanımlamışlardır. Afrika kökenli Amerikalılarda serotonin reseptör 2a'da (HTR2a) sadece rs9526240 polimorfizminin OUAS ile ilişkili olduğu bulunmuş ve bu ilişkinin şiddetinin beden kitle indeksine göre ayarlanması ile azaldığı

gösterilmiştir. Bu da HTR2a'nın vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğunu desteklemektedir.²⁹

2.1.5. Risk Faktörleri

Üst solunum yolu genişliğini azaltan ya da tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OUAS'a eğilimi artırmaktadır. En belirgin risk faktörleri erkek cins ve obezitedir. OUAS'a eğilimi artıran risk faktörleri Tablo 1'de sıralanmıştır.

Tablo 1. OUAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri

Şişmanlık
Yaş
Erkek cinsiyet
İrk
Sigara, alkol, sedatif kullanımı
Eşlik eden hastalıklar
Genetik faktörler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir.^{30,31} Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi artırdığı sanılmaktadır.³²

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir.^{7,31,33} Obezite, OUAS'a eğilimi arttırmaktadır. OUAS riski VKİ >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve VKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir.^{21,32} Boyun çevresinin OUAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır.²¹ Diğer risk faktörleri içinde erkek cinsiyet, sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı sayılabilir. Bloom ve arkadaşlarının,³⁴ Arizona'nın Tucson kentinde yaptıkları çalışmada, 2187 kişilik erişkin toplumda horlamanın önemli bağımsız risk faktörünün erkek cins ve özellikle 40-64 yaş arası erkekler olduğu, obezitenin, sigara içmenin, akşamları düzenli alkol kullanmanın ve uyku ilacı ya da sedatif kullanmanın risk olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada sigaranın bırakılmasının horlama riskini ileri derecede azalttığı gösterilmiştir.

Irksal ve etnik farklılıkların OUAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Redline ve arkadaşları,⁸ Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç zencilerde OUAS riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı ailelerde OUAS insidansının ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir.³⁵ Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir.^{26,35} Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu artırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OUAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir.^{21,26,30}

Yaşla birlikte erkek ve kadınlarda üst havayollarının kesitsel çapının azaldığı ve erkeklerde sırt üstü yatıldığında hava yollarının kapanabilirliğinin arttığı bildirilmiştir.³⁶

Çok özel anatomik anormallikler çocukluk çağında görülen klinik durumlardır. Özellikle adenotonsiller büyüme, fasiyal dimorfizm, ya da mandibuler anormallikler örneğin Robin sendromu ve Treacher Collins sendromu gibi. Mikrognatizm özellikle OUAS ile birlikte. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posteriyor farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik anatomik bozukluklar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür, bu akromegaliyi de içerir.^{37,38}

Üst solunum yolu anormallikleri, akciğer (KOAH vb.), endokrin (Diyabetes mellitus, Hipotroidi), psikiyatrik ve nöromusküler (Amyotrofik Lateral Skleroz, Multiple Skleroz) birçok hastalıkta OUAS daha sık görülmektedir.

2.1.6. Klinik Bulgular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları: Horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur.^{39,40} OUAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile uyku bozukluğuna bağlı ve sistemik semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Tablo 2).

Tablo 2. OUAS semptom ve sonuçları

Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
Horlama	Kardiyak aritmiler
Tanıklı apne	Sistemik hipertansiyon
Gündüz aşırı uyku hali	Miyokard infarktüsü
Yetersiz uyku	Serebrovasküler olay
Bilişsel bozukluklar	Pulmoner hipertansiyon
Karakter ve kişilik değişiklikleri	Polisitemi
İmpotans	Ani ölüm

2.1.6.1. Horlama

Uykuda inspirasyonun kısmi olarak engellenmesiyle orofarenkste oluşan gürültülü titreşime ilişkin sestir. Yaygın bir semptom olup, erişkinlerin en az %20'sinin, 40 yaş üzeri erkeklerin ise %60'ının horladığı bildirilmiştir.^{41,42} Sıklıkla doktora başvurunun ilk sebebidir. Genellikle sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkar. Horlama iki hastalık grubunda belirgindir: Üst solunum yolu rezistansı sendromu (UARS) ve OUAS.

Horlamaya sebep anatomik nedenler (büyük tonsil, adenoid vejetasyon, septal deviasyon, vb.), obezite, alkol alımı, ilaç kullanımı, aşırı yorgunluk, cinsiyet, yaş, hipotroidi ve akromegali gibi klinik durumlar olabilir. Olguların %5-10'unda daralma kimi zaman tam tıkanmayla (apne) sonuçlanabilir. Üst solunum yolunun daralması solunum işinin artmasına, sık arousal (EEG uyanmaları) nedeniyle uykunun tekrarlayan parçalanmasına (fragmentasyon), dinlenilmemiş uykuya ve gündüz nöro-kognitif fonksiyonların bozulmasına neden olur.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu hastalarında her zaman horlama (haftada en az 5 gece ya da daha fazla) söz konusudur ve sık tekrarlayan apneler nedeniyle kesilir. Hastalar genelde horladıklarını reddederler, bu nedenle eşleri ya da yakınlarından öykü almak gerekir.^{41,43,44}

2.1.6.2. Tanıklı apne

Hastaların doktora başvurusundaki en önemli neden hastaların eşleri tarafından fark edilen apnedir. Nadiren hastalar apne periodu içinde uyanırlarsa, nefes alamama veya boğulma hissi tarif edebilirler. Ayırıcı tanıda noktürnal astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğini düşünmek gerekir.^{42,45}

2.1.6.3. Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH)

Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousal'lar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler.^{43,46} Oluşan aşırı uykululuk kişilerin gündüz motor aktivitelerini de olumsuz yönde etkiler. Bilişsel bozukluğa bağlı olarak öğrenme becerileri azalır, hafıza zayıflar, refleks davranışlar ve dikkat azalması söz konusudur.^{39,45} GAUH toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir.⁴⁷⁻⁴⁹ Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir.

Gündüz Aşırı Uyku Hali solunumsal uyku hastalıklarında sıklıkla görülmekle birlikte, insomni, narkolepsi, yetersiz uyku, idiopatik hipersomni, vardiya çalışması nedeniyle düzensiz uyku, uykuda periyodik ekstremit hareketleri, hipnotik ve sedatif kullanımı, nöroanatomik lezyonlar, psikiyatrik rahatsızlıklar, Kleine-Levin sendromu gibi durumlarda da görülür.^{44,50}

Gündüz Aşırı Uyku Hali subjektif bir test olan Epworth uykululuk ölçeği veya objektif testler olan MWT ve MSLT ile kolaylıkla tespit edilir.^{39,43} OUAS'lı olgularda GAUH sık görülen ancak spesifik olmayan bir semptomdur.²⁴ Semptomlar tek tek önemli olsa da tanıda bu üç semptomun birlikte olması (horlama+tanıklı apne+GAUH) OUAS için belirleyicidir.

Horlamayla birlikte apne gelişmemesine rağmen solunum zorluğuna bağlı gelişen uykuda arousal'ların varlığı ve gündüz aşırı uyku hali olması durumunda UARS'den bahsedilir. Aynı bir klinik durum olmasına karşın OUAS'a benzer sonuçları olması nedeniyle mutlak tedavi edilmelidir.⁴⁰

2.1.6.4. Kardiyopulmoner semptomlar

Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OUAS'lı olgular uyku sırasında atipik göğüs ağrısı tarif edebilirler. Bu ağrının genellikle apne sırasında devam eden güçlü solunum çabasının göğüs kafesinde yarattığı distorsiyona bağlı olabileceği bildirilmiştir.⁵¹ OUAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritim bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OUAS'lı hastalarda sık (%50) görülür. Hastaların çoğunda saptanan aritmi, apne epizodları sırasındaki orta dereceli bradikardi (30-50/dakika) veya solunumun tekrar başlaması ile görülen 90-120/dakika hızda

taşikardidir. Bradikardinin derecesi apne sırasındaki hipokseminin derecesi ile sıkı ilişkilidir. Az sayıdaki hastada ventriküler taşikardiler veya ani ölümler görülebilir.^{47,51}

2.1.6.5. Nöropsikiyatrik semptomlar

OUAS'lı olgularda gelişen hipoksemi, hiperkapni, serebral kan akımının bozulması, kan basıncının yükselmesi, uykunun bölünmesi, yetersiz uyku ve anormal motor aktivite baş ağrısı ve yorgunluk hissine neden olur. Genellikle uyandıklarında frontal ya da diffüz baş ağrısından yakınırırlar.^{51,52}

Tekrarlayan hipoksemi ve uyku bölünmesi, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya neden olarak, karar verme yeteneğinde azalma, hafıza zayıflaması, unutkanlık, karakter ve kişilik değişiklikleri geliştirir. Çevreye uyum zorlukları kişide anksiyete ya da depresyona yol açabilir. OUAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler.^{52,53}

2.1.6.6. İnsomni

Uykuda solunum bozukluklarındaki insomni şikayetinin primer insomniden ayırt edilmesi gerekir. Apne ve arousal nedeniyle uyku bölünmesi sonucu hasta kendini hiç uyumamış gibi hisseder. Özellikle santral uyku apneli hastalar ve konjestif kalp yetmezlikli hastalarda bu şikâyet yaygındır. OUAS'da ise hastalığın ağırlığına göre insomnia şikayetinin ağırlığı değişebilir. Hastanın düzensiz gece yatmaları, geç saatlerde egzersiz yapması, öğleden sonra ya da gece kafein alması, yatakta televizyon seyretmesi ya da işten direk uykuya gitmesi uygunsuz uyku hijyenine bağlı insomniye neden olacaktır.⁴⁵

2.1.6.7. Uykuda Gözlenen Anormal Hareket ve Davranışlar

Uyku sırasında gelişebilecek anormal hareket ve davranış bozuklukları eş ya da oda arkadaşı tarafından hekime iletilir.⁵⁴ Hasta gece aniden kalkar, çığlık atar ve uyandırıldığında hatırlamaz. Bu durum uyku teröründe gözlenir. Uykuda gelişen apnelerde ise benzer şekilde boğulma hissi ile ya da gürültülü ses çıkararak panik halde uyanabilir. Bu durumun hekim tarafından uyku teröründeki anormal davranıştan ayırt edilmesi gerekir.⁵⁰

Hasta uyku sırasında rüya görürken rüya içeriği ile ilintili çeşitli hareketler yapar. Bu durum yatakta eşi ya da arkadaşına saldırıya bile dönüşebilir. Normalde REM uykusunda kas atonisi olması gerekirken anormal hareketlerin var olduğu bu duruma REM uykusu davranış bozukluğu denir. OUAS’da bazen hasta yakınları tarafından tariflenen apne sonrası anormal hareketler ise uykunun her evresinde görülebilir. Ayırıcı tanıda polisomnografik tetkik yeterlidir.⁵⁰

Gastro-özofagial reflü’ye bağlı olarak gece boyunca göğüs ağrısı, öksürük ve göğüs sıkışması hasta tarafından tariflenebilir. Bu durum özellikle intratorasik basıncın daha da negatifleştiği apne sonrasında sık izlenir. Hasta göğüs sıkışması ile birlikte nefes darlığı da tarifliyorsa kardiyak iskemi akla gelmelidir.⁵⁰

2.1.6.8. İlaç Kullanma

Hastanın kullandığı ilaçlar hastanın uyanıklık ve uyku programını etkiler. Örneğin teofilin ve bronkodilatör ilaç grubu direk olarak etkiler. Diüretik grubu ajanlar idrara çıkmayı artırarak indirekt etkiler. Hipnotik ve sedatiflerin devamlı kullanılması bunlara bağlı uyku problemlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sedatif ve hipnotik ajanlar kullanılması var olan uyku apne sendromunu ağırlaştırır. Alkol de aynı mekanizmayla OUAS’ı ağırlaştırır. Bunun yanı sıra beta blokerler, antibiotikler, antihistaminikler OUAS’ın kötüleşmesine neden olur.⁵⁵

Adrenerjik ajanlar, GABAerjik ajanlar, reseptörleri etkileyen ilaçlar uyku kalitesini etkiler. Bitkisel ajanların birçoğu uykuyu artırıcı ve azaltıcı etki yapar.⁵⁵

2.1.7. Üst Solunum Yolu Muayenesi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nun ortaya çıkışı veya nedeni pek çok faktörle ilişkilendirilebilir. Ancak OUAS, temelde, uyku sırasında, üst solunum yolunda ortaya çıkan tam ya da kısmi tıkanıklığa bağlı olarak oluşan apneler, hipopneler veya solunumsal arousal’lar ile karakterize bir sendromdur.⁷ Bu nedenle OUAS’ta hava yolundaki değişiklikleri belirlemek, hem hastalığın nedenleri konusunda hem de tedavi yönteminin belirlenmesinde son derece önemlidir. Ancak, değerlendirmelerin genellikle uyanırken yapıyor olması nedeniyle OUAS’lı olgularda üst solunum yollarının muayenesinden elde edilen bilgilerin hastalığın şiddetiyle tam olarak uyumlu olması beklenmemelidir. Bu nedenle, OUAS’lı olgularda uykuyu ve üst solunum yollarını

etkileyen hastaya ait her türlü bilgiye ulaşılmaya çalışılmalıdır. OUAS'lı olguların değerlendirilmesi esnasında üst solunum yollarının yanı sıra, olguların psikolojik durumları, yaşam alışkanlıkları, maksillofasiyal değerlendirme, beden kitle endeksi, boyun çapı, bel çevresi gibi bazı antropometrik ölçümler de kayıt altına alınmalıdır.

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda fizik muayenenin amacı hem hastalığın gelişimine katkıda bulunan faktörlerin tespiti hem de tedavi önerilerini belirlerken en doğruya ulaşma çabasıdır. Bu nedenle OUAS'lı olgular muayene edilirken ister uyku çalışmasından önce ister sonra psikiyatri, kulak burun boğaz, göğüs hastalıkları, nöroloji, diş hekimliği gibi farklı uzmanlık dalları tarafından “uyku hekimi” olarak değerlendirilmelidir. Bu bölümde OUAS'lı olgularda üst solunum yollarının nasıl muayene edildiği anlatılacaktır.

Üst solunum yolları burundan trakeaya kadar olan bölge olarak tanımlanabilir.

2.1.7.1. Burun

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda burun muayenesi hem burun tıkanıklığı şikayetine neden olabilecek problemlerin varlığını araştırmak hem de nazal yolla PAP cihazı kullanmayı tercih eden olgularda cihaz uyumunu engelleyecek olası sorunların tespiti amacıyla yapılır. Hava akımını engelleyen lezyonların tespiti için burun nostrilden, koanaya kadar değerlendirilmelidir. İnternalexternal nasal valv sorunları, septum eğrilikleri, konka sorunları veya polip gibi kitlesel lezyonlar ve rinosinüzit gibi mukozal hastalıkların varlığı değerlendirilmelidir. OUAS'lı olgularda burun muayenesinde, hem dış yapı hem de rinoskopi anterior ya da endoskoplarla kavite incelenmelidir.

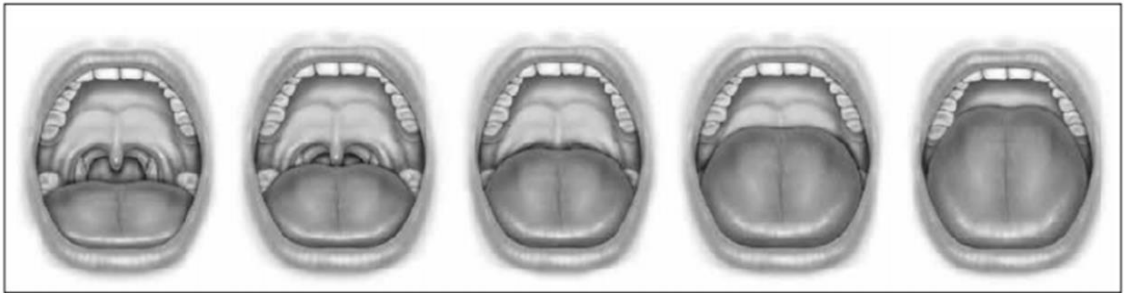
Yapılan bazı çalışmalarda nazal kavite sorunlarının ortadan kaldırılmasının OUAS'lı olgularda hastalığın PSG verilerini anlamlı yönde değiştirmede gösterse de var olan nazal sorunların ortadan kaldırılmasıyla nazal PAP cihazlarına hasta uyumunun arttığı veya olguların yaşam kalitelerinin yükseldiği bilinmektedir.^{56,57}

2.1.7.2. Oral Kavite-Farenks

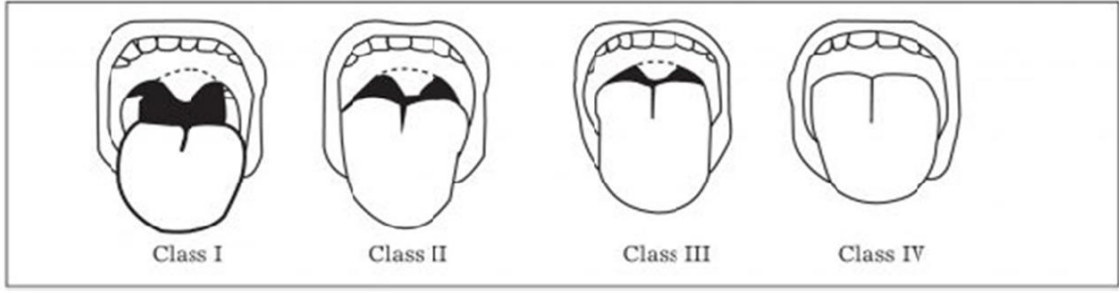
Oral kavite dudakta vermiyon sınırından başlayıp arka sınırını sert damak ve yumuşak damak bileşkesinin oluşturduğu bölgedir. Bu bölge muayene edilirken; dilin ağız içindeki konumu, boyutu, maksilla ve mandibulanın genişliği, bireyin kullanmış

olduğu protezler ve oklüzyon durumu dikkatle değerlendirilmelidir. Protez kullanan olgularda protezler çıkartılarak muayene yapılmalıdır.

Fizik muayene esnasında dilin ağız içindeki boyutu, sert ve yumuşak damakla ilişkisi değerlendirilmelidir. Dilin yumuşak damakla ilişkisi hem dilin boyutu hem de olası velofaringeal cerrahilere karar vermek açısından yararlıdır. Bu değerlendirme için mallanpati klasifikasyonu veya M. Friedman tarafından önerilen Mallanpati klasifikasyonunun bir modifikasyonu olan Friedman dil pozisyonu (FDP) kullanılabilir.^{58,59} FDP’de hastadan dilini ağız içinde istirahat halinde tutarken ağızını açması istenir. Bu durumda hastanın dili ile yumuşak damak-tonsilla palatina ilişkisi I den IV’e kadar numaralandırılır (Şekil 1). FDP I’de tonsilla palatinanın tamamı ve tüm yumuşak damak görülürken FDP IV’de ise yumuşak damak görülemez, sadece sert damak görülür. Yapılan çalışmalarda OUAS’lı olgularda hastalığın şiddeti arttıkça FDP skorlarının da arttığı tespit edilmiştir.⁶⁰ Mallampati sınıflaması da sınıf I den IV’e kadardır. Sınıf I’de uvula, yumuşak damak, tonsil yatağı, ön ve arka plakalar rahatlıkla görülür. Sınıf II’de uvula ve yumuşak damak görülür. Sınıf III’ de uvula tabanı ve yumuşak damak görülür. Sınıf IV’ te ise uvula dil kökü tarafından kapatılmış, Farenks duvarı görülmüyordur (Şekil 2). 2006 yılında yapılan bir çalışma mallampati skorundaki her 1 birimlik artışın OUAS’a sahip olma olasılığını 2,5 kat arttırdığı gösterilmiştir.⁶¹ OUAS şiddetini belirlemek için sadece mallampati skorunun analize dahil edildiği iki çalışmada mallampati skoru ile AHİ ve OUAS şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir.^{62,63}



Şekil 1. Friedman dil pozisyonu



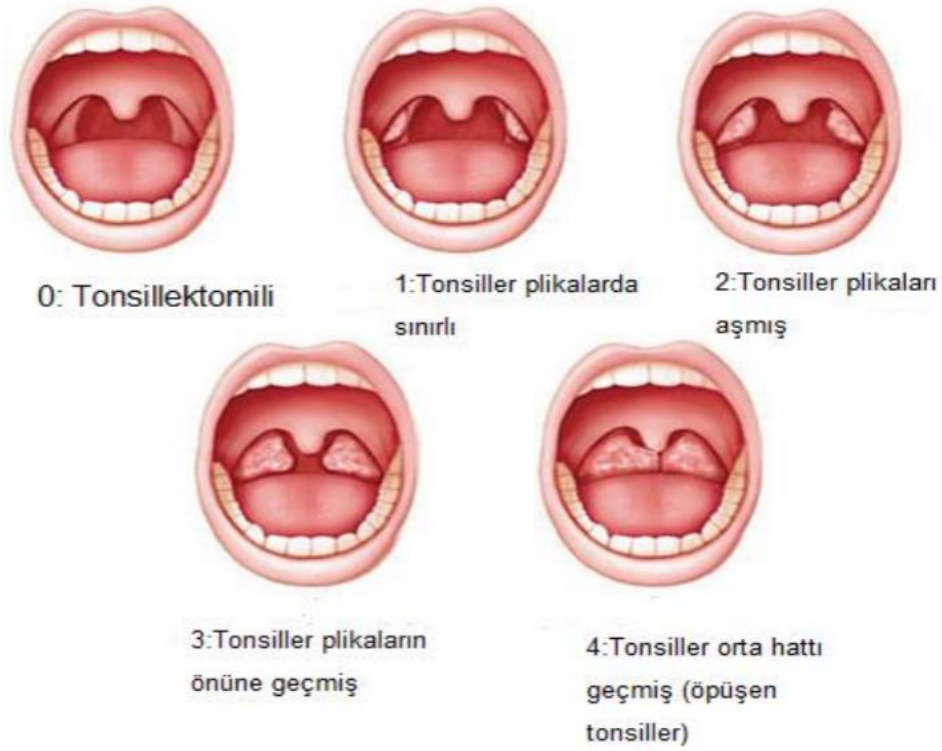
Şekil 2. Mallampati sınıflaması

Farenks nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak 3 bölümde değerlendirilen koanadan trakeaya kadar uzanan hayati fizyolojik görevleri olan tübüler bir yapıdır. Hava yolu, beslenme, sekresyonların taşınması, ses rezonansı, alt solunum yollarının korunması, görevleri arasında yer almaktadır. Başta vagus olmak üzere VII, IX, XII. kranyal sinirler vasıtasıyla bu görevlerini belli bir dengede yerine getirmektedir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, farenksin uyku esnasında hava akımını sağlayacak kadar açık kalamamasına bağlı olarak oluşan bir hastalıktır. Dolayısıyla farenks muayenesi hem lümen genişliği açısından hem de mukozal ve çevresel organlar açısından değerlendirilmelidir. OUAS'ın polisomnografik olarak ağırlığı arttıkça farenksde çok seviyeli sorunların oluştuğu bilinmektedir.⁶⁰

Farenksi anatomik planda fonksiyonel olarak değerlendirebilmek için koanadan larenkse kadar endoskopik muayene yapılmalıdır. Bu muayeneler uyanık veya stimüle edilmiş uyku esnasında yapılabilir.⁶⁴

Palatin tonsiller hem ağız muayenesi esnasında (Şekil 2) hem de farenksin endoskopik muayenesi esnasında değerlendirilmelidir. Böylece hem lümene doğru büyüyen tonsiller hem de ön-arka pilika arasındaki tonsil boyutu konusunda daha çok bilgi sahibi olunur. Palatin tonsil boyutu OUAS'lı olguların farengeal cerrahi sonuçlarını öngörmede etkilidir. Tonsil boyutu büyük olan olgularda farengeal cerrahinin daha etkili olduğu bilinmektedir.⁶⁵ Bu nedenle tonsil boyutu +1 ile +4 arası derecelendirilir (Şekil 3).



Şekil 3. Tonsil hipertrofi sınıflaması

Farengeal lümende obstrüksiyona neden olan herhangi bir patoloji yoksa uykuda ortaya çıkan üst solunum yolu kollapsını tahmin edebilmek amacıyla Müller ya da modifiye Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılır. Müller manevrası gibi manevraların uyku esnasında ortaya çıkan kollaps veya obstrüksiyonlarla her zaman uyumlu olmadığı bu nedenle kullanımının çok da yararlı olmadığı yönünde bazı görüşler bulunmaktadır.⁶⁶ Müller manevrası hangi cerrahi tekniğin uygulanacağından ziyade üst solunum yollarının hangi seviyesinin tedavi edilmesi gerektiğinin kararında yararlı olabilir.⁶⁴

Farenksin endoskop yardımıyla değerlendirildiği diğer bir yöntem de uyku endoskopisi olarak adlandırılan propofol/midozalam ile uykuları stimüle edilen olguların sedasyon altında muayenesidir. Böylelikle uykuya yakın bir ortam elde edilerek solunum yollarında ortaya çıkan obstrüksiyon bölgelerinin yeri ve şiddeti görülebilir. İlk defa Croft ve Pringle tarafından tariflenmiş olan uyku endoskopisi doğal uykudan farklı olarak, sedasyon altında yapılıyor olması nedeniyle “uyku hekimi” bakışıyla eleştiriye açık bazı yönleri bulunmaktadır.⁶⁷ Uyku endoskopisi üst solunum yollarında uyanık yapılan muayene ile karşılaştırıldığında çok daha farklı bilgiler

sağlamaktadır ancak bu farklılığın tedavi kararı üzerine etkisi tartışmalıdır.^{67,68} Bu nedenle indüklenmiş uyku endoskopisi her OUAS'lı olguda kullanılmamalıdır. Özellikle daha önce operasyon öyküsü olan ve başarısız olunan olguların değerlendirilmesinde veya uyanık yapılan endoskopik değerlendirmelerde belirgin sorun tespit edilememiş ve tedavi olarak PAP kullanmak istemeyen düşük risk grubunda yer alan OUAS'lı olgularda yararlı bir yöntemdir.

Farenksin muayenesi esnasında dikkat edilmesi gereken bir nokta da mukozanın durumudur. Mukozada inflamasyon varlığı, varsa buna neden olan bireysel veya çevresel faktörlerin ne olduğu araştırılmalıdır. Özellikle larengofarengeal reflü, rinosinüzit, sigara-alkol kullanımı öyküsü ve inhale edilen kimyasallar sorgulanmalıdır.

2.1.7.3. Radyolojik Değerlendirme

Üst solunum yolunun görüntülenmesi, OUAS patofizyolojisini anlamamızı kolaylaştırarak, çeşitli tedavi yöntemlerine karar vermemizi sağlamaktadır.⁶⁹ Ancak çocuk yaş grubunda, endoskopik muayene yapılamayan olgulardaki “adenoid vejetasyon” varlığını araştırdığımız lateral sefalometrik grafipleri hariç tutacak olursak, radyoloji OUAS'lı olgularda rutinde gerekli değildir. Uykuda solunum bozukluğu olan olgularda radyoloji, hastalığın nedenlerinden ziyade ağız içi araç veya iskelet cerrahisi gibi bazı tedavi yaklaşımlarının kararı ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Üst solunum yollarını görüntülemeye kullanılan radyolojik araçlar sefalometri, sineradyografi, floroskopi, videofloroskopi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans gibi görüntüleme yöntemleridir.⁶⁹

Her radyolojik metodun kendine ait avantajı ve olumsuz yanları vardır, OUAS için halen standart radyolojik tanı aracı bulunmamaktadır. Son yıllarda tomografi ile elde edilen görüntülerin 3 boyutlu analizi ve uykuda radyolojik değerlendirmeler yapılarak elde edilen bulguların OUAS'ın PSG verileriyle daha uyumlu olduğunu ve hastalığın ağırlığını yansıttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak henüz araştırma olarak devam eden bu çalışmalar rutin uygulamaya girmemiştir.⁷⁰ Sefalometri, iskelet yapı konusunda standart ölçümlere izin verdiği için günümüzde en çok tercih edilen radyolojik tanı aracıdır. Sefalometri ile olgularda posterior hava yolu için PAS mesafesi, üst çene için sella- nasion-premaksilla (SNA açısı), alt çene için sella-nasion

mentum (SNB) ve hyoid pozisyonu en çok araştırılan noktalar. Böylelikle mandibula maksilla gelişim yetersizlikleri ve hyoid pozisyonu belirlenerek üst solunum yolu hakkında daha detaylı bilgi elde edilmiş olur. PAS mesafesinin 10 mm'nin altında olması veya hyoidin mandibula düzleminden 20 mm'den daha uzakta yer alması tek başına velofaringeal cerrahi için başarısızlık göstergeleri olarak kabul edilmektedir.⁶⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda üst solunum yollarını değerlendirirken kullanılması önerilen rutin bir yaklaşım bulunmamaktadır. Ancak yukarıda anlatılan özellikler dahilinde standart bir form hazırlanarak değerlendirme yapılması hem bilgi birikimini sağlayacaktır hem de OUAS gibi multifaktöriyel bir hastalıkta en azından üst solunum yolları standart olarak değerlendirilebilecektir.

2.1.7.4. Sefalometrik Radyografi Yöntemleri ve Kullanım Amaçları

Sefalometrik analizler ile bir ortodontik anomalinin dental mi iskeletsel mi olduğu belirlenebilmektedir. Sefalometri çoğu kez subjektif olan klinik muayenenin aksine objektif bir yöntemdir. Ricketts, sefalometrinin bu özelliklerini 4C kuralı ile formüllendirmiştir.⁴ Buna göre, sefalometrik yöntem;

1. Durumun patolojik, fizyolojik veya anatomik mi olduğunu morfolojik tanımlama ile karakterize eder (characterised),
2. Farklı bireylerde ya da aynı bireyin farklı yaşlarında karşılaştırma yapma imkanı sağlar (compared),
3. Dental ve iskeletsel açıdan çene, alveol veya dişler düzeyinde çeşitli anatomik konumları sınıflandırır (classified),
4. Hastaya, ebeveynlere ya da diğer meslektaşlarına hekimin klinikte belirlediği durumu iletir (communicated).

Sefalometrik radyografiler, kraniyofasiyal kompleksin değerlendirilmesinde, büyüme ve gelişimin takibinde, anomalilerin teşhis edilmesinde, tedavi planlamasında, tedavinin etkilerini ve sonucunu değerlendirmede ortodontistler tarafından en yaygın şekilde kullanılan teşhis araçlarından biridir. Görüntüleme, geleneksel olarak, ortodontide, anatomik yapıların güncel durumlarını kaydetmek için kullanılır. Günümüzde avantajları olan çeşitli kullanılabilir görüntüleme yöntemleri bulunmasına rağmen, kullanılacak yönteme karar verilirken, görüntü tipleri ve standartları, pratikte hastaya zararı ve yararları dengelemek esas göz önünde bulundurulmalıdır. Bu

düşüncelerden dolayı, rutinde ortodontistler, kraniyofasiyal bölgenin üç boyutlu anatomik kayıtları için, iki boyutlu statik görüntüleme tekniklerini kullanırlar. Lateral sefalometrik radyografiler sayesinde, ön-arka yönde iskeletsel, dental yapı ve yumuşak doku morfolojisi ve ilişkileriyle ilgili bilgiler elde edilir. Posteroanterior sefalometrik röntgenler ise transversal yönde iskeletsel ve dentoalveoler ilişkiler ile ilgili bilgiler elde edilmesini sağlar, iskeletsel ve dental asimetrielerin teşhisi için kullanılırlar. Genel olarak, kraniyofasiyal görüntülemenin amacı spesifik klinik problemlerin çözümüne yardımcı olmaktır. Kraniyofasiyal görüntüleme, tedavi, gelişim ve kraniyofasiyal veriler arasındaki kompleks ilişkiyi yorumlamak amacıyla veya verilerin aşağıdaki kategorilerinin bir veya daha fazlasının çözümü için kullanılmaktadır.

- 1- Normal ve anormal anatominin tespiti
- 2- Kök uzunluğu ve kök hizalanmasına karar verme
- 3- Çene boyutu ve gerekli diş mesafesi arasındaki ilişkinin saptanması
- 4- Uzaysal maksillo-mandibular ilişkinin tespiti
- 5- Temporomandibular eklemin durumunun tespiti
- 6- Eski, şimdi ve beklenen kraniyofasiyal gelişme boyutu ve yönünün tespiti
- 7- Kraniyofasiyal anatomide tedavinin etkilerinin saptanması
- 8- Supernumerer ve gömülü dişlerin tespiti ve lokalizasyonu.

2.1.8. Polisomnografi Endikasyonları⁷¹

AASM (American Academy of Sleep Medicine)'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda PSG endikedir.

- Uykudaki solunum bozuklukları
 - * USB tanısında
 - * CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda
 - * USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında
 - * CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
- Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH'da) USB semptomları varsa
- Narkolepsi
- Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
- Huzursuz bacaklar sendromu ve periyodik ekstremit hareketleri hastalığı
- İnsomni ile birlikte olan depresyon

- Sirkadiyen ritm bozuklukları

Uyku laboratuvarında ilk kez yatan bir kişinin ilk gecesinde farklı bir yerde yatmış olmasına bağlı olarak uyku yapısı değişebilir ve bu duruma “ilk gece etkisi” denir. Hastanın uyku latansı uzar, sık pozisyon değişiklikleri uyku sık sık bölünür ve uyku etkinliği bozulur, yavaş dalga uykusu azalabilir. Bu olgularda, ikinci gece uykunun normale dönmesi beklenir.

Genellikle PSG, tüm gece boyunca (full night PSG), 6-8 saat süreyle yapılmaktadır. Yarı gece (split night PSG) yani gecenin ilk yarısında tanının konup, ikinci yarısında CPAP titrasyonunun yapıldığı yöntem rutinde önerilmemektedir. AASM’nin 1997 yılında yayınlayıp 2005’te yeniden düzenlediği rapora göre aşağıdaki durumlarda split night PSG yapılabilir.

Tanısal amaçlı PSG en az iki saat sürmüş ve $AHI > 40$ bulunmuş olmalıdır. (Tekrarlayan uzun apne/hipopneler ya da derin desatürasyonlar oluyorsa AHI ’nin 20-40 olması durumunda da uygulanabilir, ancak $AHI < 40$ olması durumunda yarı gece yapılan CPAP titrasyonunun güvenilirliği azalır.)

CPAP titrasyonu en az 3 saat sürmelidir.

PSG kayıtlarında CPAP’ın REM ve NREM dönemindeki ve supin pozisyon dahil tüm pozisyonlardaki solunumsal olayları elimine ettiği gösterilmelidir.

$AHI < 20$ olanlarda veya ilk olgularda full night PSG’e geçilmelidir.

2.1.8.1. Multiple Sleep Latency Test (MSLT) Endikasyonları

MSLT şüpheli narkolepsili hastaların değerlendirilmesinin bir parçası olarak endikedir ve idiyopatik hipersomni şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde faydalı olabilir. MSLT, obstrüktif uyku apne sendromunun ilk değerlendirme ve tanısında veya nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedaviyi takiben değişikliğin değerlendirilmesinde rutin olarak endike değildir. MSLT tıbbi ve nörolojik bozukluklarda (narkolepsi dışında), uykusuzlukta veya sirkadiyen ritim bozukluklarında uyku halinin değerlendirilmesi için rutin olarak endike değildir.

- Narkolepsiden şüphe edilen hastada tanıyı doğrulamak
- İdiopatik hipersomni tanısı koyarken narkolepsi ile ayırıcı tanı yapmak

2.1.8.2. Maintenance Wakefulness Test (MWT) Endikasyonları

MWT, uyanık kalamamanın bir güvenlik sorunu oluşturduğu bireylerin değerlendirilmesinde veya narkolepsi veya idiyopatik hipersomni hastalarında ilaç tedavisine yanıtı değerlendirmek için endike olabilir. MWT'deki ortalama uyku gecikmesini gerçek dünya koşullarında kaza riskiyle ilişkilendiren çok az kanıt vardır.

- Kişinin uyanıklığı koruması konusunda yeterliliği kişisel veya toplum güvenliği açısından önem arzettiğinde ve bu konuda şüphe duyulduğunda

- Gündüz aşırı uyku hali yakınması olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde

2.1.9. Hastanın Hazırlanması, Kayıt Protokolleri ve Kalibrasyon⁷²⁻⁷⁴

PSG işlemi ve yapılacaksa PAP titrasyonu hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. İşlem sırasında bir teknisyenin kamera ile izlemde olacağı anlatılmalıdır. Kullanılacak elektrotların, yapıştırıcıların (kolodyum) ve bağlantıların özelliği anlatılmalı, olası bir aşırı duyarlılık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Laboratuvarın önceden hastaya gösterilmesi ve yapılacak işlemle ilgili bilgilendirilmiş onam alınması önerilir. Hasta PSG öncesi gününü olağandan farklı geçirmemelidir. Hasta laboratuara aç gelmemeli, ağır yemek yememelidir. PSG'den 2-3 saat önce ana öğün yenilmemelidir. Hasta PSG öncesinde düzenli kullandığı ilaçlarını almalıdır. Sedatif ilaçların alınması önerilmez. İlacın alımı kaçınılmaz ise EEG verilerini değiştirebileceğinden kayıt altında olmalıdır. Hastanın laboratuara alışması için birkaç saat önceden gelmesi istenir. Gelmeden ya da laboratuarda düş alması önerilmelidir.

Teknisyen, PSG öncesi sorgu formunu doldurmalı; bu formda aldığı ilaçlar, önceki gece uyku durumu, sağlığı ile ilgili günlük farklılık olup olmadığı sorgulanmalıdır. Hastadan, elektrotlar bağlanmadan yatış kıyafetlerini giymesi, gereksinimlerini karşılaması istenmelidir.

2.1.9.1. Elektrotların Yerleştirilmesi

Elektrotlar, temizleme ürünleri, iletken pastalar ve yapıştırma için kullanılacak malzeme hazır olmalıdır. Önerilen montaj sırası aşağıdaki gibidir:

1. Saçlı deri ve yüze uygulananlar

2. Trakeal mikrofon
3. EKG
4. Bacak elektrotları
5. Efor bantları
6. Hava akım ölçerleri
7. Oksimetre

PSG için asgari gereksinimler bugüne kadar ki en geniş katılımlı uzlaşısı olan AASM 2007 raporunda bildirilmiş ve ülkemizde yaygın olarak kabul görmüştür. Kayıt protokolü olarak burada tanımlanan asgari parametreleri temel almak gerekir.

EEG için elektrotların yerleri 10-20 sistemine göre belirlenmektedir (Şekil 4). Bu sisteme göre inion, nasion ve 2 preaurikular nokta belirlenir. Her bir nokta birbirine sanal bir çizgi ile bağlanır. Bu noktalardan bir kez çizginin %10'u sonra 4 kez %20'si ve sonra yine %10'u kadar uzaklığa sanal noktalar konulur. M1 sol, M2 sağ mastoid çıkıntı üstündedir. Şekil 4'te gösterildiği gibi noktalar adlandırılır.

EEG için 3 derivasyon önerilir: F4- M1, C4-M1, O2-M1. Olası bir sorun için F3-M2, C3-M2, O1-M2 yedek olarak bağlanmalıdır. Bazı laboratuvarların kullandığı Fz-Cz, Cz-Oz, C4-M1 derivasyonları da kabul edilir. Bu durumda yedek olarak Fpz-M2, C3-M2, O1-M2 kullanılabilir. Yine Fpz yerine, Fz, Cz ve C4 yerine C3, Oz yerine O1 ve M1 yerine M2 kullanılabilir. EEG için altın elektrot kullanılır. Deri üstündeki yağ hafif kızarana kadar özel temizleyici ya da uygun bir sıvı ile (alkol) uzaklaştırılmalıdır. Saçlar elektrot takılacak yerden toka yardımı ile uzaklaştırılabilir. Elektrot kaşığı özel iletken pasta ile doldurulmalı ve cilde hafif bası yaparak tutturulmalıdır. Bol pasta kullanmak yapışmayı kolaylaştırır. Özellikle saçlı deride yapıştırıcı olarak kollodium önerilir. Elektrot kolodyuma batırılmış kare gazlı bezle (4x4 cm) sağlamca deriye sabitlenmelidir. Sonra soğuk hava üfleyen bir saç kurutma makinesi ile kolodyumun eter kısmının uçup yapıştırıcı selüloz kısmının kalması sağlanır. Başta iletken pasta kullanmayıp kolodyumla yapıştırdıktan sonra elektrot deliğinden içeriye iletken pasta sıkarak montaj yöntemi de kullanılabilir. Elektrotlar sabah aseton yardımı ile çıkartılabilir. Hem temizlik, hem iletken hem de yapıştırıcı olarak kullanılabilen kremler de piyasada bulunmaktadır.

Aseton ve kolodyum yanıcıdır. Montaj işlemi havadar bir yerde yapılmalı, bu malzemeler yine güvenli bir yerde depolanmalıdır.

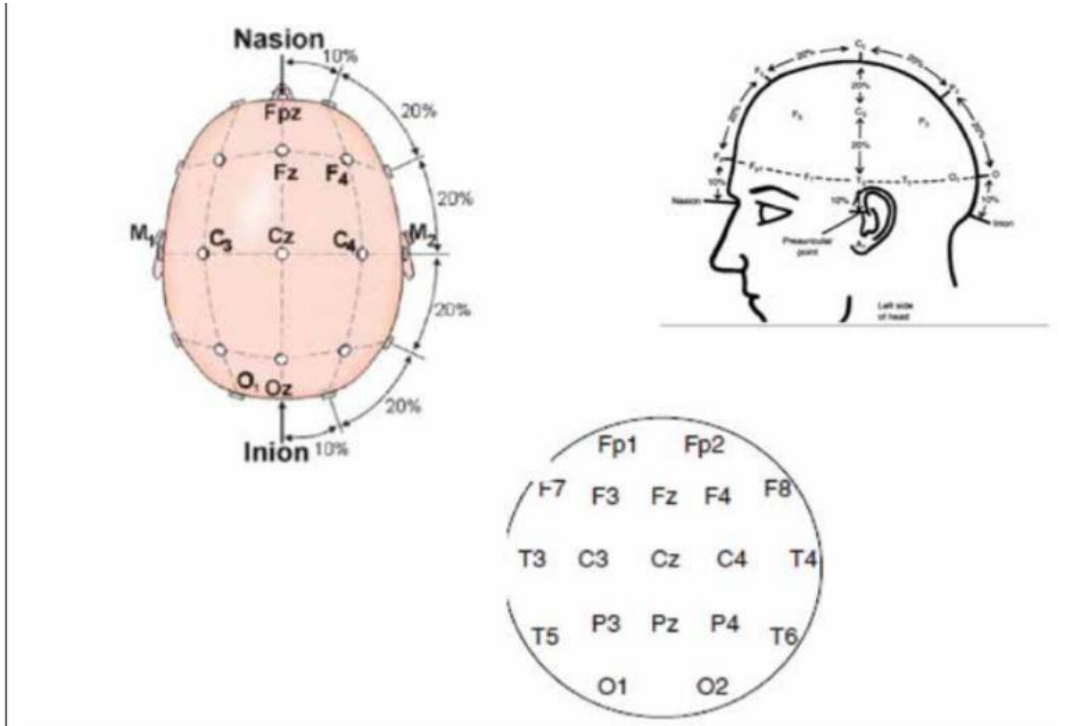
EOG için 2 elektrot kullanılır: E1 ve E2. E1 sol dış kantusun 1 cm altında, E2 sağ dış kantusun 1 cm üstüne yerleştirilir. Her ikisinin de referansı M2 olur. Alternatif öneri E1-Fpz ve E2 Fpz'dir. Bu durumda E1 sol E2 sağ dış kantusun 1 cm dışı ve 1 cm altına monte edilir.

EOG için de altın elektrot önerilir. Ancak gümüş ya da kaliteli kendinden yapışan yüzeyel EMG elektrotları da kullanılabilir. EOG için kollodium kullanılmaz göze zararlıdır.

EMG için tek kanal kullanılır. Ancak 3 elektrot bağlanır. Elektrotlardan biri mandibula orta hattının alt kenarının 1 cm üstüne diğerleri buranın 2 cm altında orta hattın 2 cm uzağına takılır. EMG için kendinden yapışkanlı yüzeyel elektrot ya da altın elektrot kullanılır. EOG ve EMG için kendinden yapışkanlı elektrot kullanılmaz ise EEG de olduğu gibi iletken pasta kullanılmalıdır.

EKG'nin kayıt amacı ritm kayıdır. DII derivasyon kullanılır. Pozitif elektrot kalp tepesine, negatif elektrot sağ klavikula dış ucu altına yapıştırılır.

Periyodik bacak hareketlerinin kaydı için 2 kanal kullanılır. Her bacak için bir kanal kullanılır. Kayıt kendinden yapışkanlı yüzeyel elektrotlarla alınır. Her bir bacağın tibialis anterior kası üstüne 2-3 cm ara aktif ve pasif 2 elektrot konulur.



Şekil 4. 10-20 sistemine göre elektrotların yerleri

2.1.9.2. PSG’de Solunumsal Parametreler ve Diğer Ölçümler için Elektrotların Yerleşimi

Solunumun izlemi için solunum çabası, hava akımı ölçerler ve pulse oksimetre kullanılır. Hava akımını ölçmek için oronazal termistör ve nazal kanül kullanılır. Solunum çabasını en iyi özofageal basınç ölçerler gösterir ancak rutinde indüktans pletismografi daha kolaydır ve bu nedenle tercih edilir. Harekete duyarlı sensör taşıyan kemer, toraks için sternum ortasından, abdomen için ise göbeğin hemen üstünden bağlanır. Horlama kaydı için trakea üstüne (sternumun juguler noktası üstü) mikrofon konur. Yatış pozisyonu için sensör toraks veya abdomen kemerine monte edilir. Bazı cihazlarda hasta üstüne takılan bağlantı kutusu üzerine de yerleştirilebilir. Oksimetre için parmak ya da kulak memesi sensörü kullanılabilir.

Elektrotlar hastaya bağlandıktan sonra kabloları hasta bağlantı kutusuna takılır. Ardından filtre ayarlamaları kontrol edilir.

2.1.9.3. Kalibrasyon

Kalibrasyon analog cihazlarda, cihazın kalibrasyonu ile başlar. Ancak dijital sistemlerde aygıt kalibrasyonu her hastada gerekmez. Dijital aygıtlarda elektrot bağlandıktan sonra impedans ölçülür 5 ohm altında olduğu görüldüğünde kalibrasyona geçilir. Elektrot kalibrasyonunda cihaz farklılığı vardır. Cihazların kullanım kılavuzlarına bakmak doğru olur. Otomatik kalibrasyon yapan cihazlar yaygınlaşmaktadır. Sinyal kalitesi bozuk olduğunda filtre değiştirerek düzeltme çabasına gidilmemelidir.

2.1.9.4. Biyokalibrasyon

Biyokalibrasyon, skorelama sırasında özellikle göreceli olan verilerin (EMG, hava akımı) değerlendirilmesinde önemlidir. Montaj bitip kaydın sorunsuz olduğu anlaşıldığında hastadan aşağıda sıralanan benzer bazı hareketler yapması istenir:

1. EOG için, karşıya düz bakın (1 epok), birer kez aşağı, yukarı, sağa, sola bakın, gözlerinizi kapatın (1 epok), gözler kapalı iken sağa, sola, aşağı, yukarı bakın, gözünüzü 3 kez kırın.

2. EMG için, dişlerinizi sıkın, gıcırdatın ve çiğneme hareketi yapın.

3. Bacak EMG'leri için, önce sol sonra sağ başparmağınızı ileri doğru uzatın.
4. Sadece burundan soluyun (1 epok).
5. Sadece ağızdan soluyun (1 epok).
6. Soluğunuzu tutun (10 sn).
7. Horlama taklidi yapın.

2.1.10. Uyku Evrelerinin Skorlanması⁷²

İlk kez 1968 yılında Rechtschaffen ve Kales'in (R&K) editörlüğünde, insan uyku evrelerinin standart terminoloji, teknik ve skorlama el kitabı hazırlanmış ve yakın zamana kadar skorlamada bu kitaptan yararlanılmıştır. Buna göre sağlıklı bir kişide normal uyku iki ana bölüm ve 5 evreden oluşmakta idi.^{75,76}

1. NonREM; 4 evreden oluşur.

NonREM evre 1 ve 2 = Yüzeysel uyku

NonREM evre 3 ve 4 = Derin uyku

2. REM = Paradoksal uyku

2007 yılında AASM uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik bir broşür yayınlamıştır. Günümüzde artık bu skorlama kriterleri esas olarak alınmaktadır. Buna göre artık derin uyku evre 3 ve 4 olarak değil, sadece evre 3 olarak skorlanmaktadır, yani nonREM artık 4 değil 3 evreden oluşmakta ve toplam uyku 4 evreye ayrılmaktadır: Uyanıklık (W), nonREM evre 1 (N1), nonREM evre 2 (N2), nonREM evre 3 (N3), REM (R) evreleri.⁷⁷ Tüm gece uykusunun %2-5'ini evre 1, %45-55'ini evre 2, %20-25'ini evre 3, %20-25'ini de REM oluşturur.^{75,78}

Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG'de, en az üç EEG, sağ ve sol göz için birer EOG ve submental EMG kanalına ihtiyaç vardır.⁷⁵

Uyku kaydında EEG sinyali alışıldığı gibi yukarı defleksiyon pozitif değil negatif olarak isimlendirilmektedir. Frekans terimi ise saniyedeki siklus sayısıdır. Her bir siklus seri tekrarlamadan önceki potansiyel değişikliklerin tümünü içerir. Amplitüd ise 0 noktasından ya da baseline'dan değil de dalganın tabanından tepesine kadar olan alanı ifade etmektedir. Uykunun değişik evrelerinde izlenen dalgaların özellikleri şöyledir.^{75,78}

Uyku evreleri skorlanırken kaydın tümü sayfalara bölünür, bu sayfaların her birine bir epok adı verilir, süresi genellikle 30 sn olarak alınır ve her epok ayrı ayrı skorlanır.⁷⁹

AASM'ye göre uyku evreleri skorlanırken aşağıdaki kurallar geçerlidir.

1. Uykunun skorlanması, uykunun başlangıcından itibaren 30 saniyelik epoklarla yapılmalıdır.
2. Her epok ayrı ayrı evrelendirilmelidir.
3. Bir epokta iki ya da daha fazla uyku evresi varsa, epogun çoğunluğunu oluşturan evre skorlanmalıdır.

2.1.10.1. Uyanıklık

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

Beta aktivitesi: Frekansı 13 Hz'den fazla olan, daha çok frontal ve santral bölgelerden kaynaklanan dalga şeklidir. Gözler açık uyanıklıkta hakim dalga paternidir. Trankilizan ve barbitirat kullananlarda daha fazla görülür.

Göz kırpma: Uyanıklıkta, gözler açık ya da kapalı iken görülen 0.5-2 Hz'lik karşılıklı vertikal göz hareketleridir.

Okuma göz hareketleri: Birbirinin tersi yönüne olan önce yavaş sonra hızlı fazlı göz hareketleridir.

Hızlı göz hareketleri (rapid eye movements=REM): Düzensiz, sert, keskin çıkışlı başlangıcı genellikle 500 msn.den kısa süren, ani göz hareketleridir. REM uykusunun belirtecidir, ancak, gözlerin açık olduğu uyanıklıkta da kişi çevresini incelerken de görülebilir.

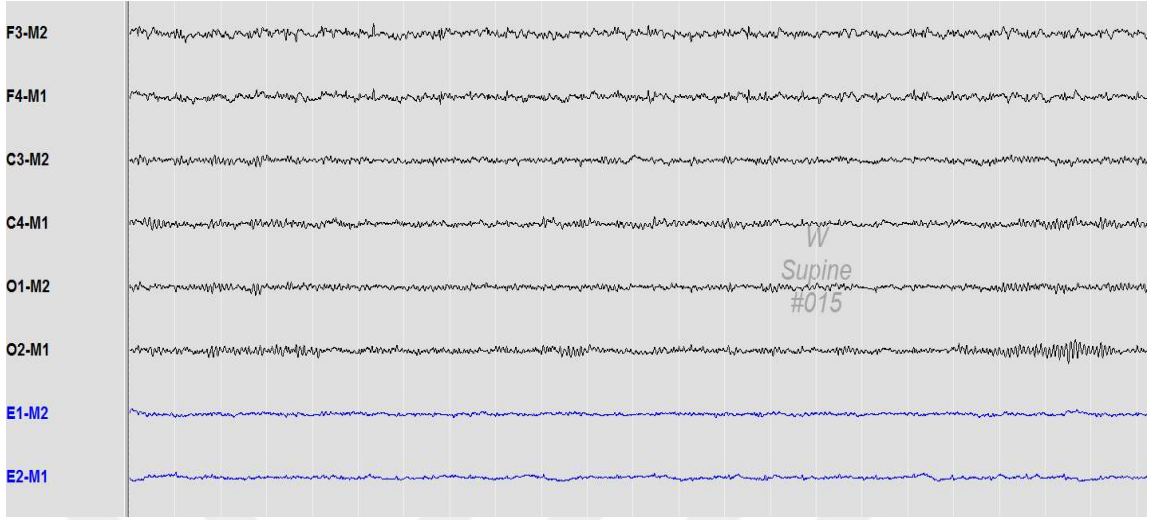
Kurallar

I. Oksipital bölgeden alınan kaydın %50'sinden fazlası alfa ritmi gösteriyorsa, W olarak skorlanır.

II. Alfa ritmi belirgin değilken aşağıdakilerden biri varsa görülüyorsa, W olarak skorlanır

1. 0.5-2 Hz'lik göz kırpma
2. Okuma göz hareketi
3. Normal ya da yüksek kas tonüsü ile birlikte düzensiz hızlı göz hareketleri

Şekil 5’te uyanıklık evresine ait PSG örneği görülmektedir.



Şekil 5. Hızlı göz hareketleri ile birlikte alfa ritminin hakim olduğu uyanıklık PSG’si (*ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

2.1.10.2. NONREM Evre 1 (N1)

Belirteçler:

Yavaş göz hareketleri (slow eye movements (SEM)): En az 500 msn’lik defleksiyonla başlayan düzenli, karşılıklı, sinüzoidal hareketlerdir.

Düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi): En çok görülen uyku EEG dalgasıdır. Frekansı 4-7 Hz arasında değişir, amplitüdü için belirli sınırlar yoktur. Santral verteks bölgesinden kaynaklanır.

Verteks keskin dalgaları (V dalgaları): 0.5 sn’den kısa süreli, keskin kontürlü, en iyi santral bölgeden kaydedilen dalgalar ve arka plandaki aktiviteden kolaylıkla ayrılabilir.

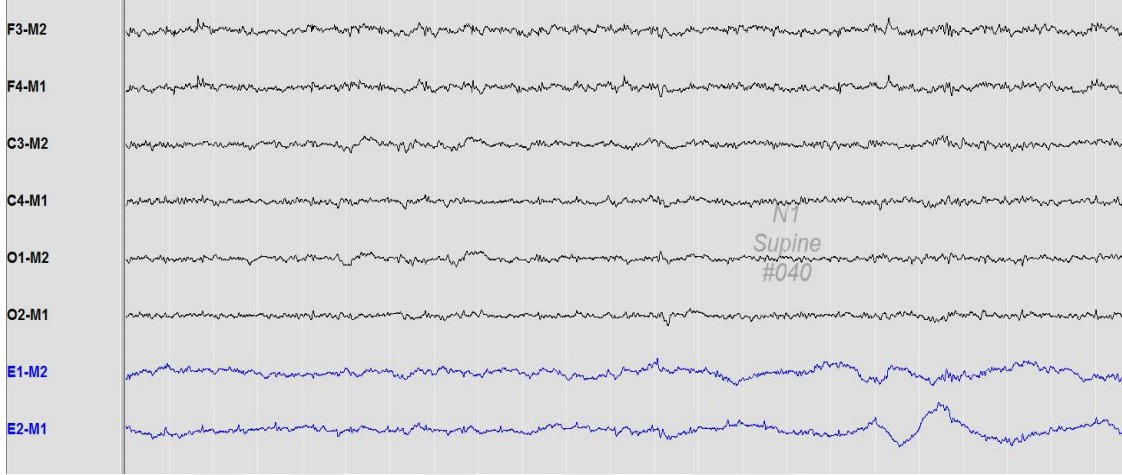
Uyku başlangıcı (sleep onset): Uyanıklık dışındaki herhangi bir evrenin başladığı ilk epoktur. Genellikle N1’dir.

Kurallar

I. Alfa ritmi olan bir kişide, epogun %50’sinden fazlasında alfa ritminin yerini düşük amplitüdlü, karışık frekanslı aktivite alıyorsa bu epok N1 olarak skorlanır.

II. Alfa ritmi olmayan bir kişide, aşağıdakilerden birinin başlaması durumunda N1 olarak skorlanır.

1. Bazal frekansın uyanıklık evresinden en az 1 Hz daha yüksek olacak şekilde yavaşlaması (yaklaşık 4-7Hz)
2. Verteks keskin dalgaları
3. Yavaş göz hareketleri



Şekil 6. Yavaş göz hareketleri ile birlikte karışık frekanslı, düşük amplitüdlü aktivitenin izlendiği N1 PSG'si (*ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

2.1.10.3. NONREM Evre 2 (N2)

Belirteçler

K kompleksi: Belirgin keskin negatif dalgayı takip eden bir pozitif komponentden oluşur. Toplam süresi 0.5 saniyeden uzundur ve en yüksek amplitüd frontal derivasyonlarda saptanır. Bir arousalın K kompleksine eşlik eden arousal kabul edilebilmesi için, arousalın K kompleksinin bitiminden sonra en fazla 1 saniye içinde gelişmiş olması gereklidir.

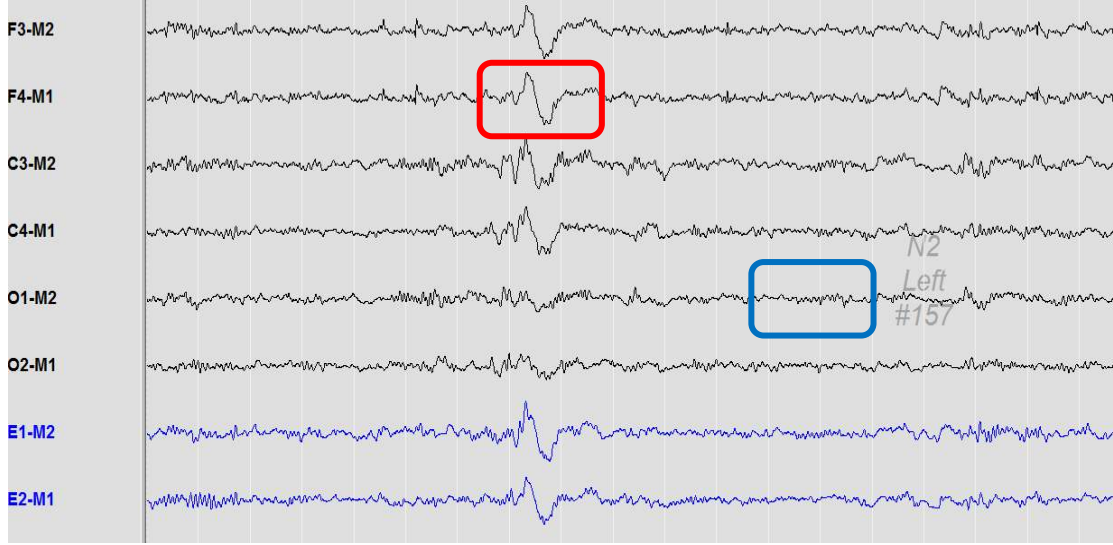
Uyku iğciği (sleep spindle): Genellikle 12-14 Hz'lik (11-16 Hz), 0.5 saniye ya da daha uzun süren, en yüksek amplitüdün santral derivasyonlardan alındığı peşpeşe küçük dalgalarıdır.

Kurallar

I. Aşağıdaki kurallar N2'nin başlangıcını gösterir:

N2 skorlamaya başlayabilmek için, ya mevcut epogun ilk yarısında ya da bir önceki epogun ikinci yarısında aşağıdakilerden en az birinin olması

1. Arousal'ın eşlik etmediği bir ya da daha fazla K kompleksi
2. Bir ya da daha fazla uyku iğciği



Şekil 7. Uyku içcikleri ve K komplekslerin olduğu N2 PSG örneği (● K-kompleks ● Uyku içciği) (* ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

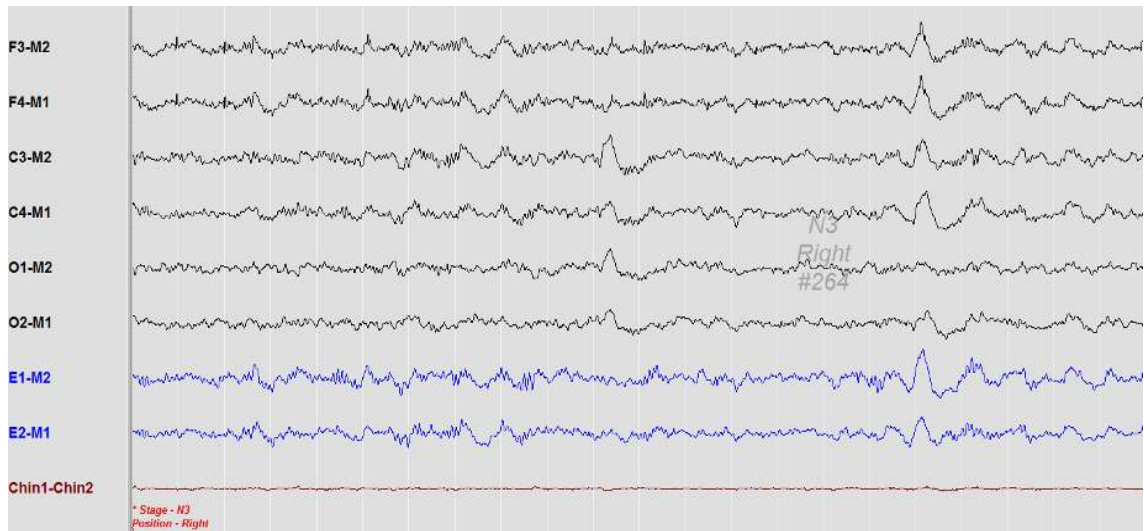
2.1.10.4. NONREM Evre 3 (N3)

Belirteçler

Yavaş dalga aktivitesi: Frontal bölgeden yapılan ölçümde en az 75 μ V amplitüdlü, 0.5-2 Hz frekansında dalgalar.

Kurallar

Yaşa bakılmaksızın epöğun %20 veya daha fazlasında yavaş dalga aktivitesi izleniyorsa N3 olarak skorlanır.



Şekil 8. Delta dalgalarının hakim olduğu N3 PSG örneği (* ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

2.1.10.5. REM (R)

Belirteçler

Hızlı göz hareketleri (Rapid eye movements=REM): 500 msn'den kısa süren defleksiyonla başlayan, karşılıklı, düzensiz, keskin çıkışlı göz hareketleridir.

Düşük çene EMG tonüsü: EMG aktivitesi genellikle bütün kaydın en düşük seviyesine sahiptir.

Testere dişi dalgalar: En yüksek amplitüdü santral bölgeden kaydedilen, 2-6 Hz'lik keskin kenarlı ya da üçgenimsi, inişli çıkışlı, testere dişi şeklinde dalgalar. Her zaman olmasa da genellikle REM göz hareketlerine eşlik ederler.

Geçici kas aktivitesi: Zemindeki düşük EMG tonüsü üzerine süperpoze, genellikle 0.25 sn'den kısa süren, kısa, düzensiz EMG aktivitesi çıkışlarıdır. Çene ve bacak EMG'sinde olduğu kadar EEG ve EOG'de de izlenebilir. EOG'de izlenmesi, kranial sinir tarafından innerve edilen kasın aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite en çok hızlı göz hareketleri ile beraber görülür.

Kurallar

I. R evresi aşağıdaki parametrelere göre skorlanır:

1. Düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG
2. Düşük çene EMG tonüsü
3. Hızlı göz hareketleri

II. R evresinin devam etme kuralları: R evresini skorlamaya, hızlı göz hareketleri olmasa da, A maddesinde belirtilen özelliklere uyan bir ya da daha fazla epoklu R evresi sonrası devam ediyorsa, EEG'de K kompleksi ya da uyku iğciği içermeyen karışık frekanslı düşük amplitüdlü aktivite devam ediyorsa ve düşük EMG tonüsü söz konusu ise devam edilir.

III. R evresini sonlandırma kuralları:

1. Aşağıdakilerden en az biri gerçekleştiğinde R evresi sonlandırılır:

- a. Uyanıklık ya da N3'e geçilmesi
- b. N1 kriterlerine uyacak şekilde EMG tonüsünün R evresine göre artması
- c. Arousal oluşması ve bunu düşük amplitüdlü, karışık frekanslı EEG ve yavaş göz hareketlerinin takip etmesi (N1 olarak skorlanır ama eğer yavaş göz hareketleri yoksa ve EMG tonüsü düşükse R evresi olarak devam edilir).

d. Büyük vücut hareketi ve bunu takiben yavaş göz hareketleri ve K kompleksi, uyku iğciği içermeyen, düşük amplitüdlü karışık frekanslı EEG izleniyorsa, vücut hareketi sonrası N1 olarak skorlanır. Eğer yavaş göz hareketi yoksa ve EMG düşük tonüste ise, R evresi olarak skorlamaya devam edilir.

e. Epoğun ilk yarısında bir ya da daha fazla K kompleksi veya uyku iğciği varsa, hızlı göz hareketleri yoksa EMG’de düşük tonüs olsa bile, N2 olarak skorlanır.

IV. Aşağıdaki durumlarda epok N2 ile R evresi geçişi olarak skorlanır.

1. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG’sinin R evresindeki kadar düşmesi ile hızlı göz hareketi olmasa da aşağıdaki kriterlere uyuyorsa R olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa

2. N2 ve R evresi olduğu kesin olan iki evre arasında kalan epok, çene EMG’sinin R evresindeki kadar düşmesine rağmen aşağıdaki kriterlere uyuyorsa N2 olarak skorlanır.

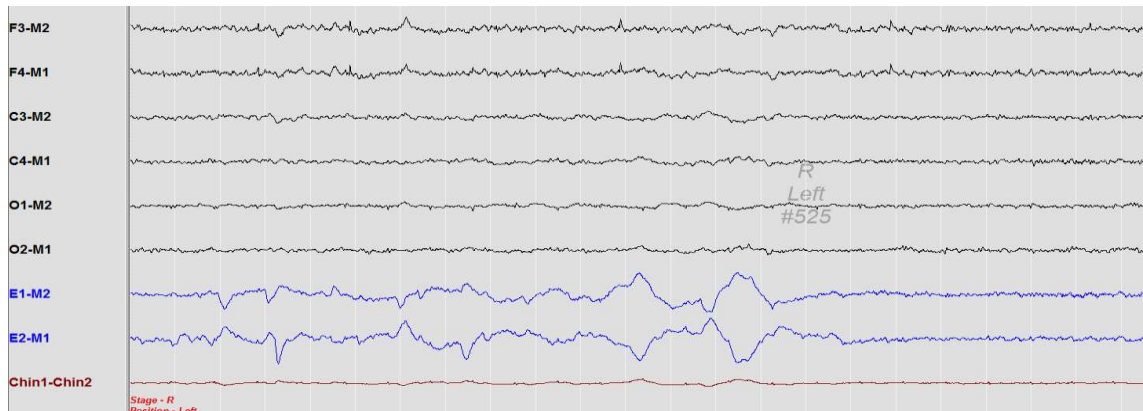
a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi ya da uyku iğciği varsa

b. Hızlı göz hareketi yoksa

3. Minimal çene EMG tonüsü olan N2 olduğu kesin olan epokla çene EMG tonüsünde daha fazla düşüş olmasa da R evresi olduğu kesin olan epok aşağıdaki kriterlere uyuyorsa hızlı göz hareketleri olmasa da R evresi olarak skorlanır.

a. Arousalla ilişkisiz K kompleksi yoksa

b. Uyku iğciği yoksa



Şekil 9. Hızlı göz hareketleri, karışık frekanslı ve düşük amplitüdlü EEG aktivitesi ile beraber en düşük çene EMG tonüsünün izlendiği REM evresi PSG örneği (* ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)

2.1.10.6. Büyük Vücut Hareketi

Belirteçler

Büyük vücut hareketi: Epoğun yarısından fazlasında EEG'yi karmaşıklaştıran ve uyku evresinin anlaşılmasını engelleyen hareket ya da kas artefaktıdır.

Kurallar

Aşağıdakilerin varlığı durumunda epok büyük vücut hareketi olarak skorlanır.

1. Epoğun bir kısmında alfa ritmi varsa, bu süre 15 sn'den az da olsa epok W olarak skorlanır.
2. Alfa ritmi belirgin olmasa bile büyük vücut hareketi öncesi ya da sonrasındaki epok uyanıklık kriterlerine uyuyorsa W olarak skorlanır.
3. Diğer durumlarda, epok devam eden epokla aynı evre olarak skorlanır.

2.1.10.7. Arousal

Uyku sırasında, daha yüzeysel bir uyku evresine ya da uyanıklık durumuna ani geçişlerdir. N1, N2, N3 ya da R'de arousal skorlamak için, EEG frekansında değişiklik, yani alfa, teta ve/veya 16 Hz'den daha yüksek frekansa en az 3 sn süren geçişler olması ve öncesinde en az 10 sn'lik stabil uyku olması gereklidir. R evresinde arousal skorlamak için çene EMG'sinde en az 1 sn süren yükselme gereklidir.

2.1.11. Solunumsal Olayların Skorlanması

Uyku laboratuvarlarına başvuran hastaların büyük çoğunluğunun uyku apne sendromu ön tanısı ile başvurduğu düşünülürse, PSG kaydı esnasında solunumsal parametrelerin monitorizasyonu büyük önem taşımaktadır.

1970'lerin sonu, 80'lerin başında sadece apneler skorlanırken, zaman içinde alınan sinyallerde değişik oranda azalmalar dikkati çekmeye başlamış yani hipopneler fark edilmiştir. Hipopnelerin de devreye girmesi ile solunumsal olayları skorlama kriterlerini belirleme zorunluluğu oluşmuştur.

AASM, 1999'da "Chicago kriterleri" adı da verilen kriterlerinde, hava akımındaki azalmaya arousal ya da desatürasyonun eşlik etme durumunu gündeme getirmiştir. Bu kriterlerde ayrıca; arousal skorlama, sıklık alterne patern (CAP) kullanılarak saptanan uyku stabilitesinin önemi gibi konular yer almıştır. 2001'de yenilenen kriterlerde

hipopne; hava akımında en az %30'luk azalmaya SaO₂'de 4 birimlik düşmenin eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır.⁸⁰ Son olarak AASM, 2007 yılında, "Manual for Scoring Sleep" adı altında, skorlama kurallarını oluşturmuştur.⁷²

AASM'nin "Manual for Scoring Sleep" adlı skorlama kuralları şu şekildedir.

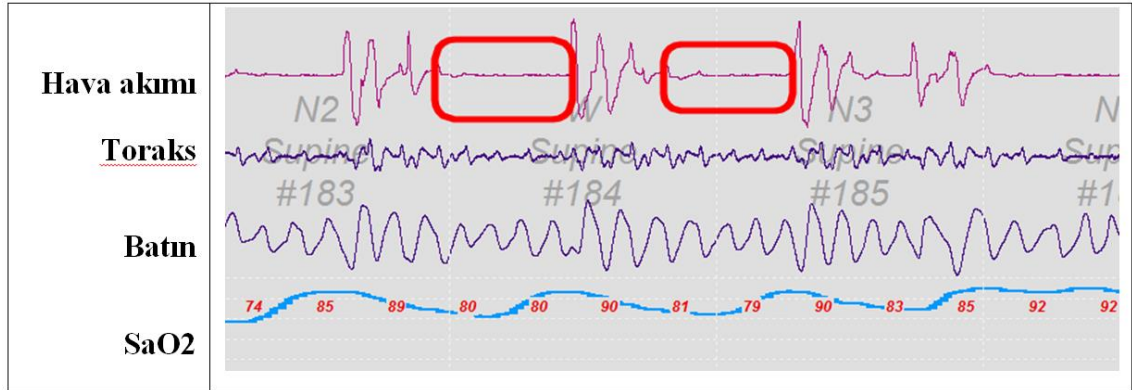
Teknik Öneriler: Apneler, oro-nazal termal sensörlerle, hipopneler intranazal basınç ölçerle, solunum çabası özofagus manometresi veya respiratuar indüktans pletismografi (RIP) ile, oksijen satürasyonu, pulse oksimetre ile kaydedilmelidir.

Apne Skorlama Kriterleri

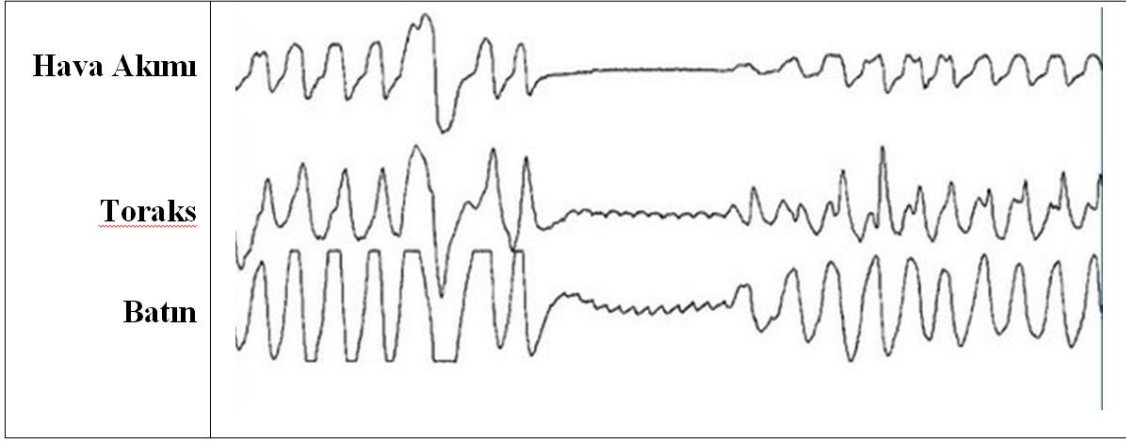
1. Hava akımı amplitüdü en az %90 oranında azalmış olmalı.
2. Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli.
3. Solunumsal olayın en az %90'ında amplitüde azalma olmalı

Apnelerin Sınıflandırılması

- Obstrüktif apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası devam eder ya da artar.
- Santral apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası durur.
- Mikst apne: Apne ile eş zamanlı olarak solunum çabası önce durur sonra henüz apne sonlanmadan yeniden başlar.



Şekil 10. Obstrüktif apne (* ÇÜTF Göğüs Hastalıkları A.B.D. Uyku Laboratuvarı arşivinden alınmıştır.)



Şekil 11. Santral apne (*Adapted from Berry RB: Sleep Medicine Pearls, 2nd ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 2003, p. 237.)

Hipopne Skorumlama Kriterleri

Önerilen

1. Hava akımı amplitüdü en az %30 oranında azalmış olmalı.
2. Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli.
3. Oksijen satürasyonu en az 4 birim azalmalı.
4. Solunumsal olayın en az %90'ında amplitüde azalma olmalı.

Alternatif

1. Hava akımı amplitüdü en az %50 oranında azalmış olmalı.
2. Bu solunumsal olay en az 10 saniye sürmeli.
3. Oksijen satürasyonu en az 3 birim azalmalı.
4. Solunumsal olayın en az %90'ında amplitüde azalma olmalı.

Solunum Çabasında Artış İle İlişkili Arousal (Respiratory Effort Related Arousal) (Rera) Skorumlama Kriteri (Şekil 12)

En az 10 saniye süren ve solunum çabasında artış veya hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir solunum paterninden sonra gelişen arousal, apne veya hipopne kriterlerine uymadıkça RERA olarak skorlanır.

Hipoventilasyon Skorumlama Kriteri

Uykuda hipoventilasyon, uyanıklık supin pozisyonundaki değerine göre, uyku sırasında PaCO₂'de en az 10 mmHg'lık artış ve apne/hipopnelerle açıklanamayan desatürasyon olarak tanımlanabilir.

Cheyne-Stokes Solunumu Skorumu Kriterleri

Solum amplitudunde, en az 3 ardışık kreşendo-dekreşendo siklusunun izlenmesi ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı gerekmektedir:

1. Uyku saati başına en az 5 apne veya hipopne,

2. Bu siklusun ardışık olarak en az 10 dakika sürmesi Günümüzde halen geçerli olan bu kurallara ek olarak birkaç noktayı vurgulamakta yarar vardır:

1. Termistör sinyalleri ile hipopne skorumak doğru değildir. Altın standart ölçüm tekniği olan pnömotakograf ile yapılan kontrollerde, termistör kullanıldığında USB ağırlığını ifade eden indekslerin daha düşük çıktığı farkedilmiştir. Nazal basınç ölçer, tolere edilebilen ve pnömotakograf ile benzer sonuçlar veren bir yöntemdir.

2. Solunumsal olayların skorlanması, her ne kadar USB'nu derecelendirmeye yarasa da, gündüz aşırı uyku hali ve nörokognitif bozukluların ağırlık derecesi ile korele olmadığı unutulmamalıdır.

3. USB'nda yaşanan noktürnal desatürasyonların kardiyovasküler hastalıklar açısından ciddi risk oluşturduğu bilinmekle beraber desatürasyona yol açmayan ağır USB'nun bu riskleri taşımadığını gösteren henüz bir çalışma bulunmamaktadır.⁸⁰

4. Solunumsal olayları patolojik kabul edebilmemiz için en az 10 saniye sürmesi gerekir. Dakikada 12 kez soluk alıp verildiği düşünüldüğünde, 2 soluk 10 saniye süreceği için minimum değer 10 saniye kabul edilmiştir. Ama bu cut-off değer belirlendiği bir çalışma yoktur. 10 saniyenin yetişkinler için geçerli olduğunu çocuklar için geçerli olmadığı unutulmamalıdır.

5. Normal SaO₂, her uyku evresi ve her pozisyonda %90'ın üzerinde olan SaO₂'yi ifade eder. SaO₂'nin kısa süreli olarak %90'ın altına düşmesi genellikle REM süresi boyunca görülür. Supin pozisyon veya artefaktlara bağlı olarak da görülebilir. Uzun süreli SaO₂'nin %90'ın altında olması genellikle kronik akciğer hastalıklarına işaret eder. Uyku süresince tekrarlayan desatürasyonlar yani desatürasyon ve reoksijenasyon fenomeni, üst solum yolu obstrüksiyonlarında görülür. Hangi nedenle olursa olsun desatürasyonların REM uykusunda derinleştiği unutulmamalıdır.⁸¹

6. Apne, SaO₂ veya arousal göz önüne alınmaksızın skorlanır. Nazal basınç ölçer ile hava akımı plato çizer, termistör ile ise en fazla hava akımı amplitüdünün %10'unun kaldığı gösterilmelidir. Ağız solumunda termistör kullanılmalıdır çünkü nazal basınç ölçer sadece burundan alınan hava akımı için uygundur.

7. Aynı fizyopatolojik temele dayandıkları için obstrüktif ve miks ayrımını yapmanın pratikte anlamı yoktur.

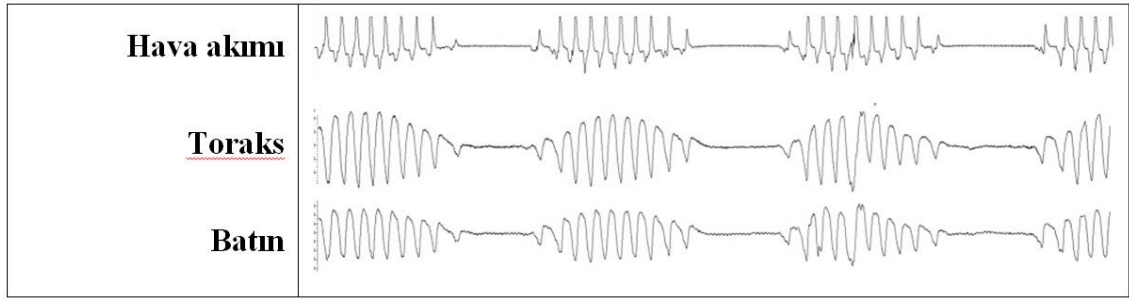
8. Santral apneler en az 10 sn süre ile hava akımının (baseline'ın %10'undan daha az bir amplitüd) ve eş zamanlı olarak solunum çabasının durmasıdır. Obstrüktif apnelerin temelini oluşturan üst solunum yolu obstrüksiyonlarının santral apneye de yol açabileceği unutulmamalıdır. Bunun mutlaka ayırt edilmesinin gerektiği durumlarda özefagus basınç ölçer kullanılabilir. Santral hipopneler zor tespit edilir ve göz ardı edilebilir.

9. Genellikle, REM'de arousal veya desatürasyonların eşlik etmediği santral apneler, postarousal santral apneler, uyanıklıktan uykuya geçişteki santral apneler skorlanmaz.

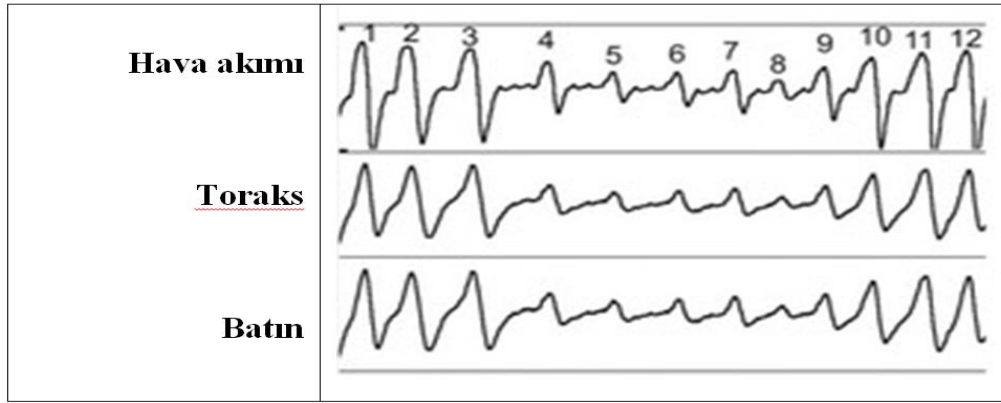
10. Hipopneler arousal veya desatürasyon varlığında skorlanır. Arousal veya desatürasyon yokluğunda otonomik aktivasyon teknikleri kullanımı gerekir ancak, standart hale getirilmemiştir. Otonomik aktivasyon ölçüm yöntemlerinden biri pulse transit time'dır. Ayrıca, periferik arterial tonometri, kalp hızı akselerasyon-desakselerasyon ölçümü, cilt kan akımı, cilt sempatik yanıt ölçümü de aynı amaçla kullanılabilir. Bunlar otonomik arousal'ları da skorlamamızı sağlar. Hiçbiri klinik pratikte kullanılmamakta, bazı araştırmalara dahil edilmektedir.

11. Hipopnelerin kaydında nazal basınç ölçer kullanılmalıdır. Termistör ile hava akımında azalma varsa ve bu durum arousal ya da desatürasyon ile son buluyorsa hipopne olarak kabul edilebilir. Nazal basınç ölçer ile ise hava akımındaki azalma net olarak görülmelidir. CAP yani uykunun mikro yapısının kullanımı, ileri skorlama tekniğidir. NonCAP'da solunum stabilken CAP'da değildir, dolayısıyla CAP'da sinyaldeki küçük dalgalanmalar hipopne olarak skorlanmamalıdır.

12. Cheyne-Stokes Solunumu, santral apne/hipopnelerin hiperpne ile dönüşümlü olarak izlendiği, solunumdaki sıklık dalgalanmalardır. Bir kreşendo solunumu (hiperpne), bir dekresendo solunum takip eder ve bu olay apne ya da hipopne ile son bulur. Birbirini izleyen bu şekildeki en az 3 siklus tanı koydurur. CheyneStokes solunumu, CAP'da maksimum, nonCAP ve REM'de minimumdur.⁸⁰



Şekil 12. Cheyne Stokes solunumu (*Relationship between central sleep apnea and Cheyne–Stokes Respiration Author links open overlay panelIrenaFlinta^{ac}PiotrPonikowski^{ab})



Şekil 13. Obstrüktif hipopne (*Use of Chest Wall EMG to Classify Hypopneas as Obstructive or Central Richard B. Berry, MD, Scott Ryals, MD, Mary H. Wagner, MD)

2.1.12. Polisomnografi Dışı Tanı Yöntemleri ve Anketler

OUAS tanısında altın standart yöntem PSG'dir. Bir çok hastalıkta olduğu gibi OUAS için de klinik ve laboratuvar bulgular ile bunlara dayalı anketler yol gösterici olabilir. Standart anketler PSG için doğru hasta seçiminin yanı sıra bilimsel çalışmalarda ortak dil kullanımı açısından da yarar sağlar. Uyku ile ilgili anketlerde, uyku kalitesi, uyku bozukluğu semptomları, uyku bozukluğu risk faktörleri ve uyku sorunlarına bağlı olası komplikasyonlar sorgulanmaktadır. Uyku merkezlerinin kendi geliştirdiği anketlerin yanında kabul görmüş uluslararası anketler de bulunmaktadır.

2.1.12.1. Epworth Uykululuk Ölçeği

Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam 8 sorudan oluşur. Her soru hastanın kendisi tarafından 0-3 puan verilecek şekilde doldurulur. Bu ankette hastanın aşırı yorgun olmadığı sıradan bir günde, belli durumlarda uykuya dalma olasılığı sorgulanır. Tüm sorularda puanlama yöntemi aynı olup, uykuya dalma olasılığı

hiç yoksa 0, uykuya dalması düşük olasılıklı ise 1, orta olasılıklı ise 2 ve yüksek olasılıklı ise 3 puan alır. Toplam puan 10 ve üzerinde ise gündüz aşırı uyku halinin varlığına işaret eder.⁴⁷ Hastaya “Aşırı yorgun olmadığınız bir günde aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?” şeklinde sorularak anket yapılır.

Tablo 3. Epworth uykululuk ölçeği (0: hiç, 1: seyrek, 2: ara sıra, 3: sık sık)

DURUM	PUAN
Oturur durumda gazete veya kitap okurken uyuklama	
Televizyon seyrederken uyuklama	
Pasif olarak toplum içinde otururken (tiyatro, toplantı vb.) uyuklama	
Aralıksız 1 saatlik araç yolculuğu yaparken uyuklama	
Öğleden sonra uzanınca uyuklama	
Alkolsüz bir öğle yemeğinden sonra otururken uyuklama	
Birisi ile konuşurken uyuklama	
Araç kullanırken birkaç dakika trafik durduğunda uyuklama	
TOPLAM	

2.1.12.2. Stanford Uykululuk Ölçeği

Stanford uykululuk ölçeği ise gündüz uyku halinin düzeyini saptamada kullanılan subjektif bir ankettir. Gündüz uyku hali en hafif 1 ve en ağır 7 olmak üzere derecelendirilmiştir.⁸²

1. Aktif ve sürekli uyanık hissetmek.
2. Fonksiyonlar yüksek düzeyde ama maksimum değil, işe konsantre olabiliyor.
3. Uyanık durumda fakat relaks, yanıt veriyor ama tam alert değil
4. Bazen dalgın
5. Dalgın ve hareketleri yavaşlamış.
6. Belirgin uyku hali var, sürekli yatmayı tercih ediyor.
7. Uyanık kalamıyor, kısa sürede uykuya geçiyor, hep rüyada gibi.

2.1.12.3. Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği

Pitsburg Sleep Quality Index (PSQI), subjektif uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, habitüel uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz fonksiyonları olmak üzere 7 ana başlıkta sorulan sorular ile uyku kalitesini değerlendiren bir ankettir.⁸³

Pitsburg Uyku Kalitesi Ölçeği Soruları:

Aşağıdaki soruları son 1 ay içerisindeki uyku alışkanlıklarınızı dikkate alarak yanıtlayınız.

1. Genellikle saat kaçta uyku için yatağa gidersiniz?
2. Yatağa yatmanız ile uykuya dalmanız arasında geçen süre ortalama kaç dakikadır?
3. Genellikle sabah saat kaçta uyanırsınız?
4. Geceleri ortalama uyku süreniz ne kadardır (yatakta geçirilen süre değil uyku süresi)?

Sorulara 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Yedi ana başlıktan her birisi önce kendi içinde değerlendirilir. Sonrada 7 komponentin puanları toplanır. Toplam puan 5 ve üzerinde ise kötü uyku kalitesi olarak değerlendirilir.

2.1.12.4. Berlin Anketi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu toplum taramaları için düzenlenmiş bir ankettir. Toplam 3 kategoride 10 soru bulunmaktadır. Her kategori kendi içerisinde değerlendirilmekte, 2 veya daha fazla kategori pozitif sonuçlanırsa Berlin anketine göre OUAS riski yüksek kabul edilmektedir.⁸⁴

Berlin Anketi Soruları ve Değerlendirmesi

Kategori 1

1. Horlamanız var mı? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
2. Horlamanızın şiddeti ne kadardır? a. Nefes alma sesinden biraz fazladır b. Konuşma sesi gibidir c. Konuşma sesinden daha şiddetlidir (1 puan) d. Çok şiddetlidir, yan odadan duyulabilir (1 puan)
3. Horlama sıklığınız nedir? a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman
4. Horlamanızdan diğer insanlar rahatsız olur mu? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum
5. Uyku sırasında nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu? a. Hemen her gece (1 puan) b. Haftada 3-4 gece (1 puan) c. Haftada 1-2 gece d. Ayda 1-2 gece e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 2

6. Uykudan uyandığınızda kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz? a. Hemen her sabah (1 puan) b. Haftada 3-4 sabah (1 puan) c. Haftada 1-2 sabah d. Ayda 1-2 sabah e. Hemen hemen hiçbir zaman

7. Gündüz saatlerinde kendinizi ne kadar sıklıkla yorgun ve halsiz hissedersiniz? a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman 8. Hiç araç kullanırken uyuyakaldığınız veya uyumak üzere iken fark ettiğiniz oldu mu? a. Evet (1 puan) b. Hayır c. Bilmiyorum

9. Araç kullanırken aşırı uykululuk veya uyuyakalma ne kadar sıklıkla olur? a. Hemen her gün (1 puan) b. Haftada 3-4 gün (1 puan) c. Haftada 1-2 gün d. Ayda 1-2 gün e. Hemen hemen hiçbir zaman

Kategori 3

10. Hipertansiyon veya obezite (vücut kitle indeksi $>30 \text{ kg/m}^2$) a. Evet (1 puan) b. Hayır

2.1.12.5. STOP ve STOP-BANG Anketleri

Preoperatif değerlendirmede OUAS araştırılması için sıklıkla anesteziistler tarafından kullanılan bir ankettir. Çok basit 4 soruyu içerir. OUAS'ın üç major semptomu ile beraber hipertansiyon varlığı sorgulanır.⁸⁵

STOP Anketi Soruları ve Değerlendirilmesi

S-Snore: Yüksek sesle horlamanız var mı?

T-Tired: Gündüzleri yorgun ve uykulu musunuz?

O-Observed: Uykuda nefesinizin durduğunu söyleyen oldu mu?

P-Pressure: Kan basıncı yüksekliği nedeni ile ilaç kullandınız mı?

Dört soruda 2 veya daha fazla evet yanıtı anlamlı (yüksek riskli) olarak kabul edilir.

STOP-BANG anketi ise STOP anketine 4 soru daha eklenerek elde edilen ve yine preoperatif değerlendirmede kullanılması önerilen bir ankettir.

B-VKİ: Beden kitle indeksi $>35 \text{ kg/m}^2$

A-Age: Yaş >50

N-Neck: Boyun çevresi $> 40 \text{ cm}$

G-Gender: Erkek cinsiyet

STOP-BANG anketinde toplam 8 sorudan 3'ünün yanıtı evet ise yüksek riskli kabul edilir.

2.1.13. OUAS'ın Sonuçları

OUAS'ın tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle bir dizi sistemik ve vasküler hastalıklar gelişir. Sosyoekonomik sonuçları toplum sağlığı açısından son derece önemlidir (Tablo 4).

Tablo 4. OUAS'ın sonuçları

1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar
2. Pulmoner Komplikasyonlar
3. Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar
4. Nöro-Psikiyatrik Komplikasyonlar
5. Nefrolojik Komplikasyonlar
6. Gastrointestinal Komplikasyonlar
7. Hematolojik Komplikasyonlar
8. Ani ölüm
9. Sosyo-Ekonomik Sonuçları
10. Diğer

2.1.13.1. Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon (HT)

OUAS'lılarda sistemik HT %30-50 oranında görülür. OUAS'lı obezlerde bu risk, non-obezlerin 4.3 katıdır.

OUAS'lılarda HT Mekanizmaları

1. Hipoksemi
2. İntratorasik basınç dalgalanmaları
3. Baroreseptör fonksiyonu
4. Vasküler disfonksiyon
5. Yüksek plazma adenoazin düzeyi

Tüm HT'lulara OUAS'ın sık görülen semptomlarının sorulması gerekir. Semptom olmasa bile;

- 24 saatlik monitorizasyonda kan basıncında nokturnal %10 veya daha fazla artış varsa

- Holterde belirgin sinüs taşikardisi varsa
- Sekonder nedenler ekarte edildikten sonra HT medikal tedaviye yanıt vermiyorsa OUAS düşünülmelidir.^{86,87}

Kardiyak Aritmiler

Obstrüktif Uyku Apne Sendromluların yarısında aritmiler görülebilir. En sık sinus bradikardisi (%7), sinüs arresti (%8), A-V blok (%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür.^{88,89}

Sol Kalp Yetmezliği

Kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiryum; intratorasik negatif basınç artışı ve sağ kalbe venöz dönüşü arttırır, interventriküler septumda sola kaymaya, sol ventrikül dolum yetersizliğine ve sol ventrikül atım volümünde azalmaya neden olur. Bu duruma bradikardi eklenince kardiyak output %30-50 azalır. Artmış sol ventrikül ardyükü ve kardiyak iş yükü artışı ile birlikte sistemik HT ve sol kalp yetmezliğine yol açar. Sol kalp yetmezliği olanların %50'sinde OUAS bulunurken, OUAS'da konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski 2.38 kat artar.^{90,91}

Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır. OUAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonksiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OUAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiyografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30'unda, erkek hastaların %37'sinde OUAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OUAS görülmektedir.^{92,93}

Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT

Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon ve remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar.^{94,95}

2.1.13.2. Serebrovasküler Hastalık

İnmeli hastaların %45-90'ında OUAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM'de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM'de artar. OUAS'lılarda ise hipoksi ve apne süresi ile bağlantılı olarak arteriyel ve intrakranial kan basıncı artar ve hiperkapninin yol açtığı serebral vazodilatasyonla serebral kan akımı azalır. Ancak frontal bölgede kortikal arousallara bağlı olarak serebral kan akımı artmaktadır.⁹⁶

2.1.13.3. Pulmoner Komplikasyonlar

Overlap sendromu, OUAS ve diğer solunum sistemi hastalıkları (KOAH, astım, kistik fibrozis ve interstisiyel akciğer hastalığı) ile birlikteliği ifade eder. OUAS ve KOAH birlikteliği, tek tek hastalıkların klinik durumundan daha ağırdır. OUAS'lı hastalarda KOAH seyri, hızlı ve prognozu kötüdür. OUAS, noktürnal astım patogenezinde rol oynar. OUAS ve bronş astımı olan olgularda astım ataklarını başlatabilir. CPAP tedavisi, astımda noktürnal atakları kontrol altına alır ve bronş aşırı duyarlılığını azaltır.⁹⁷

2.1.13.4. Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar

Obezite

Normalde yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonu, OUAS'lılarda derin uyku kaybı nedeniyle supresedir, lipoliz bozulur ve obezite artar. OUAS'lı çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir.⁹⁸

İnsülin Direnci

AHİ ve oksijen satürasyonu (SaO₂) ile insülin direnci arasında net bir ilişki vardır. Metabolik etkiler oksijen desatürasyonu ile ilişkili olup, OUAS'da insülin direnci %20 dolayındadır. CPAP kullanımına başladıktan 3 ay sonra metabolik bozukluk düzelir.

Diabetes Mellitus (DM)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda Tip-2 DM %30 oranında görülür. Tip-1 diyabetli çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda OUAS sıktır.

OUAS ve Tip-2 DM arasında bağımsız bir ilişki olup, DM bazal ventilatuvar fonksiyonları baskılar. Hipoksi, insülin duyarlılığında azalma, kortizol ve norepinefrin düzeyinde artmaya yol açmaktadır.

Metabolik Sendrom (MS)

Temel patofizyolojik olay insülin direnci ve hiperinsülinizmdir. OUAS'da metabolik sendrom prevalansı yüksektir. Metabolik sendrom ve OUAS birlikteliğinde, OUAS'a bağlı metabolik sendrom, özellikle obezite, hipertansiyon, dislipidemi, seks hormonları, inflamasyon, vasküler yapılar bozukluğu, leptin, insülin rezistansı ve uyku deprivasyonu tarafından olumsuz etkilenir.

MS Tanı kriterleri:

- Artmış bel çevresi
- Yüksek kan basıncı
- Yüksek açlık kan şekeri (AKŞ)
- Yüksek trigliserid (TG) düzeyi
- Düşük HDL kolesterol düzeyi

Libido Azalması ve Empotans

Hipotalamik-hipofizer-testiküler fonksiyon bozukluğuna bağlı olup, %28-50 oranında görülür ve AHI ile koreledir.

2.1.13.5. Nöro-psikiyatrik Komplikasyonlar

- Depresyon (%30)
- Anksiyete ve ajitasyon
- Bilişsel bozukluk
- Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması
- Kişilik değişiklikleri
- Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon, kompulsiyon, düşmanlık, noktürnal panik ataklar, psikotik epizodlar).⁹⁹

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, majör depresif bir epizodun semptomlarını kolaylıkla taklit edebilir. Depresyon, OUAS'da görülen en sık ruh durumu bozukluğudur. Kadınlarda depresif semptomlar daha fazladır.¹⁰⁰

Ayrıca OUAS’da serebrovasküler hastalık, sabah baş ağrısı, nokturnal epilepsi ve huzursuz uyku görülebilir. Ağır OUAS’lılarda obstrüktif apne sırasında intrakranial basıncı 50 mmHg’yi aşabilir ve bu durumun sabah ve nokturnal baş ağrılarının nedeni olduğu sanılmaktadır. Serebro-vasküler olay riski OUAS’lılarda 2 kat artmıştır.

2.1.13.6. Nefrolojik Komplikasyonlar

OUAS’lılarda apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini baskılar, böylece idrar ve sodyum atılımını artırır. Noktüri %28 oranında olup, oldukça sıktır. Noktüri miktarı AHI ile doğru orantılıdır. Hastalarda proteinüri ve nokturnal enürezis de görülebilir.¹⁰¹

2.1.13.7. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Üst solunum yolu obstrüksiyonu sırasında, artmış solunum çabası ve abdominal basınçla gastrik basınç artışı gastro-özefajeal reflüye neden olur. Geceleri göğüste yanma yakınması belirgindir.¹⁰² İntermittan hipoksemi, hiperlipidemi, hepatik steatoza yol açabilir.

2.1.13.8. Hematolojik Komplikasyonlar

Normalde uykuda eritropoetin azalırken, OUAS’lılarda bu azalma olmaz. Sekonder polisitemi %10 oranında görülür.¹⁰³ Ayrıca trombosit agregasyonunda artma oluşur. Fibrinogen ve faktor VII düzeylerinde bir artma görülür. Anormal fibrinolizis vardır.

2.1.13.9. Ani Ölüm

OUAS uykuda ani ölüm nedenlerinden biridir.

OUAS’da ani ölüme yol açan nedenler:

- Kalp hızı değişiklikleri
- Malign aritmiler
- İskemik kalp hastalıkları

- Akut miyokard infarktüsü

2.1.13.10. Sosyoekonomik Sonuçlar

- Trafik ve iş kazaları
- Ekonomik kayıplar
- İş kaybı
- Evlilik sorunları
- Yaşam kalitesinde azalma

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularda %22-75 oranında gündüz uykululuğu görülür. Trafik kazası yapma oranı normal popülasyondan 2-7 kat fazladır. OUAS'lı olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu saptanmıştır.¹⁰⁴

2.1.13.11. Diğer Komplikasyonlar

- İşitme kaybı
- Glokom

Horlama sonucu işitme kaybı (gürültü şiddeti 65 dB) görülebilir. Tekrarlayan apneler sırasında intrakranial basınç artışı sonucu göz içi basınç artabilir. Özellikle tedaviye dirençli glokomlarda OUAS düşünülmelidir.¹⁰⁵

Sonuç olarak, tedavi edilmediği takdirde OUAS morbidite ve mortalitesi yüksek bir hastalık olup, ciddi toplumsal sorunlara yol açar.

2.1.14. OUAS'ın Farklı Tiplerinde Tanı Kriterleri Ve Tedavi Algoritması

OUAS; ICSD-2 tanı sınıflamasında; 2. ana başlık olan uykuda solunum bozukluklarının içinde 7. ve 8. alt başlıklar olarak erişkin ve çocuk obstrüktif uyku apnesi şeklinde yer almaktadır¹⁰⁶. Yakın zamana kadar OUAS tek bir klinik tablo gibi kabul görmüştür. Ancak son yıllarda farklı klinik özelliklerinin tanınması ve özellikle PAP tedavisindeki gelişmeler sayesinde, OUAS'ın farklı klinik tipleri tanımlanmış ve bu tablolara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir. Bugün için OUAS; standart, tek bir klinik tablo değildir. Bugüne kadar kabul gören, pozisyon ve uyku evreleri ilişkisini

hesaba katmadan, yalnızca total apne-hipopne indeksi (AHİ) değerine bakarak tanı koyduğumuz OUAS tablosu, klasik OUAS olarak kabul edilebilir.¹⁰⁷

Burada OUAS'ın farklı tiplerinin tanım, tanı kriterleri ve tedavi algoritması sunulmuştur. Güncel literatürde yer alan bilimsel yaklaşımın yanı sıra, doğru ve yanlışlarıyla ülkemiz gerçeği olan Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) uygulamalarından da bahsedilmiştir.

2.1.14.1. OUAS Klasik Tip

Tanım: Uyku sırasında tekrarlayan tam (apne) veya parsiyel (hipopne) üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla kan oksijen saturasyonunda azalma ile karakterize bir sendromdur. Bu tanımda apne ve/veya hipopnelerin yatış pozisyonu ve/veya uyku evreleri ile ilişkisi yer almamaktadır.¹⁰⁶

Tanı kriterleri: OUAS'da altın standart tanı yöntemi "Polisomnografi"dir. Kesin OUAS tanısı koyabilmek için gerekli kriterler Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5. OUAS tanı kriterleri

• Kliniği (+) olgularda AHİ>5 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
• Kliniği (-) olgularda AHİ>15 olması ve solunumsal olaylara solunum çabasının eşlik etmesi
• Bozukluğun başka bir uyku bozukluğu, medikal veya nörolojik bozukluk, ilaç veya madde kullanımı ile açıklanamaması

Yalnızca klinik bulgularla tanı koyma olasılığı %50-70 arasındadır. Tek başına AHİ değerine bakarak OUAS tanısı konulmasının ve hastalık ağırlığının belirlenmesinin de ne derece doğru olduğu tartışma konusudur. Çünkü 10 saniyelik bir apne veya hipopne ile, 110 saniyelik bir apne veya hipopne benzer kabul edilmektedir. Oysa verdikleri hasarın benzer olmadığı açıktır.

Aynı şekilde, bir çok raporda hastalık tanımlanırken yalnızca apne veya hipopne değil, tüm solunumsal olaylar (Solunum çabası artışına bağlı arousal-RERA vb.) tanıma dahil edilmekte, bu durumda beklenenin üstünde olgu OUAS tanısı almaktadır.^{106,108}

2.1.14.2. Pozisyon İlişkili OUAS

Tanım ve Tanı Kriterleri: OUAS tanısı alan (Total AHİ>5) bir olguda, nonsupin-AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) olması şartıyla, supin-AHİ'nin nonsupin-AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur.^{109,110}

Tablo 6. Pozisyon ilişkili OUAS tanı kriterleri

• Total AHI>5
• Nonsupin-AHI<5
• Supin-AHI>Nonsupin-AHI (En az 2 kat veya daha fazla)

2.1.14.3. REM ilişkili OUAS

Tanım ve Tanı Kriterleri: OUAS tanısı alan (Total AHI>5) bir olguda, NonREM-AHI'nin normal sınırlarda olması (<5) olması şartıyla, REM-AHI'nin NonREM-AHI'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur.^{111,112}

Tablo 7. REM ilişkili OUAS tanı kriterleri

• Total AHI>5
• NREM-AHI<5
• REM-AHI>NREM-AHI (En az 2 kat veya daha fazla)

2.1.14.4. Pozisyon ve REM ilişkili OUAS

Tanım ve Tanı Kriterleri: Pozisyon ve REM bağımlı OUAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu durumda en yüksek AHI değeri REM döneminde+supin pozisyonunda (REM+Supin-AHI) yatarken görülmektedir.¹¹²

2.1.14.5. Üst Solunum Yolu Direnci Sendromu (Upper Airway Resistance Syndrome-UARS)

Tanım ve Tanı Kriterleri: Apne ve/veya hipopneye yol açmadan, üst solunum yolunda rezistans artışı sonucu, toraks içi basınçta belirgin artışa yol açan ve sonunda kısa süreli, sık tekrarlayan arousallarla sonlanan, gündüz aşırı uyku hali ile karakterize bir uykuda solunum bozukluğu tablosudur. ICSD2'de ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OUAS'ın bir paterni olarak tanımlanmıştır.

Tablo 8'de yer alan ilk 4 kriterin mutlaka bir arada bulunması ile tanı konur ve PAP titrasyonu gecesinde yüksek basınçların saptanması ile hem tanı desteklenir, hem de tedavi basıncı titre edilmiş olur.^{113,114}

Tablo 8. UARS tanı kriterleri

• GAUH (+)
• AHI<5
• RERA>10
• ODİ<5
• PAP tedavisine yanıt

2.1.14.6. Kompleks Uyku Apne Sendromu

Tanım ve Tanı Kriterleri: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısı nedeniyle PAP tedavisi uygulanan bazı olgularda, PAP tedavisi sonrası daha önceden olmayan santral apnelerin veya Cheyne Stokes (periyodik) solunum paterninin meydana gelmesi veya var olan santral apnelerin artması ile karakterize bir klinik tablodur.

Dolayısıyla ilk tanı gecesi değil, tedavi sonrası konulan bir tanıdır. Ağızıçi araç ve cerrahi tedavi sonrası, olgu sunuları şeklinde de olsa benzer tablonun yayınlanması nedeniyle, ileride Comp-SAS tanımının yalnızca PAP tedavisi değil, “OUAS tedavisi sonrasında...” şeklinde değişmesi muhtemeldir.¹¹⁵

2.1.14.7. Gizli OUAS

Tanım ve Tanı Kriterleri: Klinik olarak OUAS düşünülen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan bir başka PSG’nin pozitif bulunması durumudur. OUAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir. Azımsanmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir.¹¹⁶

2.1.14.8. Overlap Sendromu

Tanım ve tanı kriterleri: OUAS’ın KOAH, astım, interstisyel akciğer hastalığı ve kistik fibrozis gibi akciğer hastalıkları ile birlikteliği için kullanılan bir terimdir. Ancak en sık birlikteliğin KOAH’la görülmesi nedeniyle OVS denildiğinde daha çok OUAS+KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır.

ICSD-2’de; “4-Medikal durumlara bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi” başlığı altında, “11-Pulmoner parenkimal veya vasküler patolojiye bağlı uykuda hipoventilasyon/ hipoksemi” ve “12-Alt solunum yolu obstrüksiyonuna bağlı uykuda hipoventilasyon/hipoksemi” alt başlıkları tanımlanmıştır. İlk bakışta bu tanımlar overlap sendromunun karşılığı gibi görünüyorsa da, bu tanımlar için OUAS varlığı gerekli değildir. Dolayısıyla yeni sınıflamada overlap sendromunun tam karşılığı bulunmamaktadır.^{117,118}

2.1.14.9. OUAS Genel Tedavi Prensipleri

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun altın standart tedavi yöntemi PAP tedavisidir. Ancak genel önlemler, ağızıçi araç tedavisi, cerrahi tedavi vb. alternatif tedavi yöntemleri konusunda ERS tarafından literatür incelemesi sonucu hazırlanan ve OUAS tedavi yöntemlerinin değerlendirildiği rapora göre;¹¹⁹

- OUAS giderek kötüleşme eğilimi olan, fakat kendiliğinden iyileşmeyen bir uykuda solunum bozukluğudur.

- Kilo verme; solunum paterni, uyku kalitesi ve gündüz uyku halinde düzelme eğilimi ile ilişkilidir, bu nedenle önerilebilir.

- Pozisyon tedavisi; AHİ'de orta dereceli azalmaya neden olabilir. Ancak PAP tedavisine üstün olmadığı kesindir. Bu nedenle dikkatle seçilmiş bazı olgular dışında önerilemez. Uzun süreli kompliance kötüdür.

- Apneyi tetikleyen kas stimülasyonu; bugün için OUAS'ın etkin bir tedavisi olarak önerilemez (C).

- Mandibulayı öne alan cihazlar (MADs); apneleri, gündüz uyku halini azaltması ve yaşam kalitesini düzeltmesi nedeniyle hafif-orta OUAS'lı olguların tedavisinde önerilebilir. Ancak dili öne alan cihazlar (TRDs) önerilemez.

- OUAS için ilaç tedavisi önerilmez.

- Nazal dilatörler horlamayı azaltmak, OUAS'da uykuda solunum bozukluğunu veya uyku yapısını düzeltmek için önerilmez.

- OUAS tedavisi için, tek başına nazal cerrahi önerilemez.

- İntranazal kortikosteroidler; rinit ve/veya adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonunun eşlik ettiği çocuklarda hafif-orta dereceli OUAS'ı düzeltebilir.

- Tonsiller hipertrofisi olan erişkinlerde OUAS tedavisi için tek başına tonsillektomi önerilebilir. Pediyatrik OUAS ilişkili adenotonsiller hipertrofi varlığında adenotonsillektomi önerilebilir. OUAS tedavisinde tonsil küçültülmesi için tek başına radyofrekans yöntemi önerilmez.

- Uvulopalatofaringoplasti (UPPP); yalnızca obstrüksiyonun orofarengeal bölge ile sınırlı olduğu seçilmiş olgularda etkili bir cerrahi uygulamadır. Dikkatle seçilmiş olgular dışında önerilemez.

- Lazer asiste uvulopalatoplastinin (LAUP); ne OUAS şiddeti, ne de semptomları veya yaşam kalitesi üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir, bu nedenle önerilmez.

- Yumuşak damağa radyofrekans cerrahisi; yetersiz kanıt nedeniyle yalnızca CPAP tedavisini reddeden veya ihtiyacı olmayan hafif dereceli olgularda düşünülebilir. Dikkatle seçilmiş olgular dışında önerilemez.

- Uvulopalatal flep; tek başına bir tedavi yöntemi olarak yalnızca seçilmiş olgularda önerilebilir. Tonsillektomi ile birlikte uygulanan uvulopalatal flep çalışmalarında OUAS şiddeti ve yaşam kalitesinde anlamlı düzelmeler gösterilmiştir ve bu kombine girişim seçilmiş olgularda önerilebilir.

- Pillar implantları; hafif-orta dereceli OUAS'lı uygun olgularda düşünülebilir. Dikkatle seçilmiş olgular dışında önerilemez.

- Dil köküne radyofrekans cerrahisi; yetersiz kanıt nedeniyle önerilemez.

- Hyoid süspansiyonu; yetersiz kanıt nedeniyle önerilemez (C).

- Lazer midline glossektomi ve dil askısının; orta-ağır dereceli obez OUAS'lı olguların tedavisinde rolü küçüktür ve önerilemez (C).

- Genioglossus ilerletme; OUAS tedavisinde tek başına bir girişim olarak önerilemez (C).

- Maksillomandibular ilerletme (MMA); konservatif tedaviyi reddeden, özellikle kilosu veya komorbiditesi olmayan genç OUAS'lı olgularda en az CPAP tedavisi kadar etkili bir tedavi gibi görünmektedir (B).

- Distraksiyon osteogenezisi; konjenital mikrognati veya midface hipoplazi'de önerilebilir (B ve C).

- Multilevel cerrahi tedavi (MLS); CPAP veya diğer konservatif tedavilerin yetersiz kaldığı olgular için kurtarma girişimi dışında CPAP alternatifi olarak önerilemez (C).

2.1.14.10. OUAS Tedavi Algoritması

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun ağırlığı ne olursa olsun, tedavide ilk adım genel önlemlerin (Kilo verme, yatış pozisyonu, alkol ve sedatiflerden kaçınma, eşlik eden hastalıkların tedavisi vb.) uygulanmasıdır.

İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. ERS

raporunda da görüleceği üzere; OUAS cerrahisinde bugüne kadar uygulanan cerrahi girişimlerin çoğunun yetersiz kaldığı ve seçilmiş bazı özel olgular dışında cerrahi tedavinin yerinin “düzeltici cerrahi” ile sınırlı kalması şeklinde görüş bildirilmiştir.

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nda altın standart tedavi yöntemi de PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OUAS’lı olgularda ($AHI > 15$) önerilmekle beraber, hafif dereceli bile olsa ($AHI: 5-15$), semptomları belirgin ve/veya kardiyovasküler, serebrovasküler risk faktörleri olan olgularda da PAP tedavisi önerilmektedir. Ancak güncel bilimsel uygulamaların aksine, ülkemizdeki SGK uygulamalarında CPAP/BPAP gibi cihazların rapor edilebilmesi için “Apne indeksinin (AI) en az 15 veya apne-hipopne indeksinin (AHI) en az 30 veya solunum bozukluğu indeksinin (RDI) en az 30 olması” şart koşulmaktadır. AI veya AHI şeklinde bir uygulama dünyada hiçbir raporda yer almamaktadır. RDI ’nin 5-30 arasında olması durumunda OUAS’a eşlik eden bazı risk faktörlerinin (Gündüz uyku hali, hipertansiyon, bilişsel bozukluk vb.) rapor edilmesi halinde cihaz bedelleri kurumca karşılanmaktadır.

Ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OUAS’lı olan olgulardır. Orta veya ağır dereceli olsalar bile PAP tedavisini tolere edemeyen veya kabul etmeyen olgularda da bu tedavi yöntemleri uygulanabilir. Amaç tam bir tedavi sağlanamasa bile hastalığın verdiği zararın en aza indirilmesidir.

Pozisyon ve REM bağımlı OUAS’lı olguların bu dönemler dışında gereksiz basınç uygulamasına maruz kalmaması için APAP tedavisi almaları (Gerektiği zaman-Gerektiği kadar basınç) önerilmektedir. OUAS tanısının Pozisyon ve/veya REM bağımlı olarak rapor edilmesi halinde cihaz bedelleri kurumca karşılanmaktadır.

Comp-SAS her ne kadar PAP tedavisi sonrası gelişen bir tablo ise de, tedaviye bir ay devam edildiğinde olguların yarısında bu tablonun düzeldiği görülmüştür. Bu nedenle bekle-gör yaklaşımı giderek kabul görmektedir. Yanıt alınamayan olgularda ise sırayla BPAP veya ASV cihazları ile tedavi uygulanmalıdır.

Algoritmanın son aşaması ise; tedavi yöntemi ne olursa olsun hastanın takibe alınmasıdır. Bu şekilde tedavi yanıtı izlenebilmekte ve OUAS sonuçları ortaya çıkmadan hastanın hayatını idame ettirmesi sağlanmaktadır.^{107,108,120-122}

2.1.14.11. Tedavide Genel Önlemler

Farmakolojik Tedavi

İlk seçilecek tedavi olan PAP cihazlarını hastaların %20'si baştan reddeder, kullananlarda da uzun dönemde uyum oranları %50'ler civarındadır. Bu nedenle, alternatif tedavi arayışlarına girilmiş ve uyku apne hastalarında etkili olabilecek çeşitli ilaçlar üzerinde çalışılmıştır.^{123,124}

Farmakolojik tedaviyi iki gruba ayırabiliriz: İlk grupta obstrüktif olayları tetikleyen veya arttıran ve kaçınılması gereken ilaçlar, ikinci grupta ise obstrüktif olayları azaltan ve tedavide kullanılabilecek ilaçlar sayılabilir.^{107,125}

İkinci gruptaki ilaçlar çeşitli mekanizmalarla OUAS şiddetini azaltabilirler. Bunlar arasında; üst havayolu dilatör kas tonusunun, solunum dürtüsünün ve uykuda kolinerjik tonusun arttırılması; REM uykusunun, havayolu rezistansının ve üst havayolu yüzey geriliminin azaltılması sayılabilir.¹²⁴

OUAS'ta Kaçınılması Gereken İlaçlar

Benzodiazepinler, narkotik ajanlar ve kas gevşeticilerden kaçınılmalıdır. Bu ilaçlar, üst havayolu dilatör kas aktivitesini azaltarak uykuda solunum bozukluğunu arttırabilirler. Yapılan çalışmalarda OUAS tanılı hastalarda özellikle kullanılmaması önerilen ilaçlar; baklofen, diazepam, lorazepam, klonazepam, flurazepam, nitrazepam, temazepam, triazolam, ketiadin, metadon, morfin, zolpidemdir. Ayrıca testosteron replasman tedavisinin AHI'yi arttırdığı bildirilmiştir.^{125,126}

OUAS Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Bazı ilaçların OUAS tedavisinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiş olsa da, bunlar genellikle kısa süreli ve olgu sayısı az olan ilaç çalışmalarıdır. Farmakolojik tedavinin OUAS'ta önerilmesi için elimizde henüz yeterli kanıt yoktur. Tedavide etkisi araştırılan bazı ilaçlar aşağıda belirtilmiştir.^{107,125}

Uyku sırasında üst havayolu tonusuna etki eden ilaçlar: Protriptilin, paroksetin, mirtazapin, ondansetron, buspiron, fizostigmin, donepezil, L-triptofan, kannabinoidler, fluoksetin

Solunum dürtüsüne etki eden ilaçlar: Aminofilin, teofilin, asetazolamid, nalokson, naltrekson, doksapram, almitrin

Vazoaktif ilaçlar: Klonidin, silazapril, mibefranil

Üst havayollarına etkili topikal ilaçlar: Flutikazon, ksilometazolin, fosfokolinamin, salmeterol, surfaktan, topikal lubrikant

Seks hormonları: Östradiol ve progesteron (postmenapozal tedavide)

Tiroid hormonu: Tiroksin (hipotiroidi tedavisinde)

Somatostatin: Oktreotid (akromegali tedavisinde)

Diğerleri: Sabeluzol, riluzol, kafein, nikotin, modafinil, armodafinil

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, OUAS tedavisinde kullanılabilecek, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen satürasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır. İnternal veya eksternal nazal dilatatörlerin de herhangi bir yararı gösterilememiştir. İlaç tedavilerinden yalnızca hipotiroidi saptandığında tiroid hormonu verilmesi ve akromegali varlığında somatostatin uygulaması önem taşımaktadır. Rinit ve/veya adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst havayolu obstrüksiyonu olan, hafif-orta OUAS tanılı çocuk hastalarda intranazal steroid kullanılması önerilmektedir. Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil ve armodafinil ise OUAS tanısı ile CPAP tedavisi verilen ve tedavi uyumu iyi olmasına karşın gündüz uyukluluğu süren hastalarda önerilmektedir.^{107,126} Ayrıca uyku apne sendromuna sıklıkla eşlik eden hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, diabetes mellitus, gastroözofagiyal reflü gibi hastalıkların tedavi edilmesi, OUAS ciddiyetini azaltmasa da, mutlaka önerilmektedir.

Davranışsal Değişiklikler: Uyku apne hastalarında sık görülen gündüz uyukluluk nedeniyle kaza riski 7 kat artmıştır. Hastaların trafik, iş ve ev kazaları konusunda uyarılması gerekmektedir. Özellikle araba kullanan veya mesleği şoförlük olan hastalara tedavi başlayana kadar araba kullanmamaları tavsiye edilmeli ve polisomnografi randevuları erkene alınmalıdır.⁷ Ayrıca hastalara gece uyumalarını zorlaştıran veya engelleyen her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaları, diğer bir deyişle uyku hijyenine dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir. Sigara, üst solunum yollarında inflamasyon ve ödemi arttırarak OUAS riskini 3 kat arttırmaktadır. Alkol kullanımı ise üst solunum yolu nöromuskuler aktivitesini azaltır, arousal yanıtını deprese eder, apne sıklığını ve süresini uzatır. Bu nedenle, OUAS ciddiyetine bakılmaksızın tüm hastalara sigara ve yatmadan önce alkol kullanmamaları söylenmelidir.⁷

Pozisyon Tedavisi: Supin yatarken solunumsal olayları daha uzun, oksijen desatürasyonları ve horlaması daha belirgin, arousalları daha sık ve uzun olan bu hastalar, pozisyon tedavisinden yarar görürler. Bu amaçla kullanılabilecek en basit yöntem, tenis topu tekniğidir. Hasta, yatarken giydiği atletine cep dikerek veya cep içeren bir kuşak takarak içine tenis topu koyar. Morbid obez hastalarda beysbol topu veya uzun, vertikal bir cep içine yerleştirilmiş üç-dört tenis topu kullanılabilir. Böylece uyurken sırt üstü yattığında topu hissederek rahatsız olacak ve yan dönecektir. Pozisyon tedavisi için sırta takılan sırt çantası benzeri araçlar, yelekler, pozisyonel alarmlar ve özel yastıklar da kullanılabilir.^{127,128} Genç, OUAS ciddiyeti ve beden kitle indeksi daha düşük hastalar, pozisyon tedavisinden daha fazla yarar görürler. Pozisyon tedavisi PAP cihazları kadar etkili değildir ve uzun dönem uyum oranları düşüktür. Primer tedavi olarak kullanılmamalıdır.

Kilo Verme: Obezite, OUAS için tartışmasız en önemli ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Kiloda %10 artış olması, AHI'de %30'luk bir artışa neden olmaktadır. Diğer yandan, kilonun %10-15 oranında azalması, AHI'yi %50 azaltmaktadır. Bu nedenle, obez veya kilolu tüm uyku apne hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir. Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedavi ve bariyatrik cerrahiyi içeren bu programlar için endokrinolog, cerrah, diyetisyen ve fizyoterapistin de işin içinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.^{127,129}

Hastalara yalnızca egzersiz ve yaşam tarzı değişiklikleri önerilmesi uzun dönemde minimal kilo verilmesine neden olduğundan, tedaviye “çok düşük kalorili diyetler” eklenmelidir. Bu yöntemlerle kilo veremeyen hastalara farmakolojik tedavi verilebilir. Bu amaçla, iştahı baskılayan sibutramin ve bir lipaz inhibitörü olan orlistat kullanılmaktadır. Sibutramin, uyku apneli hastalarda en çok çalışma yapılmış, oral olarak uygulanan, serotonin ve noradrenalin reuptake inhibisyonu yaparak erken doymayı sağlayan anti-obezite ilacıdır. Son zamanlarda yan etki olarak ciddi kardiyovasküler olaylara neden olduğu bildirildiğinden, kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü OUAS'ta kullanımı uygun değildir. Gastrik ve pankreatik lipaz inhibitörü olan orlistat ise diyetteki yağ absorpsiyonunu %30 oranında azaltarak etki eder. Uyku apne hastalarında kullanılabilecek, elimizdeki tek ilaçtır, fakat bu konuda yapılmış çalışma bulunmamaktadır.^{128,129}

Bariyatrik cerrahi, konvansiyonel yöntemlerle kilo veremeyen morbid obezler ile VKİ>35 kg/m² olup obeziteye bağlı ek hastalığı (OUAS gibi) bulunan hastalara önerilmektedir.¹²⁶

2.1.15. PAP (Positive Airway Pressure) Tedavisi

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS) tedavisi seçenekleri içinde PAP tedavisi, 1981 yılından itibaren PAP cihazlarının proto tipi olan CPAP cihazının icat edilmesiyle başladı. Tüm hastalara önerilecek “genel önlemler” haricinde, “PAP cihazları” OUAS tedavisinde halen en önemli ve etkin yöntemdir.¹³⁰

PAP tedavisin amacı; uykuda solunum bozukluklarının tedavisinde kullanılan tüm PAP tekniklerinde amaç; üst solunum yolunun (ÜSY) uykuda açık kalmasını sağlamak, solunumu ve uyku kalitesini düzenlemektir. Cihazların ÜSY’nin kasları üzerine etkisi olmadığı ve sadece kullanıldığı sürece “iyileştirici cihaz” etkisi gösterdiği için PAP tedavilerinin hastalığı tamamen tedavi edici etkisi yoktur.^{131,132} Bu sebepten dolayı, hasta cihazı kullandığı süre boyunca tedaviden fayda görür. Bu konuda genel kabul gören prensip hastanın tüm kullanım süresinin >%70 olması ve kullandığı gecede >4 saat kullanmasıdır.¹³³ Tablo 9’da cihazları kabullenme ve reddetme nedenleri görülmektedir.

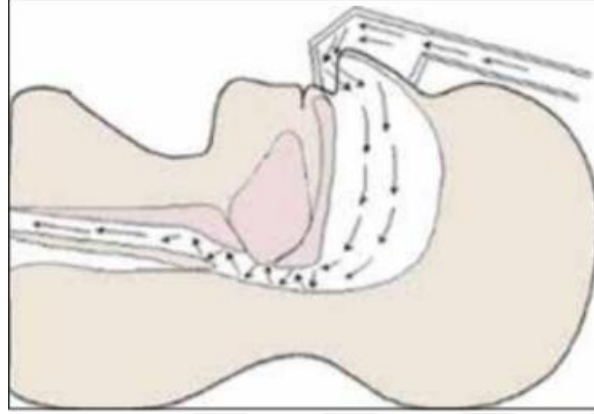
Tablo 9. PAP cihazlarının kabul/red nedenleri

Cihazın Kabullenilmesinde önemli etkenler	Cihazın reddedilmesinin önemli nedenleri
Hastalığın ağırlığı ile orantılı olması	Nazal konjesyon
Gündüz aşırı uyku halinin olması	Klostrofobi
Kişinin semptomatik fayda görmesi	UPPP operasyonu geçirmiş olması
	Gündüz aşırı uyku halinin olmaması
	Semptomatik fayda görmemesi
	Cihazın bazı yan etkilerinin ortaya çıkması

CPAP: PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OUAS’ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir.¹³⁴ İlk kez 1981 yılında Sullivan ve arkadaşlarının tanımlamış olduğu CPAP cihazı küçük bir soba boyutunda iken teknolojinin katkılarıyla günümüzde neredeyse avuç içine sığacak boyutlara gelmiştir.¹³⁵

CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta hastaya düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç

vereabilen, bu sayede hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı (pneumatic splint)¹³⁵ başaran iyileştirici bir tedavi cihazıdır (Şekil 14).



Şekil 14. CPAP cihazının pozitif basınç vererek üst solunum yolu tıkanıklığını açması

Cihaz, inspirasyon ve ekspirasyonda ayarlanan basıncı sabit tutacak şekilde hava akım basıncını ayarlar. Genellikle 4-20 cmH₂O basınç aralığında ayarlanabilir şekilde üretilmiştir. Basınç titrasyonunda 4 cm H₂O ile başlayıp maksimum 15 cmH₂O ya çıkılabilir.¹³⁶

Otomatik CPAP (APAP): Cihazın basınç uygulama aralığı önceden ayarlanan başlangıç alt limiti ve maksimum üst limiti arasında olur. Herhangi bir solunumsal patoloji olmaması durumunda cihaz efektif tedavi basıncını gittikçe düşürmeye başlar. Maske kaçakları veya ağızdan hava kaçıışı ile santral/obstrüktif tip apne ayırımının yapılamaması bu cihazlarda yanlış titrasyon yapılmasına yol açabilir.¹³⁷

APAP cihazları sıklıkla pozisyonel veya REM ile ilişkili OUAS hastalarında, kullanılmaktadır. Ayrıca alkol alımı ile gece boyunca değişen üst solunum yolu kollapsibilitesi ve zaman içinde değişebilen VKİ nedeniyle de APAP kullanımı sabit basınçlı CPAP kullanımına göre avantajlı olabilir.¹³⁸

Konjestif kalp yetmezliği olanlarla, uyku ile ilişkili hipoksemi-hipoventilasyon sendromlularında ve santral uyku apnelilerde (genelde ek hastalıkla birlikte olanlar) APAP cihazlarının hem titrasyonda hem de tedavide kullanımı kontrendikedir.¹³⁹

BPAP: 1990 yılında Sanders ve Kern tarafından CPAP'a alternatif olarak geliştirilmiş ve OUAS hastalarındaki potansiyel etkinliği gösterilmiştir.¹⁴⁰ CPAP çalışma prensibinden en önemli farkı; solunum siklusu boyunca inspirasyon ve ekspirasyonda farklı basınçta hava vermesidir. Böylece hastanın pozitif basınca karşı

toleransı artıp cihaz kullanma kompliansının artması hedeflenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda komplike olmayan OUAS hastalarında (ek olarak restriktif veya obstrüktif pulmoner patoloji, hipoksemi-hipoventilasyon gibi hastalıkların eşlik etmediği) her iki cihazın farklı etkisi olmadığı gösterilmiştir.¹³⁶

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tedavisinde ilk seçenek değildir, ancak CPAP tedavisini tolere edemeyen, yüksek basınca karşı nefes vermekte zorlanan, ek olarak alveoler hipoventilasyona neden olan bir hastalığı olanlar için ilk seçenek olabilir.^{141,142}

BPAP titrasyonunda başlangıç basıncının IPAP: 8 cmH₂O, EPAP ise 4 cmH₂O olarak ayarlanması, IPAP-EPAP farkının ise minimum 4 cmH₂O maksimum 10 cmH₂O olması önerilmiştir.¹³⁶

Otomatik BPAP: Diğer PAP tekniklerine üstünlüğü henüz ispatlanmamıştır, ancak BPAP endikasyonu olup uygulanan BPAP basıncını tolere edemeyen veya efektif BPAP basıncının çok değişken olması nedeniyle uygun tedavi basıncına karar verilememesi nedeniyle kullanılması uygun görülmektedir.¹⁴³

BPAP-ST: ST=spontaneous-timed özelliğini içerir. Hastanın spontan soluması olmalı ancak solunum sıklığı sayısı cihaz tarafından ayarlanabilmelidir. BPAP ile solunumu düzene girmeyen, daha yüksek basınçta tedavi gereken durumlarda ve özellikle santral apnelerin varlığında BPAP-ST cihazı denenmelidir.¹³⁶

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu tanısının yanı sıra restriktif akciğer hastalığı, KOAH, obezite-hipoventilasyon sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon/hipoksemik sendrom gibi alveoler hipoventilasyona yol açan bir patolojisi olan hastalarda, spontan solunumu ve tetikleme gücünün yetersiz olduğunun belirlenmesi ile kullanma endikasyonu vardır.^{144,145}

AVAPS (Automatic Volume Assured Pressure Support): AVAPS=Otomatik volüm garantili basınç desteği anlamına gelmektedir. Hastanın ihtiyacına göre sabit bir tidal volüm desteği sağlamak için basıncı artırarak (değişken aralıklarda) bu desteği verir. Hastanın tidal volümü pozisyonla ve uyku evreleriyle değişiyorsa, sabit ideal bir tidal volüm sağlamak için AVAPS özellikli BPAP cihazları kullanmak gerekir. Özellikle hipoventilasyonu olan obez hastalarda endikasyon düşünülebilir, ayrıca göğüs duvarı patolojisi olanlar ve nöromüsküler hastalıkları olanlarda özellikle hipoventilasyonla baş edebilmek için kullanılması önerilmektedir.^{145,146}

Adaptif Servo Ventilatör (ASV): Temelde bu cihazlar da BPAP prensibi ile çalışır. PSG’de Cheyne Stokes Solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıktaysa bu cihazlar tercih edilebilir. Kompleks uyku apne sendromu tanılı hastalarda da kullanımı önerilmektedir.¹⁴⁵ Hastada konjestif kalp yetmezliği ön planda olup (EF<40 ise) PSG’de santral uyku apne sendromu varlığında doğrudan servo-ventilasyon özellikli cihazların tedavide verilmesi endikedir. ASV mod’lu cihazlar hipoventilasyonlu hastalarda ve yüksek EPAP basınç ihtiyacı olan OUAS’lı hastalarda kullanılmamalıdır.^{143,147}

Özetle;¹³⁰ OUAS tedavisinde PAP tekniği halen önemini korumaktadır. OUAS hastalarında ilk seçenek olarak CPAP denenmelidir. Basınç intoleransı olma durumunda veya ek hastalıkların olması halinde BPAP tercih edilebilir. Pozisyonel ve REM bağımlı OUAS saptandığında APAP cihazları tercih edilebilir. Santral uyku apne sendromu, UPPP operasyonu geçirmiş olanlarda veya hipoventilasyon varlığında APAP kullanılmamalıdır.

Hipoventilasyon varlığında öncelikle BPAP cihazı kullanılmalıdır. Beraberinde santral apneler oluşuyorsa kompleks uyku apne sendromu veya Cheyne Stokes Solunum varsa, öncelikle BPAP-ST cihazları denenmeli, başarısız olunma durumunda ise ASV mod’lu cihazlar kullanılmalıdır. EF<40 olan olan konjestif kalp yetmezlikli hastalarda Cheyne Stokes Solunumu saptandığında doğrudan ASV modlu cihaz uygulanır.

Nöromusküler ve/veya göğüs duvarı deformitelerine bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon hipoksemi hastalarında sabit bir tidal volüm ayarlanamıyorsa, AVAPS cihazları kullanılmalıdır.

BPAP endikasyonu olup sürekli değişken basınç gereken hastalarda ve standart BPAP basıncını tolere edemeyen hastalarda, obezite-hipoventilasyon sendromlu hastalarda Oto-BPAP denenebilir.

PAP tedavisi kullanacak hastanın yakın takibi yapılmalı, olası her problem çözümlenmeye çalışılmalıdır.

2.1.16. Ağız İçi Araç (AİA) Tedavisi

Bu araçların temel fonksiyonu dilin, farenksin posterior duvarına yaklaşmasını ve obstrüksiyona neden olmasını engellemek, ÜSY yapılarının pozisyonunu değiştirip

havayolunu genişletmek, kas fonksiyonları üzerine etki ederek kasın direncini azaltmak ve böylece üst solunum yolunun daralmasına engel olmaktır.¹⁴⁸



Şekil 15. Ağız içi araç uygulanması

Ağız içi araç (AİA) tedavisinin değerlendirilmesi ve yapılması için ilgili tıp doktoru tarafından PSG'nin rapor edildiği hasta, ilgili diş hekimine gönderilir. Hekim tarafından, medikal ve dental anamnez alınır, ağız içi muayene ve kraniyomandibuler sistemin ayrıntılı tetkiki yapılır, panoramik, periapikal röntgenler alınır, gerek görülürse sefalometrik ölçümler yapılır. AİA yapımına karar verilirse çalışma modeli hazırlamak üzere ölçüler ve kapanış alınır.¹³⁰

OUAS'lı bireylerde görülen tipik sefalometrik bulgular:¹⁴⁹

1. Mandibula ve/veya maksilla geride ve aşağıda konumlanmıştır.
2. Mandibular gövde kısadır.
3. Alt ön yüz yüksekliği artmıştır.
4. Yumuşak damak uzun ve kalındır.
5. Dil hacimli ve geri pozisyonudadır.
6. Hyoid kemik aşağıda konumlanmıştır.
7. Hyoid kemikle mandibula arası mesafe kısadır.
8. Post-palatal ve post-lingual havayolu boyutları azalmıştır.
9. Baş servikal kolona göre ekstansiyon pozisyonudadır.
10. Orofarinks dardır.

AİA Tedavisinin Endikasyonları:¹³⁰

- Basit horlamada ($AHI < 5$)
- Kilo verme ve uyku pozisyonunda değişim gibi davranış değişikliklerine cevap vermeyen hafif dereceli OUAS'lı hastalarda

- CPAP tedavisini reddeden ya da tolere edemediği için yarım bırakan orta ve ağır dereceli OUAS'lı hastalarda

- Tonsillektomi, adenoidektomi, kraniyofasiyal operasyon ya da trakeostomiye aday olup bu girişimleri reddeden hastalarda

- UARS'de (özellikle horlamayı engellemek için)

- Başarısız UPPP operasyonu sonrasında

AİA Tedavisinin Kontrendikasyonları:¹³⁰

TME rahatsızlığında ve artiriti olan hastalarda

Nazal obstrüksiyon ve uykuda gelişen ağır hipoksemi varlığında

AİA'nın Etkileri:¹³⁰

1. Mandibulayı dolayısıyla da hyoid kemiği, dili önde konumlandırarak ÜSY boyutlarını artırır.
2. ÜSY ve çevre kaslarının tonusunu artırır, böylece daralmayı azaltır.
3. Genioglossus kas aktivitesini artırarak bu kasın dili öne çekme etkinliğini artırır.
4. Ağızın uyku sırasında aşırı açılmasını, hipofaringeal kollapsa yol açmasını engeller.
5. Hava kanalının hacmi arttığı için içinden geçen havanın hızı düşer ve yumuşak dokuların vibrasyonu (horlama) önlenir.
6. Hyoid kemik-mandibular düzlem mesafesini azaltarak geniohyoid kas açısını değiştirir, böylece bu kasın hyoid kemiği, dolayısıyla da dili öne çekmesini sağlar.
7. AİA'nın aktive ettiği 2. kas olan palatoglossus kası, palatoglossal arkların gerilmesi sonucu yumuşak damağın kollaps eğilimini azaltır. Sonuçta horlama, apne sayısı, yorgun uyanma, gece uyanmaları ve gün boyu uykusuzluk hissi azalır, uyku kalitesi artar, ciddi komplikasyon veya yan etkiye neden olmaz.

3 çeşit AİA vardır:

1. Dili Önde Tutan AİA
2. Mandibulayı Önde Konumlandıran AİA

3. Yumuşak Damağı Kaldıran AİA

AİA Tedavisinin Yan Etkileri: Çalışmalar AİA tedavisinde %7-70 oranında yan etki ortaya çıktığını göstermiştir.^{150,151} Bu yan etkiler; bulantı, tükürük sekresyonunda artma, dişlerde, dişetinde veya çenede ağrı, dişlerde mobilite, yer değiştirme, diş ya da restorasyon kaybı, hastanın subjektif uyku kalitesinin bozulması, TME hassasiyeti, uyuma güçlüğü, dudaklarda ve boğazda kuruluk, kas ağrısı, posterior oklüzyon kaybı, aparey ağızdan çıkartıldığında oklüzyonda değişiklik hissi olarak sıralanabilir.¹³⁰ Tedavinin etkili olabilmesi için AİA'nın her gece ve en az 6-8 saat arasında kullanılması gerektiği belirtilmektedir.¹⁵²

Literatürde CPAP'la mandibulayı önde konumlandıran apareyleri karşılaştıran çalışmalardan elde edilen ortak sonuç CPAP'ın AİA'dan daha etkili olduğudur. Ancak hastalar AİA'ları CPAP'a göre daha rahat kullanabilmekte ve AİA uyumu daha yüksek olmaktadır. Bu AİA'lar mekanik bir prensibe dayanarak havayollarını genişlettiği ve semptomatik bir tedavi alternatifi oldukları için ömür boyu kullanılmaları gerekmektedir. Fakat çalışmalarda bu AİA'ların kullanımlarının bir yıldan sonra %75 oranında, beş yıldan sonra ise yarı yarıya azaldığı belirtilmektedir. Zamanla kilo alan, antihipertansif ilaç kullanmaya başlayan, horlama ve gündüz uyku hali yakınmaları yeniden ortaya çıkan hastalarda AİA tedavisinde ısrar edilmemeli, daha etkin tedavi yöntemine geçilmelidir.¹³⁰

2.1.17. Cerrahi Tedavi

OUAS cerrahi tedavisi ÜSY'de tıkanıklığa neden olan birçok bölge ve seviyedeki yapısal anormalliklerin giderilmesini amaçlar. OUAS şiddetini tek başına belirleyecek anatomik bir bulgu yoktur.¹ Çocuklarda adenotonsiller hipertrofi sık görülen bir neden olmasına rağmen kraniofasial anormallikler ve diğer yumuşak doku problemleri de hastalığa katkıda bulunabilir.¹⁵³ Şişman olmayan erişkinlerde maksiller pozisyon ve genişlik OUAS oluşumunu önemli derecede etkileyebilir. Bunun dışında, düşük yerleşimli hyoid, dilin büyüklüğü, palatal kalınlık, palatal uzunluk, dil ve damağın ilişkisi, yan duvarların kalınlığı OUAS için bir risk faktörü olarak kabul edilebilir.¹³⁰

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda ilk tedavi seçeneği PAP tedavisidir. Ancak PAP kullanamayan veya tolere edemeyen hastalar ile hafif uyku apneli hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olabilir. Ayrıca PAP kullanan hastalarda PAP uyumunu

artırmak için de ÜSY cerrahisi uygulanabilir. Uyku apnesi cerrahisi obstrüksiyona yol açan anatomik bozukluğu düzelterek kollapsa olan eğilimi azaltır. Direkt olarak hava akımını ve dolaylı olarak uykuyu etkiler. OUAS için uygulanan birçok cerrahi yöntem tarif edilmiştir.¹³⁰

Nazal Cerrahiler

Uyku esnasında fizyolojik solunum burun yoluyla sağlanır. Burun tıkanıklığı uyku kalitesinin bozulmasına ve horlamaya sebep olabilir. Burun tıkanıklığının başlıca nedenleri: septum deviasyonu, nazal valf darlığı, konka hipertrofisi, burun içinde yer kaplayan kitle lezyonları ve nazal poliplerdir. Sebebe yönelik olarak septoplasti, nazal valf cerrahisi, konka küçültme cerrahileri (konka radyofrekans, türbünoplasti gibi) ve endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan yöntemler arasındadır. Burun tıkanıklığının giderilmesi uyku kalitesini artırır ve horlamayı azaltır ancak OUAS oluşum riski üzerine etkisi yoktur. Ayrıca iyi bir nazal hava yolu PAP kullanımını kolaylaştırır ve uyumu artırır.¹³⁰

Nazofarinkse Yönelik Cerrahiler

Çocuklarda OUAS tedavisinde en sık uygulanan yöntem adenotonsillektomidir. Pediatrik yaş grubunda oldukça başarılıdır. Adenotonsillektomi sonrası OUAS ve horlama şikayeti devam eden pediatrik hastalarda özellikle üst solunum yolları alerjisi, kraniofasiyal anomaliler, obezite ve diğer nazal patolojiler yeniden değerlendirilmelidir. Koanayı kapatan erişkin adenoid hipertrofilerinde adenoidektomi horlamayı azaltabilir veya tümüyle ortadan kaldırabilir. Ayrıca erişkin hastalarda PAP basıncını düşürerek toleransı artırabilir.¹³⁰

Damak Cerrahileri

Günümüzde ÜSY'daki hava akımını normalleştirmeye yönelik, rezeksiyondan öte hava yolunu yeniden yapılandıracak ve morbiditesi daha düşük olan rekonstrüktif palatal cerrahi teknikler kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde sıklıkla kullanılan yöntemler; anterior palatoplasti, lateral faringoplasti, Cahali lateral faringoplasti, ekspansiyon sfinkter faringoplasti ve transpalatal ilerletmedir.¹³⁰

Hipofaringeal Cerrahiler

Hipofaringeal seviyede oluşan tıkanmayı önlemek amacıyla geliştirilen birçok teknik vardır. Bu teknikler tek başına veya palatal cerrahiler ile kombine edilerek kullanılabilir. Günümüzde plazma yardımı ile submukozal glossektomi tekniği kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik lokal ve ya genel anestezi altında uygulanabilir. Plazma yardımı ile dilin posterioruna yapılan mukoza kesisi sonrası oluşturulan tünel yardımı ile submukozal yumuşak doku ablasyonu yapılır. Hyoid süspansiyon tekniği tirohyoid süspansiyon ve mandibulohyoid süspansiyon olmak üzere iki farklı şekilde yapılır. Bu teknikte hyoid kemik ve buna bağlı dil kaslarının öne çekilmesi amaçlanır. Tek başına kullanılması yeterince etkin olmayan bu teknik, palatal cerrahiler ile birlikte uygulandığında tedavi başarısını artırmaktadır.¹³⁰

İskelet Cerrahisi

Kraniofasiyal anomalisi olan OUAS hastalarında veya şiddetli uyku apnesi olan hastalarda PAP tedavisine alternatif olarak çeşitli iskelet cerrahisi teknikleri kullanılabilir. Bunlar sınırlı mandibular osteotomiler olabileceği gibi çift çene cerrahisi dediğimiz maksillo mandibular ilerletme cerrahisi de olabilir.¹³⁰

Trakeostomi

OUAS'a neden olan ÜSY tıkanıklığının bypass edilmesini amaçlayan bir tekniktir. Başarı oranı oldukça yüksektir ancak psikososyal nedenler, enfeksiyon, trakeal stenoz riski ve diğer potansiyel risklerden dolayı sık uygulanan bir yöntem değildir. Bu prosedür OUAS'ta komplike hava yolunun kontrolünde, perioperatif hava yolu güvenliğinin sağlanmasında veya diğer alternatif tedavi yöntemlerinin uygulanması için hastalığı çok ağır olanlarda uygulanır.¹⁵⁴

Bariatrik Cerrahi

Konservatif yöntemlerle kilo veremeyen OUAS'lı hastalarda bariatrik cerrahi teknikler kullanılabilir. OUAS'da uygulanan bariatrik cerrahi yöntemler alınan gıdalarının sindirimini ve kalori emilimini zorlaştıran malabsorptif cerrahi yöntemler, gıda ve kalori alımını kısıtlayan restriktif yöntemler ve bunların kombinasyonu olan yöntemlerden oluşur. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler Roux en Y gastrik

bypass, ayarlanabilir mide bandı, vertikal bant gastropласти, sleeve gastrektomi ve biliopankreatik diversiyon yöntemleridir.¹⁵⁵

2.2. OUAS'ta İnflamatuvar Belirteçler

Uyku yoksunluğu vücutta bazı savunma mekanizmalarının aktifleşmesine sebep olur. Sonuç olarak immün sistemin bileşenleri ve cevapları OUAS'ı etkileyen değişikliklerle ilişkili olabilir. OUAS hastalarında bağışıklık sistemindeki değişiklikler ile ilgili mevcut bilgiler sınırlı ve çelişkilidir. OUAS hastalarında kanda C-reaktif protein CRP, IL-8, IL-6 ve TNF alfa gibi inflamatuvar belirteçlerin ve sitokinlerin artmış olduğu görülmüştür. Ancak, başka bir çalışmada bunlardan bazılarının IL-6 ve TNF-alfa düzeylerinin OUAS'lı hastalarda değişmediği de gösterilmiştir. Buna ek olarak IL-10 düzeyinin azaldığı görülmüş olup, IL-1 α ve TGF- β düzeylerinde de değişiklik bulunmamıştır.¹⁹⁸

OUAS birçok önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili kronik bir hastalıktır. Giderek artan kanıtlar OUAS'ın obeziteden bağımsız olarak arteriyel hipertansiyon, miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler hastalıklara sebep olduğunu göstermektedir.

Hastalığın şiddeti ile immün yanıt ve anti-inflamatuvar korunma düzeyi ilişkilidir. Bu yanıtlar bireyseldir. Hastalığın seyri ile bu immün yanıt aslında akışkandır ve çalışmalarda kalıcı olan değişiklikler tespit edilmeye çalışılmaktadır.¹⁵⁶

Proinflamatuvar sitokinlerden interlökin 1 beta ve TNF alfa'nın OUAS'taki sistemik inflamasyondaki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir.¹⁵⁷ Ayrıca anti-inflamatuvar özellikte bir sitokin olan adiponektin seviyesinde azalma olduğu da gösterilmiştir.^{158,159} OUAS hastalarında birlikte bulunan hastalıkların immün değişikliklere etkisi analiz edildiğinde obezite ve metabolik sendromla güçlü bir ilişki bulunmuş. Yine aynı çalışmada OUAS'la birlikte KOAH'ı da olan hastaların B lenfosit oranının anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.¹⁵⁶ Bu çalışmada sigara kullanımının araştırılan bağışıklık belirteçleri üzerine etkisi bulunmamıştır.¹⁵⁶

Kronik intermittan hipoksi nükleer faktör Kb (NFkB) aktivasyonu ile moleküler düzeyde yanı sıra hipoksi indükleyici faktör 1 (HIF1-a) ve oksidatif stres ile inflamatuvar mediatör üretimini tetikler.¹⁵⁶ Bu mediatörler de vasküler endoteli etkiler.¹⁵⁸

Başka bir çalışmada IL-1 beta ve TNF-alfa serum konsantrasyonları sağlıklı bireyler ile OUAS hastalarında benzer bulunmuştur. Fakat metabolik sendromu olan ve

olmayanlar karşılaştırıldığında metabolik sendromlu olanlarda serum konsantrasyonları daha yüksek bulunmuştur.¹⁵⁶

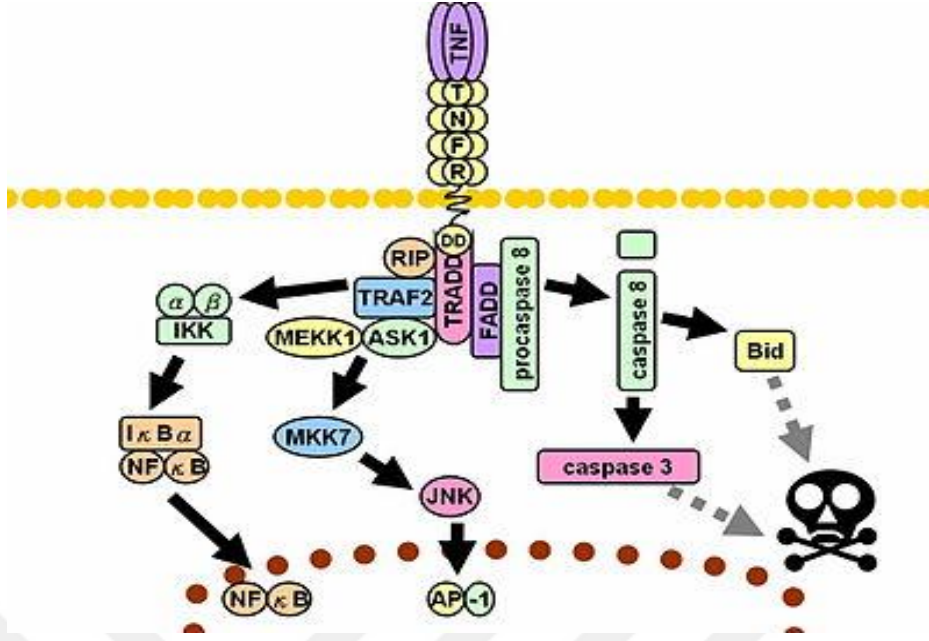
Bazı çalışmalarda OUAS ta kan IL-6,IL-8 ve TNF alfa düzeyinin artmış olduğu gösterilirken,^{165,166} bazılarında ise IL-6 ve TNF alfa düzeyinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir.¹⁶⁷

OUAS aynı zamanda nötrofillerin gecikmiş apoptozisi ile de ilişkili bulunmuştur.¹⁶⁰ Yine bir çalışmada inflamasyon indeksi olan nötrofil/lenfosit oranının OUAS'ta artmış olduğu bulunmuştur¹⁶¹. Buna karşılık olarak başka bir çalışmada bu oranın değişmediği gösterilmiştir.¹⁶²

2.2.1. TNF alfa

TNF kavramı ilk kez 1975 yılında tanımlanmıştır. Önceleri endotoksinin sağladığı düşünülen tümör nekrotize edici aktiviteye esas olarak başka bir maddenin neden olduğu belirlenmiş ve makrofajlar tarafından salındığı düşünülen bu maddeye TNF adı verilmiştir.²⁶⁰ Sonrasında sırasıyla TNF-alfa ve TNF-beta adını alan bu sitokinler ile ilişkili olarak 17 farklı ligand daha tanımlanmış ve böylece toplam 19 ligand ve 29 farklı reseptörden oluşan TNF süper-ailesi kavramı doğmuştur. TNF-alfanın içinde bulunduğu bu süper-aile önemli fizyolojik işlevler üstlenir. Pro-enflamatuvar etkinlik başta olmak üzere proliferasyon, apoptoz, morfogenetik değişiklikler ve farklılaşma bu işlevler arasında sıralanabilir.²⁶²

TNF-alfanın membrana yerleşik protein (transmembran) ve çözünür sitokin olmak üzere iki formu vardır. TNF-alfa, vücutta yaygın olarak bulunan TNFR-I ve ağırlıklı olarak bağışıklık sistemi, endotel ve sinir sistemi hücrelerinde bulunan TNFR-II olmak üzere iki TNF reseptörü ile etkileşir. TNFR-I çözünür ligand ile aktifleşirken, TNFR-II genellikle membrana yerleşik form ile aktifleşir. Transmembran TNF-alfa hedef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak hücreden hücreye temas şeklinde ve hücre tipine özgü bir biçimde bölgesel enflamasyonun düzenlenmesine katkıda bulunur. Transmembran TNF-alfanın farklı hücrelerdeki ekspresyonu fizyolojik veya patolojik süreçlerde rol alır. Çözünür form özellikle otoimmün hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, nörolojik hastalıklar, kemik hastalıkları, kanser, metabolik hastalıklar ve akciğer hastalıkları gibi durumlardaki patolojik yanıtlara aracılık eder.²⁶²



Şekil 16. TNF alfa sinyalizasyon yolağı

TNFα, inflamasyonun önemli bir belirteçidir. Pek çok farklı çalışmada ve farklı hastalıklarda düzeyinin artmış olduğu gösterilmiştir. Örneğin yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetli hastalarla kontrol grubu karşılaştırılmış ve TNF alfa düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır.²⁶³ Yine bir derlemede TNF alfanın ve benzer sitokinlerin koroner arter hastalığı patogeneğinde, apoptoz yolağında önemli rolü olduğu gösterilmiştir. TNF alfa NF kappa B yolağı ile etki eder ve bu da OUAS'taki aterosklerozun patogeneğinde önemlidir.²⁶⁴ TNF alfanın aterosklerotik lezyonlarda direk aracı olduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede bir prediktör olduğu bulunmuştur.¹⁶³ Bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda bazı inflamatuvar belirteçlere bakılmış ve burada da anemik hastalarda anemik olmayanlara göre TNF alfa düzeyi belirgin yüksek bulunmuştur.²⁶⁵ Bu örneklerde de görüldüğü gibi TNF alfanın bir çok sistemik hastalıkta rolü mevcuttur.

Son veriler OUAS'ın kanda artmış bir çok inflamatuvar belirteçle ilişkili olduğunu göstermiştir.²¹² Obezite ve uyku bölünmesi, obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda sıklıkla birlikte ortaya çıkan proinflamatuvar durumlardır. Yapılan bir çalışmada bu uyku bölünmelerinin vahşi farelerde periferik dokularda TNF alfa gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.²⁶⁶ Başka bir çalışmada OUAS'ın TNF alfa (308G / A) polimorfizmi, artan TNF alfa seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.²⁶⁷ Yine aynı çalışmada gen polimorfizminin AHİ şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır.

Bir çalışmada aralıklı hipokseminin TNF alfanın önemli prediktörü olduğu saptanmıştır.²⁶⁸ OUAS'ın önemli bir özelliği olan GUAH ile TNF alfa seviyesi arasında ilişki bulunmuştur. Yine aynı çalışmada OUAS 'ın ciddiyeti ile TNF alfa düzeyi arasında ilişki bulunmuştur.²⁶⁸

2.2.2. IL-6

İnterleukin 6 (IL-6), hem bir pro-inflamatuar sitokin hem de bir anti-inflamatuar miyokin olarak işlev gören bir interlökindir. İnsanlarda IL6 geni tarafından kodlanır. Ek olarak osteoblastlar, osteoklast oluşumunu uyarmak için IL-6 salgılar. Pek çok kan damarının tunika ortamındaki düz kas hücreleri ayrıca pro-enflamatuar bir sitokin olarak IL-6 üretir. IL-6'nın bir anti-enflamatuar miyokin olarak rolü, TNF alfa ve IL-1 üzerindeki inhibitör etkileri ve IL-1ra ve IL-10'un aktivasyonu aracılığıyla gerçekleşir.⁴³

IL-6, ateşin ve akut faz tepkisinin önemli bir aracıdır. Kan-beyin bariyerini geçebilir ve hipotalamusta prostaglandin E2 sentezini başlatabilir, böylece vücudun sıcaklık ayar noktasını değiştirebilir. IL-6, patojenle ilişkili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak adlandırılan spesifik mikrobiyal moleküllere yanıt olarak makrofajlar tarafından salgılanabilir. Bu PAMP'ler, Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) dahil olmak üzere örüntü tanıma reseptörleri (PRR'ler) olarak adlandırılan, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli bir algılama molekülleri grubuna bağlanır. Bunlar, hücre yüzeyinde ve hücre içi bölmelerde bulunur ve enflamatuar sitokin üretimine yol açan hücre içi sinyal olaylarını indükler. IL-6 ayrıca adipositler tarafından üretilir ve obez bireylerin daha yüksek endojen CRP seviyelerine sahip olmasının bir nedeni olduğu düşünülmektedir.²⁷⁰ IL-6, akut faz protein sentezinin yanı sıra kemik iliğinde nötrofil üretiminin uyarılmasından sorumludur. B hücrelerinin büyümesini destekler ve düzenleyici T hücrelerine antagonisttir. Psikolojik olarak stres altında olduğunda, insan vücudu, interlökin-6'nın dolaşıma salınmasını tetikleyebilen kortizol gibi stres hormonları üretir.²⁷¹

IL-6, miyokin rolünde kapsamlı anti-enflamatuar fonksiyonlara sahiptir. IL-6, kas kasılmalarına yanıt olarak kan dolaşımına salgılanan ilk miyokindir.²⁷²

IL-6, ligand bağlayıcı IL-6Ra zincirinden (CD126) ve sinyal dönüştürücü bileşen gp130'dan (CD130 olarak da adlandırılır) oluşan bir hücre yüzeyi tip I sitokin reseptör

kompleksi aracılığıyla sinyal verir. Membrana bağlı reseptöre ek olarak, çözünebilir bir IL-6R (sIL-6R) formu insan serumundan ve idrarından saflaştırılmıştır.²⁷³

IL-6, diyabet, ateroskleroz, depresyon, Alzheimer Hastalığı, sistemik lupus eritematosus, multipl miyelom, prostat kanseri, Behçet hastalığı, romatoid artrit, astım ve intraserebral kanama gibi birçok hastalıkta inflamatuvar ve otoimmün süreçleri uyarır.

OUAS'ın patofizyolojik sürecinde çalışılmış olan en tipik proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6 bir dizi farklı hücreden salgılanır (aktive makrofajlar ve lenfositler).²⁵⁷ IL-6 geni 7. Kromozom üzerinde bulunur inflamasyonu başlatan ana uyaranlardandır.²⁷⁴

Bugüne kadar bir çok çalışmada OUAS'lı çocuklarda ve erişkinlerde IL-6 gen polimorfizmini ve kandaki seviyeleri araştırılmıştır.^{25,274} Yetişkin ve çocuk OUAS'ta IL-6'yı değerlendirmek için yapılmış bir meta-analizin sonuçları incelendiğinde iki grupta da hasta olanlarda kontrole göre IL-6 seviyeleri yüksekti. CPAP terapisi ile IL-6 seviyesi etkilenmezken tonsillektomi veya adenoidektomi sonrası serum IL-6 seviyesinde azalma tespit edilmiştir.²⁵⁷ IL-6 ekspresyonu oksidatif stres ile indüklenebilir. Buna ek olarak, yüksek IL-6 seviyeleri ÜSY mukoza ve kaslarının her ikisinin de ödemeine neden olabilir. Birçok çalışmada IL-6 seviyesinin, OUAS ve OUAS şiddeti ile önemli derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶⁴

2.2.3. Dolaşımdaki serbest DNA miktarı

Serumda serbest DNA (ccfDNA) konsantrasyonları birçok akut hastalıkta olduğu gibi kanser ve otoimmün hastalıklar gibi bazı kronik durumlar arttığı gösterilmiştir. ccfDNA'nın sağlıklı bireylerde dolaşımda küçük miktarda bulunur. Buna karşın son zamanlarda otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere kanser, inme ve miyokard enfarktüsü gibi çeşitli klinik koşullarda miktarının arttığı gösterilmiştir.

Bir çalışmada Serum DNA, interlökin-6 (IL-6) ve malonaldehit (MDA) konsantrasyonları ölçülmüş ve OUAS ve kontrol grupları ile hafif olanlara göre orta ve şiddetli OUAS grupları arasında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.¹⁶⁸ Etkili tedaviyi takiben, ccfDNA konsantrasyonları kanser, akut pankreatit ve diğer hastalıklarda azalabilir. Bu durum hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı izlemek için bir yol olabilir.^{169,170}

Tedavi sırasında ve sonrasında apoptoz ve nekroz ile hücre ölümü dolaşımdaki serbest DNA'nın ana kaynağı olarak düşünülmektedir.

Bir çalışmada OUAS ve kontrol gruplarında dolaşımdaki serbest DNA miktarı ölçülmüştür. Sonuçta, serbest DNA'nın ağır ve orta şiddette OUAS'ı olan hastalarda hafif gruba ve OUAS olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.¹⁶⁸ Yine AHi indeksi ile serbest DNA konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiş. Yine ağır ve orta OUAS'lı hastalarda dolaşımdaki MDA ve IL-6 düzeyinin belirgin arttığı, bunların konsantrasyonlarının da serbest DNA konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Minimal arteriyel oksijen saturasyonu ile MDA serbest DNA konsantrasyonunun bağımsız prdiktörleri olarak bulunmuştur. Serbest DNA miktarının ağır OUAS'lı hastalarda belirgin yüksek bulunmasının artan oksidatif stresle ilişkili olabilir. Bu durumda doku apoptoz ve nekrozunun fazla olması ile ilişkili olarak düşünülmektedir.^{171,172} Yine MDA, IL-6,DNA miktarı arasındaki korelasyon bu hipotezi desteklemektedir. Hafif grupların DNA konsantrasyonları kontrollerden belirgin farklı bulunmamıştır. Çünkü hafif gruptaki oksidatif stresin sınırlı ve geri kazanılmış özellikte olduğu bilinmektedir.¹⁶⁸ Serum DNA miktarının apoptoz ve nekrozla ilgili olduğuna dair doğrudan kanıt yoktur. Bu çalışmada 6 aylık CPAP tedavisi sonrası dolaşımdaki serbest DNA, IL-6 ve MDA'nın azaldığı gösterilmiştir.²²²

Serbest dolaşan DNA ile ilgili altta yatan mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Apoptoz ve nekroz nedeni ile olduğu düşünülmektedir. Fakat OUAS'taki rollerine ilişkin bilgi azdır. Önce bir çalışmada serbest DNA miktarının ağır OUAS olan hastalarda arttığı gösterilmiştir.¹⁷³ Ancak bu çalışmada oksidatif stres ve inflamasyonla dolaşımdaki serbest DNA konsantrasyonu ilişkisi incelenmemiştir. OUAS'ta görülen hipoksi-reoksijenizasyon ataklarının sebep olduğu ROS'lar iskemik ve reperfüzyon hasarına neden olur.¹⁷⁴ MDA iyi bir oksidatif stres belirteçidir.¹⁷⁵

İntermittan hipoksi IL-6 ve TNF alfa gibi sitokinlerin önemli rol oynadığı sistemik inflamasyonla ilişkilidir.¹⁷⁶

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 2017-2019 tarihleri arasında solunumsal uyku bozukluğu semptomları ile başvuran 62 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastalara polisomnografik inceleme yapılmıştır. Bunlardan apne hipopne indeksi 5'in üzerinde olan 52 hasta OUAS tanısı ile çalışma grubuna, apne hipopne indeksi 5'in altında olan 10 hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'nca onaylanan (Proje no: TTU-2020-12657) çalışmadaki tüm katılımcılara onam formu imzalatıldıktan sonra hastaların demografik bilgileri, sigara içme öyküleri, özgeçmiş bilgileri ile ilgili anketleri dolduruldu ve fizik muayeneleri yapıldı. Her hastaya doktor tarafından Epworth Uyku Testi yapıldı ve aldıkları puan kaydedildi. Tüm katılımcılara akciğer grafisi çekildi ve solunum fonksiyon testi yapıldı. Buna ek olarak Serum separatör tüp (SST) ve EDTA'lı tüpe kan alındı.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmaya 2017-2019 tarihlerinde Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda polisomnografi yapılan 62 hasta alınmıştır. Bunlardan apne hipopne indeksi 5'in üzerinde olan 52 hasta OUAS tanısı ile çalışma grubuna, apne hipopne indeksi 5'in altında olan 10 hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.2. İncelemeler

1) Antropometrik Ölçümler ve Fizik Muayene

Anket formu uygulandıktan sonra boy, ağırlık ölçümleri ve fizik muayeneleri ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından Çukurova Üniversitesi Göğüs Hastalıkları polikliniğinde yapıldı. Boy, kilo ve boyun çevresi ölçümleri ve solunum sistemi muayeneleri uygun şekilde yapıldı.

Tüm hastaların tansiyonları ölçüldü. Pulse oksimetre ile ölçülen nabız ve satürasyon değerleri kaydedildi.

Vücut kitle indeksi; ağırlığın (kg) boyun karesine (m²) oranı olarak hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflandırması kullanılarak;

Tablo 11. VKİ sınıflaması

VKİ (kg/m ²)	Kategori
<18.5	Zayıf
18.5-25	Normal kilolu
25-30	Hafif şişman/ fazla kilolu
30-35	Orta derecede şişman (I. Derece)
35-40	Ağır derecede şişman (II. Derece)
>40	Cok ağır derecede şişman (III. Derece)

≥30 kg/m² ise hasta obez kabul edildi¹⁷⁷

Tüm hastalara mallampati testi yapıldı. Bu test hasta nötral pozisyondayken, ağzını mümkün olduğu kadar açması ve dilini ileri doğru olabildiğince çıkarması ile faringeal yapıların görünebilirliğinin skorlanmasına dayanır. Hasta bu arada ses çıkarmamalıdır, çünkü yumuşak damak kontrakte olup yükseleceğinden görüntü değişir. Sınıflandırma mallampati testinin orijinalinde 3 sınıf olmasına rağmen Samsoon ve Young tarafından 4. bir sınıf daha eklenmiş ve bu haliyle kullanılmıştır:¹⁷⁸

Tablo 12. Mallampati testinin sınıflandırılması

Sınıf	Özellik
Sınıf I	Uvula, yumuşak damak, tonsil yatağı, ön ve arka plikalar rahatlıkla görülebilir.
Sınıf II	Uvula ve yumuşak damak görülebilir
Sınıf III	Yumuşak damak ve uvula tabanı görülebilir.
Sınıf IV	Uvula dil kökü tarafından tamamen kapatılmıştır ve farinks duvarı görülemez.

2) Solunum Fonksiyon Testleri

Tüm katılımcılara American Thoracic Society (ATS) kriterlerine uygun olarak Jeager, Germany marka spirometre cihazı ile ÇÜTF Göğüs Hastalıkları ABD polikliniğinde solunum fonksiyon testi yapıldı. FEV1/FVC oranı %70'in altında olanlar hava yolu obstrüksiyonu var olarak kabul edildi.

3) Periferik Kan Örnekleri

Hastalardan en az 10 cc olacak şekilde alınan venöz kan örnekleri serum separatör tüp (SST) ve EDTA'lı tüplere konuldu. EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri kapalı sistem tüp yöntemi ile elde edilen tam kan sayımında belirlenen lenfosit, monosit, nötrofil, eozinofil ve bazofil yüzdesi, beyaz küre sayısı ile çarpılarak bu hücrelerin mm³ deki sayısı hesaplandı (otomatik sayılan). Hemoglobin, hematokrit ve trombosit değerleri de kaydedildi.

SST'lere alınan kan örnekleri en fazla 1 saat olacak şekilde oda havasında, dik pozisyonda bekletildikten sonra santrifüj işlemi yapıldı. 15 dakika 1500-2000g'de santrifüj edildi. Serumları IL-6 ve TNF alfa çalışılmak üzere uygun şekilde ayrıldı. IL-6 ölçümleri için Human IL-6 Elisa Kitleri; TNF alfa için ise Human Elisa Kitleri kullanılarak EZ Read 400 Microplate Reader Biochrom Cihazı ile elisa bio-assay teknik kullanılarak ölçüm yapıldı. Sonuçlar pg/ml cinsinden kaydedildi.

Serum serbest DNA izolasyonu için 200 mikrolitre kan örneği ile uygun protokol ve Beckman Allegra 21R Centrifuge cihazı kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. Sonrasında Promega marka Quantus Fluorometer Cihazı ve DNA izolasyon kiti kullanılarak elde edilen DNA sonuçları ng/ml cinsinden kaydedildi.

4) Epworth Uyku Testi

Epworth uyku testi; Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apne Sendromu Tanı ve Tedavi Rehberi'nde bulunan puanlamaya göre ilgili göğüs hastalıkları asistanı tarafından okunarak dolduruldu. Veriler kaydedildi. Gündüz uyku halini göstermekte kullanılan bir testtir. Toplam puanı 10 ve üzerinde olan hastalarda gündüz aşırı uyku halinin varlığı kabul edildi.²

5) OUAS Şiddetinin Belirlenmesi

Türk Toraks Derneği Obstrüktif Uyku Apnesi Tanı Tedavi Rehberi'nde bulunan kriterler ile AHI 5 ile 15 arasında ise hafif, 15-30 arasında ise orta, 15-30 arasında ise ağır olarak sınıflandırıldı.¹³⁰

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maximum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Bağımsız gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyenler (nonparametrik) gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman

Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



4. BULGULAR

Çalışmamızda incelenen hasta ve kontrol gruplarının dağılım özellikleri Tablo 13'te sunulmuştur. Tabloda görüldüğü üzere hastaların 12'si (%19,4) hafif, 8'i (%12,9) orta, 32'si (%51,6) ağır, 10'u (%16,1) kontrol grubuna aitti.

Tablo 13. OUAS hasta ve kontrol gruplarının dağılımı

Hasta Grup	n	%
Hafif	12	19,4
Orta	8	12,9
Ağır	32	51,6
Kontrol	10	16,1
Toplam	62	100,0

Hasta ve kontrol grubun karşılaştırmalı demografik özellikleri Tablo 14'te sunulmuştur. Tabloda görüldüğü üzere hem hasta hem kontrol grupta erkek sayısı fazlaydı ama iki grup arasında fark yoktu. Tanıklı apne semptomu olanların çoğu hasta gruba dahildi ve iki grup arasında fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların 56'sının (%90,3) horlama şikayeti mevcuttu. Tatminsiz uyku yakınması hem kontrol hem de hasta grubunda yüksekti. Sabah baş ağrısı olan katılımcıların çoğunun hasta gruba dahil olduğu görüldü. Katılımcıların çok azında kabus görme şikayeti mevcuttu. Katılımcıların yarısından çoğunun uykusuzluk şikayeti yoktu. Katılımcılardan sadece 1 tanesinde aniden bayılma şikayeti mevcuttu. Katılımcıların çoğunun iskemik kalp hastalığı yoktu. Yine çoğunun (%64,5) hipertansiyonu yoktu. Katılımcıların sadece %9,6'sında astım eşlik ediyordu. Doktor tanılı adenoid öyküsü olan hastaların tümü hasta grubunda idi. Hastaların sadece 1 tanesinin doktor tanılı tonsillit öyküsü mevcuttu. Allerjik riniti olan hastaların hepsi hasta grubuna dahildi (n=4). Katılımcıların sadece %24,1'inde diyabet hastalığı mevcuttu. Katılımcıların %14,5'i KOAH öyküsüne sahipti. Radyolojisinde anormal bulguları olan 6 hasta da hasta grubunda bulunuyordu. Katılımcıların sadece %22,5'u sigarayı aktif olarak kullanıyordu, içenlerin %71,4'ü hasta gruba dahildi. Hem kontrol hem de hasta grubunun çoğu mallampati sınıfı 3. ve 4. grup idi. Hem hasta hem de kontrol grubunda bulunan katılımcıların yarı yarıya gündüz uykululuk hali mevcuttu. Yine hasta ve kontrol gruplarının obez olanlar ve olmayanlar olarak değerlendirilmesinde gruplar arasında belirgin farka rastlanmadı. İki grupta da hastaların çoğunun obez olduğu saptandı.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	Hasta, n(%)	Kontrol, n(%)	Total	p
Cinsiyet				
Erkek	43 (87,8)	6 (12,2)	49	0,10
Kadın	9 (69,2)	4 (30,8)	13	
VKI				
≤30	22 (42,3)	3 (30,0)	25	0,47
>30	30 (57,7)	7 (70,0)	37	
Horlama				
Var	47 (83,9)	9 (16,1)	56	0,97
Yok	5 (83,3)	1 (16,7)	6	
Tatminsiz Uyku				
Var	42 (85,7)	7 (14,3)	49	0,44
Yok	10 (76,9)	3 (23,1)	13	
Boğulma Hissi				
Var	31 (83,8)	6 (16,2)	37	0,98
Yok	21 (84,0)	4 (16,0)	25	
Gündüz Uyuklama				
Var	31 (81,6)	7 (18,4)	38	0,53
Yok	21 (87,5)	3 (12,5)	24	
Dikkat Azlığı				
Var	25 (78,1)	7 (21,9)	32	0,20
Yok	27 (90,0)	3 (10,0)	30	
Sabah Baş Ağrısı				
Var	24 (92,3)	2 (7,7)	26	0,12
Yok	28 (77,8)	8 (22,2)	36	
Hareketli Uyuma				
Var	23 (82,1)	5 (17,9)	28	0,73
Yok	29 (85,3)	5 (14,7)	34	
Gece İdrara Çıkma				
Var	32 (84,2)	6 (15,8)	38	0,92
Yok	20 (83,3)	4 (16,7)	24	
Kabus Görme				
Var	9 (75,0)	3 (25,0)	12	0,35
Yok	43 (86,0)	7 (14,0)	50	
Cinsel İstekte Azalma				
Var	12 (80,0)	3 (20,0)	15	0,64
Yok	40 (85,1)	7 (14,9)	47	
Uykusuzluk				
Var	20 (80,0)	5 (20,0)	25	0,49
Yok	32 (86,5)	5 (13,5)	37	
Uykuda Kramplar				
Var	4 (66,7)	2 (33,3)	6	0,22
Yok	48 (85,7)	8 (14,3)	56	
Diş Gıcırdatma				
Var	3 (50,0)	3 (50,0)	6	0,01
Yok	49 (87,5)	7 (12,5)	56	
Epworth				
≤10	23 (44,2)	5 (50,0)	28	0,73
>10	29 (55,8)	5 (50,0)	34	
Sigara İçme Durumu				
Hiç Kullanmamış	32 (61,5)	2 (20,0)	34	0,05
Halen kullanıyor	10 (19,2)	4 (40,0)	14	
Bırakmış	10 (19,2)	4 (40,0)	14	

Tablo 14'ün devamı

Guatr	Var	5 (62,5)	3 (37,5)	8	0,07
	Yok	47(87,0)	7 (13,0)	54	
Astım	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	6	0,22
	Yok	48 (85,7)	8 (14,3)	56	
Sinüzit	Var	5 (100,0)	0 (0,0)	5	0,30
	Yok	47 (82,5)	10 (17,5)	57	
Adenoid	Var	6 (100,0)	0 (0,0)	6	0,25
	Yok	46 (82,1)	10 (17,9)	56	
Tonsillit	Var	1 (100,0)	0 (0,00)	1	0,65
	Yok	51 (83,6)	10 (16,4)	61	
Allerjik Rinit	Var	4 (100,0)	0 (0,00)	4	0,36
	Yok	48 (82,8)	10 (17,2)	58	
Diyabet	Var	10 (66,7)	5 (33,3)	15	0,03
	Yok	42 (89,4)	5 (10,6)	47	
Depresyon	Var	8 (66,7)	4 (33,3)	12	0,07
	Yok	44 (88,0)	6 (12,0)	50	
Migren	Var	1 (100,0)	0 (0,00)	1	0,65
	Yok	51 (83,6)	10 (16,4)	61	
KOAİ	Var	6 (66,7)	3 (33,3)	9	0,12
	Yok	46 (86,8)	7 (13,2)	53	
Mallampati	1-2	11 (21,2)	2 (20,0)	13	0,93
	3-4	41 (78,8)	8 (80,0)	49	
Radyoloji	Normal	46 (82,1)	10 (17,9)	56	0,25
	Anormal	6 (100,0)	0 (0,0)	6	

Hasta ve kontrol grubunun diğer demografik verileri tablo 15'te sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubun yaş ortalaması benzerdi. Boy, kilo ve vücut kitle indeksine bakıldığında ortalamaların iki grup arasında benzer olduğu görüldü. Kontrol grubunun sigara öyküsü daha fazla idi (ort=31 paket/yıl), ($p=0,004$). İki grubun boyun çevresi ortalamaları karşılaştırıldığında benzer olduğu görüldü. Solunum fonksiyon testleri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. Tam kan sayımı, AST, ALT, BUN, TSH, T3, T4, kreatinin değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farka rastlanmadı. Yine iki grup arasında nötrofil/lenfosit yüzdesi arasında da belirgin fark yoktu.

Tablo 15. Hasta ve kontrol grubunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellik	Hasta (n=52) Ort ± SD	Kontrol (n=10) Ort ± SD	Total Ort ± SD	p
Apne Hipopne İndeksi	39,3 ± 26,9	1,9 ± 1,3	33,2 ± 28,2	<0,05
Yaş	51,6 ± 11,5	52,3 ± 9,7	51,7 ± 11,2	0,86
Boy (cm)	169,3 ± 8,1	170,3 ± 8,9	169,5 ± 8,2	0,75
Kilo (kg)	92,3 ± 15,4	90,1 ± 17,9	92,0 ± 15,7	0,68
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	32,2 ± 5,7	31,03 ± 5,4	32,08 ± 5,6	0,52
Sistolik Tansiyon (mmHg)	121,6 ± 10,2	126,5 ± 12,9	122,4 ± 10,7	0,19
Diastolik Tansiyon (mmHg)	77,1 ± 6,7	80,0 ± 7,07	77,5 ± 6,8	0,22
SaO ₂	96,6 ± 1,3	95,6 ± 2,6	96,5 ± 1,6	0,06
Nabız (/dk)	84,8 ± 9,4	78,5 ± 16,05	83,7 ± 10,8	0,09
Boyun Çevresi (cm)	44,8 ± 3,7	44,5 ± 1,6	44,7 ± 3,5	0,79
FEV1/FVC	77,46 ± 7,8	71,7 ± 15,7	76,4 ± 9,7	0,09
FEV1 Ölçülen (lt)	3,1 ± 0,85	2,6 ± 1,1	3,05 ± 0,92	0,14
FEV1 (%)	94,8 ± 17,2	83,6 ± 27,8	92,9 ± 19,6	0,10
FVC Ölçülen (lt)	4,3 ± 1,2	3,6 ± 0,72	3,3 ± 0,59	0,64
FVC (%)	122,6 ± 160,4	93,7 ± 22,1	117,7 ± 146,6	0,57
Hemoglobin (gr/dl)	15,1 ± 4,5	13,8 ± 1,4	14,9 ± 4,2	0,38
Hematokrit (%)	42,7 ± 4,1	40,3 ± 3,5	42,3 ± 4,1	0,08
Lökosit (/mm ³)	8381 ± 2424	8067 ± 1682	8330 ± 2311	0,69
Trombosit Sayısı (Bin)	269,0 ± 62,0	262,4 ± 73,4	267,9 ± 63,4	0,76
Lenfosit (/mm ³)	2422 ± 631	2294 ± 979	2401 ± 690	0,59
Lenfosit (%)	31,08 ± 9,9	27,6 ± 8,3	30,5 ± 9,6	0,30
Monosit (/mm ³)	623 ± 265	568 ± 150	614 ± 250	0,52
Monosit (%)	7,07 ± 2,8	7,1 ± 1,4	7,08 ± 2,6	0,95
Nötrofil (/mm ³)	5247 ± 2391	4948 ± 923	5199 ± 2217	0,69
Nötrofil (%)	60,4 ± 10,1	61,9 ± 7,08	60,07 ± 9,6	0,67
Eozinofil (/mm ³)	171 ± 103	197 ± 49	175 ± 96	0,45
Eozinofil (%)	2,1 ± 1,2	2,6 ± 0,66	2,1 ± 1,2	0,23
Bazofil (/mm ³)	39,8 ± 42,8	40,0 ± 46,1	39,8 ± 42,9	0,99
Bazofil (%)	0,56 ± 0,22	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,62
Nötrofil/Lenfosit Oranı	2,32 ± 1,35	2,55 ± 1,21	2,36 ± 1,32	0,62
Nötrofil/Monosit Oranı	10,5 ± 14,8	8,91 ± 1,35	10,27 ± 13,6	0,73
Lenfosit/Monosit Oranı	4,78 ± 4,78	4,18 ± 1,88	4,68 ± 4,44	0,69
BUN (mg/dl)	13,2 ± 4,8	13,2 ± 4,9	13,2 ± 4,8	0,96
Kreatinin (mg/dl)	0,79 ± 0,18	0,84 ± 0,17	0,80 ± 0,18	0,43
AST (U/L)	22,3 ± 8,6	18,8 ± 2,8	21,7 ± 8,06	0,20
ALT (U/L)	28,4 ± 20,5	22,7 ± 7,7	27,5 ± 19,1	0,39

Çalışmamızda OUAS hasta grubunun klinik ve demografik özellikleri Tablo 16'da sunulmuştur. Burada da görüldüğü üzere OUAS' lı grubun 43'ü (%82,6) erkek, 9'u (%17,3) kadındı. Erkekler ağır grupta çoğunlukta iken, kadınlar hafif grupta fazlaydı (p=0,02). Bunlar arasında NIMV kullanan 15, kullanmayan ise 37 kişiydi. NIMV kullananların çoğunluğunu ağır gruptaki hastalar (%93,3) oluşturuyordu

($p=0,002$). Hafif gruptaki hastalarda NIMV kullanan yoktu. Orta grupta ise sadece 1 hasta NIMV kullanıyordu.

Hastalar semptomlar açısından değerlendirildiğinde tanıklı apnesi olanların çoğu ağır grupta idi (%71,4). Olmayanların ise %47'si hafif grupta bulunuyordu ($p=0,02$). Yine horlması olan hastaların %61,7'si ağır grupta bulunuyordu. Tatminsiz uykuya var şeklinde cevap veren hastaların da %61,7'si ağır grupta bulunuyordu. Boğulma hissi semptomuna bakıldığında bu semptoma sahip hastaların yine ağır grupta ağırlıklı (%71) olduğu görüldü. Gündüz uyuklama, dikkat azlığı, sabah baş ağrısı, gece idrara çıkma, hareketli uyuma, kabus görme, cinsel istekte azalma, uykusuzluk, uykuda ayağa kramp girmesi, diş gıcırdatma semptomlarına da pozitif cevap veren hastaların çoğunluğunun ağır grupta olduğu gözlemlendi.

Hasta grubun sigara öyküsüne bakıldığında 10 (%19,2) tanesinin aktif içici, 42'sinin (%80,7) sigarayı bırakmış olduğu izlendi.

Hasta grubun özgeçmişleri incelendiğinde hastaların 5'i (%9,6) iskemik kalp hastalığına sahipti. 16'sının (%30,7) hipertansiyonu mevcuttu. 5'i (%9,6) guatr öyküsüne sahipti. 4'ünün (%7,6) astımı mevcuttu. 5'inin (%9,6) kulak burun boğaz uzmanınca tanısı konmuş sinüzit öyküsü mevcuttu. Yine 6'sar (%11,5) hastanın KOAH ve adenoid tanısı mevcuttu. Hasta gruptan 4 (%7,6) hastanın doktor tanılı alerjik riniti mevcuttu ($p=0,03$). Hastaların 10 (%19,2) tanesinin diyabet tanısı vardı. 8'inin (%15,3) de doktor tanılı depresyonu mevcuttu. OUAS'ı olan hastaların 5'inin (%9,6) tabloda belirtilenler dışında ek hastalıkları mevcuttu. 2'sinde romatoid artrit, diğer 3 hastada Burger hastalığı, vertigo, silikozis, tiroid medüller karsinomu mevcuttu.

Hastaların 2'sinin (%3,8) solunum sistemi muayenesi normal değildi. Hastalardan 1'inde bilateral ronküs, diğerinde bilateral bazallerde raller mevcuttu.

Hastaların 6'sının akciğer grafisi normal değildi. 3'ünde (%5,7) kardiyotorasik oran artmıştı. 1'inde (%1,9) sağ diyafram eleve izlendi. 1 (%1,9) hastanın da toraks bilgisayarlı tomografisi mevcuttu. Sağ orta lob ve lingulada yağ yastıkçıklarına bağlı kompresyon atelektazileri mevcuttu.

Tablo 16. Hasta gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Özellik	Hafif, n(%)	Orta, n(%)	Ağır, n(%)	Total	p
NIMV					
Kullanan	0 (0,0)	1 (6,7)	14 (93,3)	15	<0,05
Kullanmayan	12 (32,4)	7 (18,9)	18 (48,6)	37	
Cinsiyet					
Erkek	8 (18,6)	5 (11,6)	30 (69,8)	43	0,03
Kadın	4 (44,4)	3 (33,3)	2 (22,2)	9	
VKI					
≤30	6 (50,0)	4 (50,0)	12 (37,5)	22	0,67
>30	6 (50,0)	4 (50,0)	20 (62,5)	30	
Tanıklı Apne					
Var	4 (11,4)	6 (17,1)	25 (71,4)	35	0,02
Yok	8 (47,1)	2 (11,8)	7 (41,2)	17	
Horlama					
Var	10 (21,3)	8 (17,0)	29 (61,7)	47	0,33
Yok	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	5	
Tatminsiz Uyku					
Var	10 (23,8))	7(16,7)	25(59,5)	42	0,80
Yok	2 (20,0)	1(10,0)	7(70,0)	10	
Boğulma Hissi					
Var	5 (16,1)	4 (12,9)	22 (71,0)	31	0,22
Yok	7 (33,3)	4 (19,0)	10 (47,6)	21	
Gündüz Uyuklama					
Var	6 (19,4)	4 (12,9)	21 (67,7)	31	0,53
Yok	6 (28,6)	4 (19,0)	11 (52,4)	21	
Dikkat Azlığı					
Var	6 (24,0)	3 (12,0)	16 (64,0)	25	0,80
Yok	6 (22,2)	5 (18,5)	16 (59,3)	27	
Sabah Baş Ağrısı					
Var	5 (20,8)	3 (12,5)	16 (66,7)	24	0,76
Yok	7 (25,0)	5 (17,9)	16 (57,1)	28	
Hareketli Uyuma					
Var	7 (30,4)	1 (4,3)	15 (65,2)	23	0,11
Yok	5 (17,2)	7 (24,1)	17 (58,6)	29	
Gece İdrara Çıkma					
Var	9 (28,1)	4 (12,5)	19 (59,4)	32	0,48
Yok	3 (15,0)	4 (20,0)	13 (65,0)	20	
Korkulu Düş Görme					
Var	2 (22,2)	1 (11,1)	6 (66,7)	9	0,91
Yok	10 (23,3)	7 (16,3)	26 (60,5)	43	
Cinsel İstekte Azalma					
Var	2 (16,7)	1 (8,3)	9 (75,0)	12	0,53
Yok	10 (25,0)	7 (17,5)	23 (57,5)	40	
Uykusuzluk					
Var	5 (25,0)	5 (25,0)	10 (50,0)	20	0,25
Yok	7 (21,9)	3 (9,4)	22 (68,8)	32	
Uykuda Kramplar					
Var	1 (25,0)	1 (25,0)	2 (50,0)	4	0,83
Yok	11 (22,9)	7 (14,6)	30 (62,5)	48	
Diş Gıcırdatma					
Var	0 (0,0)	1 (33,3)	2 (66,7)	3	0,49
Yok	12 (24,5)	7 (14,3)	30 (61,2)	49	

Tablo 16'nın devamı

Epworth	≤10	8 (66,7)	1 (12,5)	14 (43,8)	23	0,06
	>10	4 (33,3)	7 (87,5)	18 (56,3)	29	
İskemik Hastalığı	Kalp					0,43
	Var	0 (0,0)	1 (20,0)	4 (80,0)	5	
	Yok	12 (25,5)	7 (14,9)	28 (59,6)	47	
Sigara İçme durumu						
	Hiç Kullanmamış	7 (58,3)	3 (37,5)	22 (68,8)	32	0,18
	Halen kullanıyor	3 (25,0)	1 (12,5)	6 (18,8)	10	
	Bırakmış	2 (16,7)	4 (50,0)	4 (12,5)	10	
Hipertansiyon						0,38
	Var	2 (12,5)	2 (12,5)	12 (75,0)	16	
	Yok	10 (27,8)	6 (16,7)	20 (55,6)	36	
Guatr						0,46
	Var	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	5	
	Yok	10 (21,3)	8 (17,0)	29 (61,7)	47	
Astım						0,34
	Var	2 50,0	0 (0,0)	2 50,0	4	
	Yok	10 20,8	8 (16,7)	30 62,5	48	
Sinüzit						0,95
	Var	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	5	
	Yok	11 (23,4)	7 (14,9)	29 (61,7)	47	
Adenoid						0,43
	Var	1 (16,7)	2 (33,3)	3 (50,0)	6	
	Yok	11 (23,9)	6 (13,0)	29 (63,0)	46	
Tonsillit						0,72
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1	
	Yok	12 (23,5)	8 (15,7)	31 (60,8)	51	
Allerjik Rinit						0,03
	Var	3 (75,0)	0 (0,0)	1 (25,0)	4	
	Yok	9 (18,8)	8 (16,7)	31 (64,6)	48	
Diyabet						0,39
	Var	1 (10,0)	1 (10,0)	8 (80,0)	10	
	Yok	11 (26,2)	7 (16,7)	24 (57,1)	42	
Depresyon						0,31
	Var	3 (37,5)	0 (0,0)	5 (62,5)	8	
	Yok	9 (20,5)	8 (18,2)	27 (61,4)	44	
Migren						0,72
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1	
	Yok	12 (23,5)	8 (15,7)	31 (60,8)	51	
KOAH						0,43
	Var	1 (16,7)	0 (0,0)	5 (83,3)	6	
	Yok	11 (23,9)	8 (17,4)	27 (58,7)	46	
Solunum Muayenesi						
	Normal	12 (24,0)	8 (16,0)	30 (60,0)	50	0,52
	Anormal	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	2	
Radyoloji						0,43
	Normal	11 (23,9)	8 (17,4)	27 (58,7)	46	
	Anormal	1 (16,7)	0 (0,0)	5 (83,3)	6	
Üsy Cerrahisi						0,37
	Var	5 (%20,0)	1 (%5,9)	11 (%64,7)	17	
	Yok	7 (%29,4)	7 (%20,0)	21 (%60,0)	35	

Hasta gruplarının diğer demografik verileri Tablo 17’de sunulmuştur. Yaş ortalaması 51,6±11,5 yıl idi. Yaş ortalamasının orta OUAS grubunda daha yüksek olduğu bulundu. AHI’leri incelendiğinde ortalamasının dakikada 39,3±26,9 olduğu görüldü. Boy ortalaması 169,3±8,1 cm, kilo ortalaması 92,3 ± 15,4 kg şeklinde idi. Kilo ortalamasının ağır grupta daha yüksek olduğu görüldü. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması 32,2±5,7 kg/m2 idi. Hasta grubun Epworth testi ortalaması 11,6 ± 6,4 idi. Orta ve ağır OUAS grubunun ortalamalarının benzer olduğu görüldü. Sistolik tansiyon ortalamaları 121,6±10,2 mm/Hg, diyastolik tansiyon ise 77,1±6,7 mm/Hg şeklindeydi. Satürasyon ortalamaları 96,6±1,3, nabız için dakikada 84,8±9,4 bulundu. Hasta grubun boyun çevresi ortalaması 44,8±3,7 cm (p=0,03) idi ve ağır OUAS grubunda ortalama değer diğer gruplara göre yüksek olduğu görüldü. Hasta grubun FEV1/FVC ortalaması 77,4±7,8, FEV1 yüzde ortalaması 94,8±17,2, FVC yüzde ortalaması 122,6±160,4 idi. Hasta grubun ölçülen FEV1 Lt ortalaması 3,1±0,85, ölçülen FVC Lt ortalaması 14,1±7,8 şeklindeydi. Hasta grubun hematokrit ortalaması 42,7±4,1 (p=0,01), monosit sayı ortalaması 623,8±265,3 (p=0,02) olarak bulundu. BUN ortalaması 13,2±4,87 (p=0,04) olarak bulundu. Nötrofil lenfosit oranı ortalaması 2,86±4,19 şeklinde idi.

Tablo 17. Hasta grubun klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellik	Hafif (n=12) Ort ± SD	Orta (n=8) Ort ± SD	Ağır (n=32) Ort ± SD	Total Ort ± SD	P
Yaş	51,5 ± 12,4	56,9 ± 8,4	50,3 ± 11,9	51,6 ± 11,5	0,36
Apne Hipopne İndeksi	7,32 ± 2,5	23,0 ± 4,2	55,4 ± 21,3	39,3 ± 26,9	<0,05
Boy (cm)	169,2 ± 7,1	167,8 ± 7,4	169,8 ± 8,8	169,3 ± 8,1	0,84
Kilo (kg)	86,3 ± 8,8	89,1 ± 16,3	95,4 ± 16,6	92,3 ± 15,4	0,18
Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	30,09 ± 2,6	31,7 ± 6,2	33,2 ± 6,2	32,2 ± 5,7	0,25
Epworth Skalası	8,8 ± 7,4	12,7 ± 5,1	12,4 ± 6,1	11,6 ± 6,4	0,22
Sistolik Tansiyon (mmHg)	118,3 ± 9,3	121,2 ± 4,4	122,9 ± 11,9	121,6 ± 10,2	0,41
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	75,4 ± 3,9	77,5 ± 7,07	77,6 ± 7,51	77,1 ± 6,7	0,61
SaO2	97,3 ± 1,3	96,3 ± 1,4	96,5 ± 1,3	96,6 ± 1,3	0,15
Nabız (/dk)	83,9 ± 7,9	85,2 ± 11,0	85,03 ± 9,7	84,8 ± 9,4	0,93
Boyun Çevresi (cm)	43,6 ± 3,5	42,5 ± 3,2	45,8 ± 3,6	44,8 ± 3,7	0,03
FEV1/FVC	76,7 ± 6,2	79,7 ± 4,2	77,07 ± 9,1	77,4 ± 7,8	0,66
FEV1 Ölçülen (lt)	4,3 ± 1,2	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,8	0,76
FEV1 (%)	104,4 ± 14,2	100,6 ± 16,8	89,7 ± 16,8	94,8 ± 17,2	0,02
FVC Ölçülen (lt)	4,3 ± 1,2	3,6 ± 0,7	3,3 ± 0,5	14,1 ± 7,8	0,73
FVC (%)	212,1 ± 33,3	104,0 ± 19,3	94,8 ± 14,9	122,6 ± 160,4	0,10

Tablo 17'nin devamı

Hemoglobin(g/dL)	13,5 ±1,5	14,5 ±1,7	15,8 ±5,5	15,1 ±4,5	0,31
Hematokrit(%)	39,8 ±3,5	42,5 ±3,2	43,9 ±4,1	42,7 ±4,1	0,01
Lökosit (/mm ³)	7587,5 ±2271,7	7991,2 ±2220,5	8776,5 ±2505,8	8381,3 ±2424,2	0,31
Trombosit Sayısı (Bin)	269,7 ±65,8	268,5 ±47,4	268,8 ±65,4	269,0 ±62,04	0,99
Lenfosit (/mm ³)	2255 ±834,7	2385 ±610,9	2494,3 ±554,8	2422,3 ±631,4	0,53
Lenfosit (%)	30,1 ±8,6	31,3 ±8,9	31,3 ±10,8	31,08 ±9,9	0,93
Monosit (/mm ³)	474,1 ±184,2	546,2 ±112,4	699,3 ±291,1	623,8 ±265,3	0,02
Monosit (%)	6,5 ±2,5	7,1 ±1,02	7,2 ±3,3	7,07 ±2,8	0,77
Nötrofil (/mm ³)	4985,8 ±2946,4	4843,7 ±2221,3	5446,8 ±2259	5247,6 ±2391,3	0,75
Nötrofil (%)	62,5 ±14,6	58,7 ±10,1	60,1 ±8,1	60,4 ±10,1	0,69
Eozinofil (/mm ³)	180,8 ±89,6	162,5 ±92,07	170,6 ±113,1	171,7 ±103,4	0,92
Eozinofil (%)	2,6 ±1,6	2,2 ±1,5	1,8 ±1,02	2,10 ±1,2	0,26
Bazofil (/mm ³)	29,1 ±43,7	50,0 ±43,7	41,2 ±42,7	39,8 ±42,8	0,55
Bazofil (%)	0,56 ±0,28	0,51 ±0,24	0,57 ±0,19	0,56 ±0,22	0,79
Eozinofil (/mm ³)	180,8 ±89,6	162,5 ±92,07	170,6 ±113,1	171,7 ±103,4	0,92
Bazofil (/mm ³)	29,1 ±43,7	50,0 ±43,7	41,2 ±42,7	39,8 ±42,8	0,55
Nötrofil/Lenfosit Oranı	2,41 ± 1,54	2,23 ± 1,61	2,31 ± 1,25	2,32 ± 1,35	0,95
Nötrofil/Monosit Oranı	17,6 ± 30,3	8,7 ± 3,33	8,30 ± 2,81	10,5 ± 14,8	0,16
Lenfosit/Monosit Oranı	7,08 ± 9,50	4,42 ± 3,33	8,30 ± 2,81	4,78 ± 4,78	0,16
BUN (mg/dl)	13,2 ±4,80	9,42 ±2,86	14,1 ±4,94	13,2 ±4,87	0,04
Kreatinin (mg/dl)	0,73 ±0,12	0,82 ±0,23	0,80 ±0,18	0,79 ±0,18	0,46
AST (U/L)	18,5 ±3,28	28,25 ±12,93	22,34 ±8,11	22,36 ±8,61	0,04
ALT (U/L)	21,25 ±9,67	41,5 ±37,20	27,8 ±16,94	28,44 ±20,58	0,09

Katılımcıların IL-6, TNF alfa, serbest DNA ile ilgili verileri tablo 18'de sunulmuştur. Görüldüğü gibi hasta ve kontrol grupları arasında bu 3 marker açısından belirgin farka rastlanmadı. Yine hasta grup içerisinde de bu belirteçler arasındaki ilişki tablo 19'da sunulmuştur. İnflamatuvar belirteç analizleri yapılırken hasta sayısının az olması sebebi ile hasta grubu hafif-orta ve ağır olarak 2 gruba ayrıldı.

Tablo 18. Hasta ve kontrol grubun TNF-alfa, IL-6, ccfDNA değerlerinin karşılaştırılması

		n (%)	Ortalama ± SD	p
IL-6	Hasta	32 (%84,2)	7,75 ± 12,35	0,53
	Kontrol	6 (%15,8)	10,48 ±19,28	
	Total	38 (%100,0)	8,19 ±13,38	
TNF alfa	Hasta	32 (%80,0)	335,69 ±407,67	0,97
	Kontrol	8 (%20,0)	343,50 ±396,15	
	Total	40 (%100,0)	337,25 ±400,35	
ccfDNA	Hasta	40 (%83,3)	1,09 ±2,10	0,71
	Kontrol	8 (%16,7)	0,48 ±0,20	
	Total	48 (%100,0)	0,99 ±1,92	

Tablo 19. İnflamatuvar belirteçlerin hafif-orta OUAS ve ağır OUAS'lı hastalarda karşılaştırılması

		n (%)	Ortalama ± SD	p
IL-6	Hafif-Orta	14 (%43,7)	6,87 ±11,00	0,47
	Ağır	18 (%56,3)	8,45 ±13,59	
	Total	32 (%100,0)	7,75 ±12,35	
TNF alfa	Hafif-Orta	12 (%37,5)	372,76 ±476,63	0,93
	Ağır	20 (%62,5)	313,44 ± 371,81	
	Total	32 (%100,0)	335,69 ±407,67	
ccfDNA	Hafif-Orta	15 (%37,5)	0,62 ±0,57	0,58
	Ağır	25 (%62,5)	1,37 ±2,60	
	Total	40 (%100,0)	1,09 ±2,10	

İnflamatuvar belirteçlerle ilişkili olabileceği düşünülen VKİ, apne, Epworth skalası, Mallampati sınıflaması ve sigara gibi değişkenler hasta gruplarına göre değerlendirildi. Hafif-orta ve ağır OUAS olarak ayrılan hasta grupları ile obez olan ve olmayanlar arasında bu inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki Tablo 20’de, tanıklı apnesi olanlar ve olmayanlar, inflamatuvar belirteçler ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki Tablo 21’de, Epworth skalası 10’un üzerinde ve 10’un altında şeklinde tanımlanarak OUAS ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki Tablo 22’de, mallampati sınıflaması, OUAS şiddeti ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki Tablo 23’te, sigara durumu ve OUAS şiddeti ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki Tablo 24’te sunulmuştur.

Tablo 20. VKİ’ye göre inflamatuvar belirteçlerle OUAS şiddeti arasındaki ilişki

VKI		Hafif – Orta, n(%)=20(38,4) (Ort ± SD)	Ağır, n(%)=32(61,6) (Ort ± SD)	p
≤30 n=22	<i>TNFα</i> n=6/9	384,2 ± 661,2	473,0 ± 507,2	0,78
	<i>IL6</i> n=8/5	5,85 ± 8,52	12,0 ± 21,5	0,56
	<i>cDNA</i> n=6/9	0,47 ± 0,28	1,19 ± 1,52	0,20
>30 n=30	<i>TNFα</i> n=6/11	361,2 ± 249,5	182,8 ± 123,0	0,14
	<i>IL6</i> n=6/13	8,21 ± 14,45	7,06 ± 9,98	0,86
	<i>ccfDNA</i> n=9/16	0,71 ± 0,69	1,46 ± 3,08	0,36

Tablo 21. Tanıklı apnesi olanlar ve olmayanlar, inflamatuvar belirteçler ile OUAS şiddeti arasındaki ilişki

Tanıklı Apne		Hafif – Orta, n(%)=20(38,4) (Ort ± SD)	Ağır, n(%)=32(61,6) (Ort ± SD)	p
YOK n=17	<i>TNFα</i> n=6/4	293,03 ±287,14	543,5 ±529,19	0,43
	<i>IL6</i> n=7/3	1,84 ±1,82	3,02 ±2,50	0,51
	<i>ccfDNA</i> N=6/7	0,38 ±0,19	1,77 ±3,46	0,33
VAR n=35	<i>TNFα</i> n=6/16	452,4 ±634,1	255,9 ±318,5	0,49
	<i>IL6</i> n=7/15	11,88 ±14,13	9,52 ±14,6	0,72
	<i>ccfDNA</i> n=9/18	0,77 ±0,68	1,20 ±2,27	0,46

Tablo 22. Epworth skalası, OUAS şiddeti ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki

Epworth		Hafif – Orta, n(%)=20(38,4) (Ort ± SD)	Ağır, n(%)=32(61,6) (Ort ± SD)	p
≤10 n=23	<i>TNFα</i> n=6/11	280,3±272,04	383,6±477,6	0,57
	<i>IL6</i> n=7/6	2,36±1,88	3,54±2,90	0,41
	<i>ccfDNA</i> n=7/12	0,45±0,24	1,64±2,85	0,17
>10 n=29	<i>TNFα</i> n=6/9	465,1±636,6	227,6±167,7	0,40
	<i>IL6</i> n=7/12	11,36±14,53	10,89±16,18	0,94
	<i>cDNA</i> n=8/13	0,76±0,73	1,10±2,42	0,64

Tablo 23. Mallampati sınıflaması, OUAS şiddeti ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki

Mallampati		Hafif – Orta, n(%)=20(38,4) (Ort ± SD)	Ağır, n(%)=32(61,6) (Ort ± SD)	p
1-2 n=11	<i>TNFα</i> n=3/3	381,9±359,5	185,6±60,4	0,44
	<i>IL6</i> n=5/1	6,94±10,52	2,58	-
	<i>ccfDNA</i> n=6/4	0,67±0,87	1,12±0,51	0,33
3-4 n=41	<i>TNFα</i> n=9/17	369,7±529,1	336,0±400,1	0,87
	<i>IL6</i> n=9/17	6,82±11,8	8,79±13,9	0,71
	<i>cDNA</i> n=9/21	0,58±0,28	1,41±2,83	0,19

Tablo 24. Sigara durumu ve OUAS şiddeti ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki

Sigara Durumu		Hafif – Orta, n(%)=20(38,4) (Ort ± SD)	Ağır, n(%)=32(61,6) (Ort ± SD)	p
İçmemiş n=32	<i>TNFα</i> n=6/16	266,1±263,6	285,06±297,5	0,88
	<i>IL6</i> n=6/9	2,16±9,63	6,16±9,63	0,54
	<i>cDNA</i> n=9/18	0,65±0,71	0,92±2,05	0,61
İçiyor- Bırakmış n=20	<i>TNFα</i> n=6/4	479,3±634,8	426,9±641,3	0,90
	<i>IL6</i> n=8/9	7,38±12,55	6,66±11,5	0,90
	<i>cDNA</i> n=6/7	0,57±0,28	2,49±3,58	0,20

TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA ile monosit Sayısı, hematokrit(%) ve FEV1 yüzdesi arasındaki korelasyona hafif-orta hastalarda ve ağır hastalarda bakılmış ve anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (Tablo 25). TNF alfa ile Epworth, VKİ, AHİ arasındaki korelasyona bakılmış ve anlamlı korelasyon olmadığı görülmüştür (Tablo 26). IL-6 ile AHİ, VKİ arasındaki korelasyona bakılmış ve IL-6 ile VKİ ve Epworth arasında aynı yönlü zayıf derecede anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır. IL-6 ile AHİ arasında anlamlı korelasyon yoktur (Tablo 27). Yine ccfDNA ve AHİ arasındaki ilişkiye bakılmış olup anlamlı korelasyon bulunmamıştır (Tablo 28). NIMV alan ve almayanlar arasında TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA değerleri karşılaştırılmış ve anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo 29).

Tablo 25. Hasta gruplarında inflamatuvar belirteçler ile monosit sayısı, hematokrit ve FEV1 yüzdesi arasındaki ilişki

		Monosit Sayısı		Hematokrit(%)		FEV1 Yüzdesi	
		r	p	r	p	r	p
TNF alfa	Hafif-Orta	0,346	0,270	-0,070	0,829	0,014	0,966
	Ağır	0,120	0,613	-0,409	0,074	0,113	0,656
IL-6	Hafif-Orta	0,279	0,296	-0,013	0,961	-0,036	0,899
	Ağır	-0,306	0,217	-0,203	0,419	-0,129	0,622
CDNA	Hafif-Orta	0,416	0,123	0,279	0,315	0,130	0,659
	Ağır	0,182	0,383	-0,224	0,281	0,126	0,565

Tablo 26. TNF alfa ile Epworth, AHİ, VKİ arasındaki ilişki

		Epworth	VKİ	AHİ
TNF alfa	r	0,025	-0,265	-0,002
	p	0,876	0,098	0,991
	n	40	40	40

Tablo 27. IL-6 ile Epworth, AHI ve VKİ arasındaki ilişki

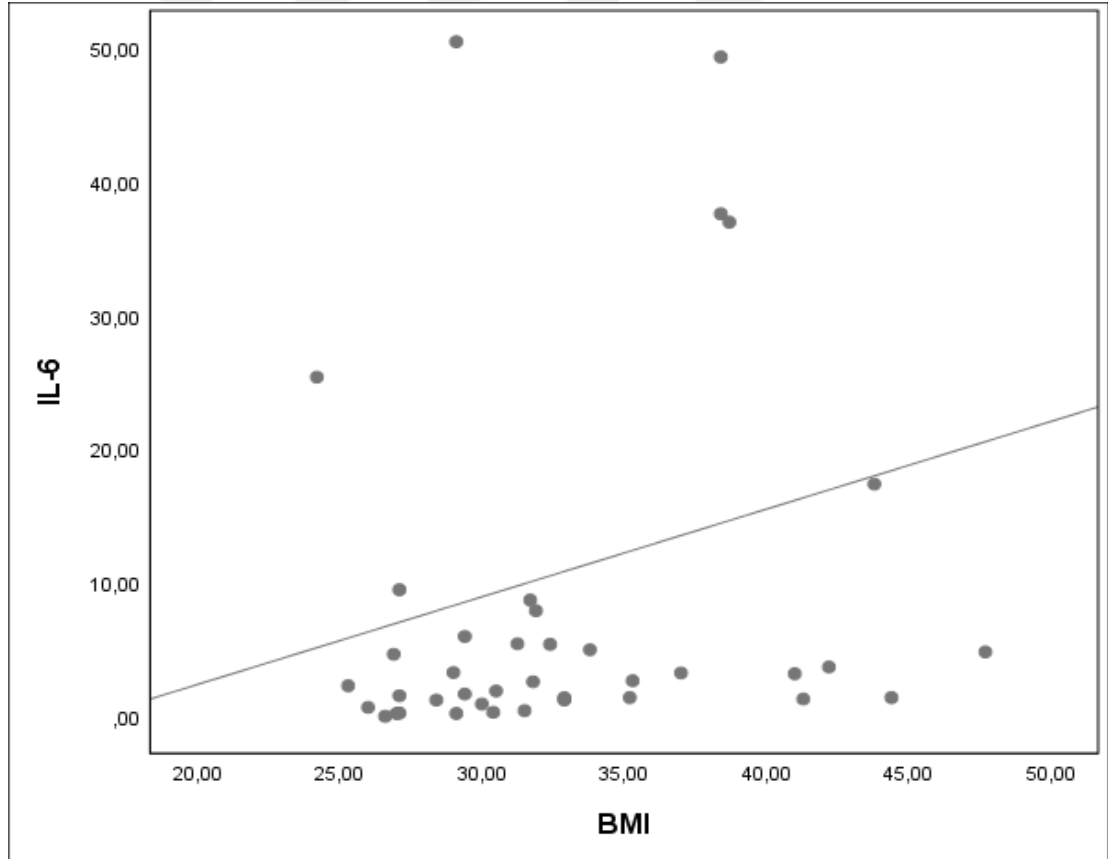
		Epworth	AHI	VKİ
IL-6	<i>r</i>	0,337	0,216	0,317
	<i>p</i>	0,038	0,180	0,046
	<i>n</i>	38	40	40

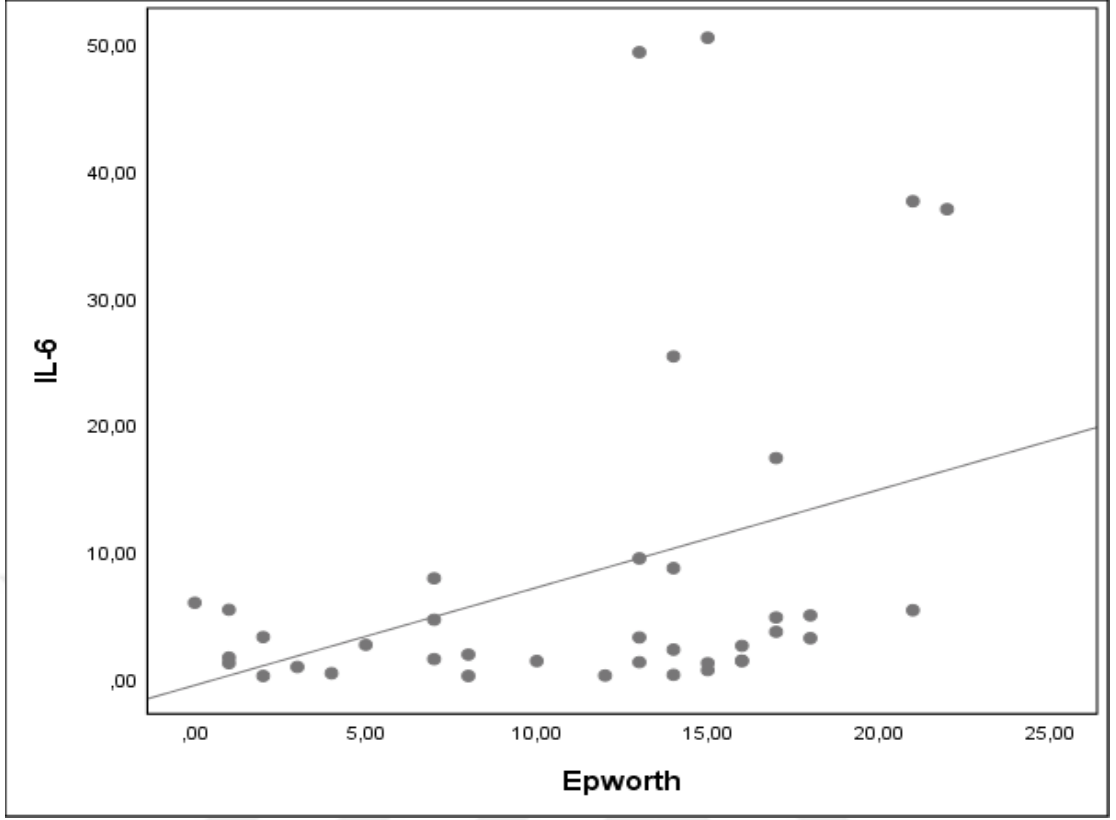
Tablo 28. ccfdNA ile AHI ve VKİ arasındaki ilişki

		Epworth	AHI	VKİ
ccfdNA	<i>r</i>	-0,150	-0,076	-0,271
	<i>p</i>	0,309	0,610	0,062
	<i>n</i>	48	48	48

Tablo 29. NIMV kullanımı ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişki

	NIMV Kullanımı				p
	Var		Yok		
	n	Ort±S.D	n	Ort±S.D	
<i>TNF alfa</i>	11	445,85±568,10	29	296,06±318,74	0,59
<i>IL-6</i>	6	3,55±3,32	34	12,05±23,68	0,83
<i>CDNA</i>	12	2,29±3,55	36	0,55±0,48	0,43

**Şekil 17. IL-6, VKİ arasındaki ilişki**



Şekil 18. IL-6 ile Epworth skalası arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

2014 yılında AASm'nin yaptığı son ICD 3 sınıflamasına göre uyku bozuklukları 7 ana başlık altında değerlendirilmiştir: İnsomniler, Solunumsal Uyku Bozuklukları, Hipersomni ile Seyreden Santral Hastalıklar, Sirkadyen Ritm Uyku- Uyanıklık Bozuklukları, Parasomniler, Uyku İle İlişkili Hareket Bozuklukları ve Diğer Uyku Hastalıkları. Bu uyku bozukluklarının önemli bir kısmını solunumsal uyku bozuklukları oluşturmaktadır. Solunumsal uyku bozuklukları da 4 alt grupta incelenmektedir: Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, Santral Uyku Apne Sendromu, Uyku ile İlişkili Hipoventilasyon Sendromları, Uyku ile İlişkili Hipoksemi Sendromu. Obstrüktif uyku apne sendromu, solunumsal uyku bozukluklarının en sık görülen alt tipidir ve ciddi metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile ilişkilidir.¹⁷⁹ OUAS intratorasik basınç değişiklikleri, aralıklı hipoksi, hiperkapni ve uyku bölünmeleri ile karakterizedir. Bu değişiklikler sempatik aktivitede değişikliklere, oksidatif stres artışına ve inflamatuvar sürecin aktivasyonuna sebep olur. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda 2017-2019 tarihleri arasında solunumsal uyku bozukluğu semptomları ile başvuran, polisomnografi yapılan ve OUAS tanısı alan hastalarda bazı inflamatuvar belirteçlerin (TNF alfa, IL6, ccfDNA) hastalık şiddeti ile ilişkisine ve bu belirteçlerin hastalardaki bazı laboratuvar ve klinik bulgularla ilişkisinin ve öneminin araştırıldığı çalışmamızda ülkemiz ve dünya tıp literatürü için önemli sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda bakılan inflamatuvar belirteçler açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı. Ayrıca, inflamatuvar belirteçler ile hastalık şiddeti ile de istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı (Tablo 15 ve 16). Bunun dışında benzer şekilde bakılan bazı laboratuvar ve klinik bulgular ile bu inflamatuvar belirteçler arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 17, 18, 19, 20, 2, 22, 23, 24, 25, 26).

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerine bakıldığında hem hasta hem kontrol grubunda erkek cinsiyet baskındı. OUAS 'lı grubun 43'ü (%82,6) erkek, 9'u (%17,3) kadın iken erkekler ağır grupta (%69,8) çoğunlukta ve kadınlar hafif grupta (%44,4) fazlaydı (p=0,02). Geniş kapsamlı bir çalışmada bizimki ile benzer şekilde hem hasta (%77) hem de kontrol grubunda (%59) erkek cinsiyet

baskın olarak bulunmuştur ve bu hastaların çoğunun ağır OUAS grubunda olduğu ifade edilmiştir.¹⁷⁹ Bir başka çalışmada da yine erkekler baskın oranda (%85) olup bu hastaların çoğunun ağır OUAS grubunda bulunduğu saptanmıştır.¹⁸⁰ Bir diğer çalışmada ise %73 erkek baskınlığı raporlanmıştır ancak çalışmamızdan farklı olarak erkek cinsiyetin anlamlı baskın olduğu grup orta OUAS grubudur.¹⁸¹ Bunların dışında birçok çalışmada sadece erkekler çalışmaya dahil edilmiştir.¹⁸²⁻¹⁸⁴ Ancak bunun aksine Brezilya merkezli bir çalışmada kadın oranı (%55) daha yüksek bulunmuştur ve hastaların çoğu hafif-orta OUAS tanılıdır. Bu veri de çalışmamızın sonucu ile uyumlu olup hafif OUAS grubunda kadın cinsiyet baskınlığı ön plandadır.¹⁸⁵ Literatürde belirtilen erkeklerde kadınlara göre OSAS insidansının daha yüksek olduğu bilgisi çalışmamız sonuçları ile de desteklenmiştir.¹⁰⁰

Hastalarımızın yaş ortalaması $51,6 \pm 11,5$ yıl idi. Hasta ve kontrol grubun yaş ortalaması ($51,6 \pm 11,5$ & $52,3 \pm 9,7$) benzerdi. Hastaların yaş ortalamasının orta OUAS grubunda daha yüksek ($56,9 \pm 8,4$) olduğu bulundu ancak sonuçlar istatistiksel fark yoktu ($p=0,36$). Literatürde OUAS hakkında yapılan çalışmalarda yaş verileri açısından farklılıklar bulunmaktadır. Bir çalışmada hastaların tamamı orta OUAS grubunda olup bunların yaş ortalaması $51,5 \pm 6,8$ yıl olarak saptanmıştır. Burada bizim çalışmamıza kıyasla orta OUAS grubunun yaş ortalaması daha düşüktür.¹⁸¹ Bir diğer çalışmada hastaların yaş ortalaması $51,8 \pm 2,4$ yıl olarak tespit edilmiştir ancak hasta grupları arasında yaş karşılaştırması yapılmamıştır.¹⁸³ Yine bizim çalışmamızla benzer şekilde bir başka çalışmada da yaş ortalaması 50,1 yıl olarak bulunmuştur ve bu çalışmada da hasta grupları karşılaştırılmamıştır.¹⁸⁰ Geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 60,9 yıl olarak saptanmış, hasta gruplarına göre yaş oranları verilmemiş ancak hastaların çoğunun ağır grupta olduğu belirtilmiştir.¹⁷⁹ Bizim çalışmamıza kıyasla hastaların yaş ortalamasını daha düşük bulan çalışmalar da vardır. Küçük çaplı bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 39 (35-45) yıl olarak bulunmuş ancak hasta grupları arasında yaş karşılaştırması yapılmamıştır.¹⁸⁴ Bir diğer çalışmada ise ortalama yaş $42,4 \pm 9$ yıl iken bu değer hafif-orta OUAS grubunda 42 ± 8 yıl ve ağır OUAS grubunda 43 ± 9 yıl olarak bulunmuştur.¹⁸² Görüldüğü üzere literatürdeki çalışmalarda hastaların yaş ortalaması açısından uyum yoktur.

Çalışmamızdaki toplam toplam 62 katılımcının 12'si (%19,4) hafif, 8'i (%12,9) orta, 32'si (%51,6) ağır, 10'u (%16,1) kontrol grubuna aitti. Literatürde OUAS

hakkında yapılan çalışmalarda bu oranlar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %57,4'ü hafif/orta grupta yer alırken %42,6'sı ağır OUAS grubunda yer almıştır.¹⁸⁶ Brezilya'da 1892 katılımcı ile yapılan oldukça geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların %36,5'inin hafif, %28,1'inin orta ve %35,4'ünün ağır OUAS grubunda olduğu görülmüştür.¹⁸⁷ Yakın tarihli bir çalışmada 703 katılımcının %86,06'sının hafif-orta grupta iken %13,94'ü ağır OUAS grubunda olduğu bulunmuştur.¹⁸⁸ Çalışmalar arasında bu şekilde belirgin farklar olması şaşırtıcı değildir. OUAS epidemiyolojisi hakkında yapılan ilk büyük ölçekli çalışmada (Wisconsin Uyku Kohort Çalışması) 30-70 yaş arası hastalarda orta-ağır OUAS oranı %10 civarında bulunurken bunun yaş ortalaması arttıkça arttığı ve cinsiyete göre farklılık gösterdiği ifade edilmiştir.¹⁸⁹ Farklı yazarlara göre yaş ve cinsiyete bağlı olarak bu oran %14 ile %55 arasında değişmektedir.^{190,191} İsviçre merkezli bir çalışmada ise orta-ağır OUAS oranları erkeklerde %50 ve kadınlarda %23 oranında tespit edilmiştir.¹⁹² Derlemelerde ifade edildiğine göre erkek cinsiyet ağır OUAS için bir risk faktörüdür.¹⁹¹ Bizim çalışmamızda ağır OUAS grubunun literatürdeki birçok çalışmaya göre daha yüksek oranda olmasının nedenlerinden birisi erkek cinsiyet oranının belirgin yüksek olması diye düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda boy ($169,3 \pm 8,1$ vs $170,3 \pm 8,9$), kilo ($92,3 \pm 15,4$ vs $90,1 \pm 17,9$) ve vücut kitle indeksine ($32,2 \pm 5,7$ vs $31,03 \pm 5,4$) bakıldığında ortalamaların iki grup arasında benzer olduğu görüldü. Hasta grupları arasında da boy, kilo ve vücut kitle indeksi ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,84$; $p=0,18$; $p=0,25$) ancak kilo ortalamasının ağır grupta daha yüksek ($95,4 \pm 16,6$) olduğu görüldü. Obezitenin, özellikle santral yağlanmanın, OUAS için en güçlü risk faktörlerinden biri olduğu ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁹³ Orta-ağır OUAS grubunda kilo ve VKİ ortalamalarının belirgin artış gösterdiği ve kilo artışı ile orta-ağır OUAS için 6 kata kadar daha yüksek risk oluştuğu da ifade edilmiştir.¹⁸⁹ Ülkemizde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde ağır OUAS grubunda daha yüksek kilo ve VKİ oranları bulunmuştur.¹⁹⁴ Literatürde ifade edilen boy, kilo, VKİ durumları ile OUAS grupları arasındaki ilişkinin bizim çalışmamızda anlamlı bulunmamış olmasının nedeninin hasta sayımızın düşük olması olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun boyun çevresi ortalamaları ($44,8 \pm 3,7$ ve $44,5 \pm 1,6$) karşılaştırıldığında benzer olduğu görüldü. Ağır OUAS grubunda ortalama

değerin ($45,8 \pm 3,6$) hafif ve orta OUAS gruplarına göre bakıldığında yüksek olduğu görüldü ($p=0,03$). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların boyun çevresi ortalaması $38,91 \pm 4,48$ cm olarak saptanmış ve lojistik regresyon analizinde boyun çevresi artışı ile ağır OUAS arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir.¹⁹⁴ Geniş çaplı bir başka çalışmada hastaların boyun çevresi ortancası 41 cm (30-62) olarak bulunmuş, boyun çevresi ile OUAS şiddeti arasında aynı yönlü korelasyon saptanmış ve 41 cm üzeri boyun çevresinin OUAS için risk faktörü olduğu ifade edilmiştir.¹⁹⁵ Benzer şekilde bir başka çalışmada da hastaların boyun çevresi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı fazla iken ağır OUAS grubunda bu değer ortalama 39,3 cm olup anlamlı olarak diğer gruplardan yüksek bulunmuş ve boyun çevresi ile OUAS şiddeti arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁶ Obezite ve boyun çevresi artışının OUAS ile ilişkisindeki mekanizma, boyun bölgesinde cilt altı ve perilüminal yağ doku artışına bağlı olarak üst hava yolu etrafında yumuşak doku artışına neden olması, üst hava yolu kompliyansını azaltması ve lümen alanını daraltması olarak ifade edilmektedir. Bu OUAS patogenezinde hava yolu kollapsının bilinen bir etkisidir.¹⁹⁶ Bizim çalışmamızda boyun çevresi ortalamaları önceki çalışmalara kıyasla daha yüksek tespit olsa da ağır OUAS ile olan ilişkisi literatürle uyumlu bulundu. Literatürde ifade edildiğine göre OUAS hastalarında erkeklerde boyun çevresi kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmaktadır.¹⁹⁴ Bizim çalışmamızda da erkek oranı belirgin fazla olduğundan çalışmamızdaki boyun çevresi ortalaması literatüre göre daha yüksek çıkmış olabilir.

Katılımcıların solunumsal uyku bozukluğu ile ilgili semptomlarını değerlendirdiğimizde, hasta ve kontrol gruplarımızda tanıklı apne semptomu olanların çoğu hasta gruba ($\%92,1$) dahildi ($p=0,027$). Hastalarda ise tanıklı apnesi olanların çoğu ağır grupta idi ($\%71,4$). Olmayanların ise $\%47$ 'si hafif grupta bulunuyordu ($p=0,02$). Geniş çaplı ve çok merkezli bir çalışmada 1166 hasta dahil edilmiş ve toplamda hastaların $\%70,5$ 'inde tanıklı apne semptomu bulunurken bu hastaların tamamının orta-ağır OUAS grubunda olduğu bildirilmiştir.¹⁹⁷ Bir başka çalışmada ise hastaların $\%79$ haftada üçten daha fazla sayıda tanıklı apne semptomu gösterirken bu hastaların da tamamının orta-ağır grupta olduğu bulunmuştur.¹⁹⁸ Bir başka çalışmada da benzer şekilde tanıklı apne oranı $\%74$ olarak saptanırken bu hastaların çoğunun ağır OUAS grubunda olduğu ifade edilmiş ancak tam oran bildirilmemiştir.¹⁹⁹ Görüldüğü üzere literatür ve çalışmamızın bu konudaki bulguları benzerdir.

Toplam katılımcılarımızın 56'sının (%90,3) horlama şikayeti mevcutken hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,97$). Horlaması olan hastaların %61,7'si ağır grupta bulunuyordu. Bir çalışmada toplam hastalarda horlama oranı %96,5 olarak saptanırken bu hastaların tamamının orta-ağır grupta olduğu bulunmuştur.¹⁹⁷ Bir diğer yakın tarihli ve geniş çaplı çalışmada 1131 hastanın %50,72'sinde horlama bulunurken hafif OUAS grubundaki hastalarda bu oran %45,70 ve ağır OUAS grubunda %81,87 olarak tespit edilmiştir.²⁰⁰ Bizim çalışmamızdan farklı olarak bir başka çalışmada ise katılımcıların tamamında horlama şikayeti mevcutken horlaması olan hastaların %29,4'ü hafif, %25,6'sı orta ve %25'i ağır OUAS grubunda bulunmuştur.²⁰¹ Bir diğer çalışmada ise kontrol grubunun %27'sinde ve hastaların %53'ünde horlama şikayeti varken bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışmada hastaların %90'ı hafif grupta olduğundan istatistiksel olarak anlamlı grup karşılaştırması yapılamamıştır.²⁰² Bizim çalışmamız literatürdeki bir çok çalışma ile benzer özellik göstermekte olup horlama şikayeti olan katılımcıların çoğunluğunun ağır grupta olduğu saptandı.

Katılımcılarımız arasında tatminsiz uyku yakınması hem kontrol hem de hasta grubunda yüksekti ancak sonuçlar anlamlı değildi ($p=0,44$). Tatminsiz uykuya var şeklinde cevap veren hastaların da %61,7'si ağır grupta bulunuyordu. Çok yakın tarihli, 37 çalışmayı dahil eden bir meta-analizde OUAS ve insomni semptomları arasındaki ilişkiler araştırılmış, bu çalışmada tatminsiz uyku bir insomnia belirtisi olarak analiz edilmiş ve OUAS hastalarında %38 oranında bulunduğu belirtilmiştir. Ayrıca hafif OUAS hastalarında bu yakınma %35 oranında iken orta-ağır OUAS hastalarında %29 oranında saptanmıştır. Ancak derlemede ifade edildiği şekliyle çalışmalar arasında farklı oranlar bulunmaktadır ve bunun nedeni olarak hastaların tatminsiz uykuyu tanımlama şekillerinin farklı olması ve bunu değerlendirmede objektif bir ölçüt bulunmaması durumları ifade edilmektedir.²⁰³ OUAS hastalarında tatminsiz uyku ve hayat kalitesini geliştirmeye yönelik araştırmalarda haftada 4 kez toplamda 150 dk. egzersiz yapmanın tatminsiz uykuyu büyük oranda iyileştirdiği ve düzenli egzersiz yapanlarda daha az yakınma olduğu da ifade edilmektedir ki bu durum kişilerin sosyoekonomik ve eğitim düzeyleri ile de yakından ilişkilidir.²⁰⁴ Bizim çalışmamızda oranların yüksek çıkması hastaların tatminsiz uykuyu tanımlama şekillerinden kaynaklanabileceği gibi düşük egzersiz düzeylerinden de kaynaklanmış olabilir. Ancak

çalışmamızda bunu destekleyecek bir araştırma yapılmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmaların, bu parametre de dikkate alınarak dizayn edilmesi uygun olacaktır düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda boğulma hissi semptomuna bakıldığında bu semptoma sahip hastaların oranı %59,6 iken hastalar arasında yine ağır grupta ağırlıklı (%71) olduğu görüldü. Literatürde OUAS hastalarında boğulma hissinin görülme oranlarını direkt olarak paylaşan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bir çalışmada 260 hastanın %38'inde boğulma hissi bulunurken gruplar arasında karşılaştırma yapılmamıştır. OUAS hastalarında görülen semptomların yaş ile korelasyon gösterdiği ve erkeklerde daha sık görüldüğü ifade edilmiştir. Bu çalışmada hastaların %50'si kadın iken hastaların yaş ortalaması 48 yıl olarak bulunmuştur.¹⁰⁰ Bizim hastalarımızın ise %82,6'sı erkek iken hastaların yaş ortalaması $51,6 \pm 11,5$ yıl idi. Bizim çalışmamızda boğulma hissinin bahsi geçen çalışmaya kıyasla daha yüksek oranda bulunmasının nedeni erkek oranının ve yaş ortalamasının belirgin daha yüksek olmasıdır diye düşünmekteyiz. Bunu destekleyen şekilde sadece kadın hastalardan oluşan eski tarihli ve geniş çaplı bir başka çalışmada (n= 990) ise boğulma hissi daha da düşük olarak %25,2 oranında bulunmuştur.²⁰⁵ Çalışmamızda ağır OUAS grubunda boğulma hissinin daha fazla olması ise diğer birçok bulguda olduğu gibi beklenen bir bulgudur. Çünkü boğulma hissi horlama ve nefes nefese kalma gibi OUAS' in nokturnal obstrüktif solunumsal semptomlarından biridir ve hastalık şiddeti arttıkça bu semptomların sıklığı ve şiddeti de artmaktadır.²⁰⁶

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında sabah baş ağrısı olan katılımcıların çoğunun hasta grubuna (%92,3) dahil olduğu görüldü . Katılımcıların çok azında kabus görme şikayeti mevcuttu (%19,3). Katılımcıların yarısından çoğunun uykusuzluk şikayeti yoktu (%59,6). Katılımcılardan sadece 1 tanesinde aniden bayılma şikayeti mevcuttu. Hasta grubu incelendiğinde gündüz uyuklama (%67,7), dikkat azlığı (%64,0), sabah baş ağrısı (%66,7), gece idrara çıkma (%59,4), hareketli uyuma (%65,2), kâbus görme (%66,7), cinsel istekte azalma (%75,0), uykusuzluk (%50,0), uykuda ayağa kramp girmesi (%50,0), diş gıcırdatma (%66,7) semptomlarına da pozitif cevap veren hastaların çoğunluğunun ağır grupta olduğu gözlemlendi. Geniş çaplı bir çalışmada (n= 1166) hastaların tamamı orta-ağır OUAS olarak tanımlanmış ve hastalarda gece uyanmaları %55,5, gündüz uyuklama %84,6, uykusuzluk %15, halsizlik %58,1, sabah

baş ağrıları % 30,3 oranında saptanmıştır.¹⁹⁷ Bir başka çalışmada gündüz uyuklama oranları orta OUAS grubunda %23,4 oranında iken ağır OUAS grubunda %49 oranında bulunmuştur.¹⁹² Bir başka çalışmada hastaların büyük kısmı ağır OUAS grubunda olup gündüz uyuklama %42, uykusuzluk %11, gece krampları/huzursuz bacak semptomları %39, sabah baş ağrısı %30 oranında saptanmıştır.¹⁰⁰ OUAS'ın en sık görülen semptomları horlama, tanıklı apne, boğulma hissi, uykusuzluk, aşırı uyku hali ve gündüz uyuklama, sabah baş ağrıları, depresyon, dikkat azlığı, hafıza kaybı ve cinsel istekte azalma olarak belirtilmekte iken tüm bu belirtilerin hastalık şiddeti arttıkça artmakta olduğu ve ağır OUAS grubunda daha sık görüldüğü derlemelerde ifade edilmektedir.^{207,208} Görüldüğü üzere OUAS'ın semptomları oldukça heterojen olup çalışmalar arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bunda en önemli nedeninin hasta popülasyonları, cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları gibi hastalığın seyrini etkileyen parametrelerin farklı olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Katılımcılarımızın sigara ve hastalık ilişkisine bakıldığında sadece %22,5'u sigarayı aktif olarak kullanıyordu, içenlerin %71,4'ü hasta grubuna dâhildi ancak bu fark anlamlı değildi (p=0,15). Kontrol grubunun ortalama sigara içme süresi daha fazla idi (ort=31 paket/yıl) (p=0,004). Hasta grubun sigara öyküsüne bakıldığında 10 (%19,3) tanesinin aktif içici, 42'sinin (%80,7) sigarayı bırakmış olduğu görüldü. Bir çalışmada ise kontrol grubunun %37'si sigara kullanırken hastaların %8,2'sinin sigarayı bırakmış olduğu ve %38,8'inin aktif içici olduğu belirlenmiştir. Hasta grupta hafif OUAS olanların %44,6'sı, orta OUAS olanların %48,9'unun ve ağır OUAS olanların %54,2'sinin aktif olarak sigara içtiği saptanmıştır. Sigara OUAS şiddetini artırırken sigarayı bırakmış olanlarda hastalık şiddetinde minimal azalma olduğu da ifade edilmiştir.²⁰⁹ Bir diğer çalışmada hastaların %33,1'i aktif sigara içerken sigarayı bırakmış olan hiç hasta olmadığı ve sigara içenlerin büyük bir kısmı ağır OUAS grubunda iken içmeyenlerin büyük kısmının orta OUAS grubunda bulunduğu belirtilmiştir.²¹⁰ Bir başka çalışmada hastaların %49,1'i aktif sigara kullanırken diğerleri hiç sigara kullanmamıştır. Sigara kullanmayanların %31'i hafif, %41'i orta ve %28'i ağır OUAS grubunda iken sigara içenlerin %7'si hafif, %50'si orta ve %43'ü ağır OUAS grubunda bulunmuştur. Ayrıca 10 paket/yıl ve altında sigara içme öyküsü olan hastaların %17'si hafif ve %50'si orta OUAS grubunda iken 10 paket/yıl üzerinde sigara içenlerin hiçbirisinin hafif grupta olmadığı ve %50'sinin ağır OUAS grubunda

bulunduğu görülmüştür. Buna göre sigara içenlerde OUAS şiddeti içmeyenlere göre daha yüksek iken sigara içme miktarı arttıkça hastalık şiddeti de artmaktadır. Sigaranın orofarengial darlığa neden olarak OUAS şiddetini arttırdığı ifade edilmektedir.²¹¹ Sigara ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğunu gösteren bir diğer çalışmada ise hastaların %52,8'inin sigara kullandığı ve sigaranın endotel fonksiyonlarını bozarak OUAS hastalarında kliniği ve komplikasyonları artırdığı da belirtilmiştir.²¹² Çalışmamızda literatüre benzer şekilde sigara içenlerin çoğunluğunun hasta gruba dahil olduğu saptandı. Kontrol grubunun sigara öyküsünün paket/ yıl olarak daha yüksek olmasının nedeni olarak da hasta grubunun solunumsal semptomlarının daha ağır olabileceği bu durumun da sigara için caydırıcı bir faktör olabileceğini düşünmekteyiz.

Katılımcıların komorbid durumları değerlendirildiğinde 16'sında (%30,7) hipertansiyon, 10'unda (%19,2) diyabet, 8'inde (%15,3) depresyon, 6'sar (%11,5) hastada KOAH ve adenoid hipertrofisi, 5'er hastada (%9,6) iskemik kalp hastalığı, guatr ve sinüzit, 4'er hastada (%7,6) astım ve alerjik rinit tanısı mevcuttu. Hastaların 5'inin (%9,6) ek hastalıkları mevcuttu (2'sinde romatoid artrit, diğer 3 hastada burger hastalığı, vertigo, silikozis, tiroid medüller karsinomu). Hasta ve kontrol gruplarının özgeçmişleri arasında hiçbir hastalık açısından anlamlı fark yoktu. Yakın tarihli bir çalışmada OUAS hastalarındaki komorbiditeler şu şekilde bulunmuştur: hipertansiyon %59,5, %29 diğer kalp hastalıkları, %19,5 diyabet mellitus, %13 tiroid hastalıkları, %24 dislipidemi, %13 metabolik sendrom ve %16 diğer hastalıklar. Bu çalışmada OUAS hastalarında komorbidite oranları diğer uyku ilişkili solunum bozuklukları olan obezite hipoventilasyon sendromu ve overlap sendromu hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Özellikle gündüz uyku hali durumu hipertansiyon ve diyabet mellitus ile korelasyon göstermiştir.²¹³ Bir başka çalışmada hastaların %86'sında hipertansiyon, %28'inde diyabet mellitus, %44'ünde metabolik sendrom, %16'sında kronik kalp yetmezliği, %10'unda KOAH, %10'unda kronik böbrek yetmezliği ve %14'ünde kronik damar hastalıkları saptanmıştır.²¹⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında %53,1 oranında psikiyatrik komorbiditeler (%35,2 generalize anksiyete bozukluğu, %15 majör depresyon, %1,9 panik bozukluk, %0,6 bipolar bozukluk ve %0,3 distimik bozukluk) görülmüşken bu oran kadınlarda %76,2 ve erkeklerde %42,6 olarak saptanmıştır.²¹⁵ OUAS hastalarındaki kronik intermitan hipoksemi durumu otonomik disfonksiyon, endotel disfonksiyonu, mikrosirkülatuvar bozukluklar, oksidatif stres,

sistemik inflamasyon ve metabolik disregülasyona neden olarak komplikasyonlara neden olmaktadır.²¹³ Derlemelerde ifade edildiği gibi OUAS hastalarında en sık rastlanan komorbiditeler kardivasküler hastalıklardır ve bu veri bizim bulgularımızla da uyumludur.²¹⁶

Çalışmamızdaki hastaların akciğer radyolojisinde anormal bulguları olan 6 katılımcının tamamı hasta grubunda bulunuyordu. Bu hastaların 3'ünde (%5,7) kardiyotorasik oran artmıştı. 1'inde (%1,9) sağ diyafram eleve izlendi. 1 (%1,9) hastanın da toraks bilgisayarlı tomografisinde sağ orta lob ve lingulada yağ yastıkçıklarına bağlı kompresyon atelektazileri mevcuttu. Literatürdeki çalışmalarda genel olarak radyolojik bulgular torakstan çok üst hava yollarında görülmektedir.^{153,186,217-219} Ancak bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde alt hava yollarında anormal bulgular saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %29'un anormal radyolojik bulgular saptanmıştır. Bu hastaların tamamında difüz parankimal tutulum görülmüştür.²²⁰ Bir çalışmada OSAS hastalarında rastlanan radyolojik bulgular arasında akciğer volümünde azalma, havayollarında daralma, diyafram elevasyonu ve atelektazi olduğu bildirilmiştir.²²¹ Literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da alt hava yollarında anormali saptanmıştır.

Katılımcılarımızın AHİ'leri incelendiğinde ortalamasının dakikada $39,3 \pm 26,9$ olduğu görüldü ($p=0,00$). Bir çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde AHİ ortalaması $39,42 \pm 20,57$ olarak bulunmuştur.²²² Bizim çalışmamıza kıyasla daha yüksek AHİ ortalaması bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada OUAS hastalarında uvulopalatofaringoplasti operasyonu öncesi ve sonrası değerler karşılaştırılmış ve ameliyat öncesinde ortalama 48,7 ve sonrasında 28,8 olarak bulunmuştur.²²³ Buna benzer bir başka çalışmada ise çeşitli cihazların (mandibular ilerletici cihaz (Snoreguard), dil tutma cihazı ve yumuşak damak kaldırma cihazı gibi) tedavi etkisi araştırılmış ve tedavi öncesi AHİ ortalaması $72,1 \pm 39,9$ iken sonrasında $35,5 \pm 39,4$ olmuştur.²²⁴ Bizim çalışmamıza kıyasla daha düşük ortalamalar bulan çalışmaların sayısı daha fazladır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada AHİ ortalaması $19,7 \pm 13,9$ olarak saptanmıştır ancak hasta sayısı oldukça düşüktür ($n=18$).²²⁵ Bizim çalışmamızla arasındaki belirgin farklılık hasta sayısının yetersiz olmasından kaynaklanmış olabilir. Bir çalışmada AHİ ortalaması $32,5 \pm 10,8$ olarak bulunmuştur.²²⁶ Bir başka çalışmada AHİ ortalaması $20,5 \pm 16,8$ olarak bulunmuştur.²²⁷ Bir diğer çalışmada ise OUAS

hastalarında farklı pozisyonlarda bakılan AHİ değerleri arasındaki fark incelenmiş, genel AHİ ortalaması 22,8 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada supin pozisyonunda bakılan AHİ ortalaması diğer pozisyonlara göre anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.¹⁸⁰ Literatürdeki çalışmalar arasında hasta grupları benzer olduğu halde AHİ değerleri açısından farklılıklar olmasının bir nedeni farklı pozisyonlarda bakılmış olması olabilir. Ayrıca hastalık grupları (hafif, orta, ağır) AHİ değerlerine göre belirlendiğinden genel olarak çalışmalarda hasta gruplarının sıklıkları ile AHİ ortalamaları orantılı olması beklenmektedir.

Çalışmamızda hasta grubun Epworth testi ortalaması $11,6 \pm 6,4$ ($p=0,22$) idi. Orta ve ağır OUAS grubunun ortalamalarının benzer ($12,7 \pm 5,1$ & $12,4 \pm 6,1$) olduğu görüldü. Bir çalışmada çalışmamızla benzer şekilde hastaların Epworth testi ortalaması 11,8 olarak bulunmuş ve hastalık şiddetine göre farklılık göstermemiştir.²²⁸ Bir diğer çalışmada Epworth testi ortalaması $11,5 \pm 5,2$ olarak bulunmuşken kontrol grubu ile hastalar arasında ve hastalık gruplarının kendi arasında anlamlı fark görülmemiştir.²²⁹ Bir başka çalışmada bizim çalışmamızdan hafif yüksek olarak OUAS hastalarında Epworth testi ortalaması 12,8 olarak saptanmış ancak hastalık grupları arasında karşılaştırma yapılmamıştır.²³⁰ Bizim çalışmamıza kıyasla düşük Epworth testi ortalamaları olan çalışmalar da vardır. Bir çalışmada Epworth testi ortalaması $8,2 \pm 5,0$ olarak saptanmış ve bu değer hafif OUAS grubunda ağır gruba göre anlamlı şekilde yüksek iken ($9,5 \pm 5,5$ & $6,5 \pm 4,3$) orta gruba ($8,0 \pm 4,4$) diğer gruplar arasında fark saptanmamıştır.²³¹ Görüldüğü üzere yapılan çalışmaların çoğunda bizim çalışmamızda olduğu gibi hasta grupları arasında Epworth testi ortalamaları açısından fark yoktur. Epworth skalası sıklıkla obstrüktif uyku apnesine bağlı davranışsal morbidite belirtilerini taramak için klinik olarak kullanılmaktadır. Bir çalışmada ifade edildiğine göre bu testin OUAS ayırt etmede duyarlılığı düşüktür ve kabul edilebilir duyarlılık düzeyi (%76) Epworth testi 8 ve üzerinde iken sağlanabilmektedir. Yazarlara göre Epworth testi sadece $AHI > 5$ durumunu ayırt edebilirken hastalık grupları arasında anlamlı fark oluşmamakta ve hastalık şiddeti açısından daha fazla bilgi vermemektedir.²³²

Çalışmamızda sistolik tansiyon ortalamaları $121,6 \pm 10,2$ mm/Hg, diyastolik tansiyon ise $77,1 \pm 6,7$ mm/Hg şeklinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,41$ & $p=0,61$). Ortalama nabız dakikada $84,8 \pm 9,4$ bulundu. Satürasyon

ortalamları $96,6 \pm 1,3$ idi. Bir çalışmada hastaların ortalama sistolik tansiyonu $128,5 \pm 13,9$, diyastolik tansiyonu $83,5 \pm 7,7$ ve saturasyonu $95,1 \pm 2,0$ olarak saptanmış ancak hastalık gruplarına göre karşılaştırma yapılmamıştır.²³³ Bir başka çalışmada ortalama sistolik tansiyon $133,2 \pm 9,9$ iken diyastolik tansiyon $89,1 \pm 8,1$ olarak bulunmuş ve hastalık grupları ile ilişki görülmemiştir.²³⁴ Bir diğer çalışmada hastaların sistolik kan basıncı ortalama 153 ± 25 mm Hg, istirahat kalp atış hızı 77 ± 10 atım/dk, ortalama oksijen saturasyonu 92 ± 4 olarak bulunmuş ve bu değerlerin AHI değeri ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiği ifade edilmiştir.²³⁵ Bir derlemede ifade edildiğine göre hastaların tansiyon değerlerinde ve nabız sayısında yükselme bulan çalışmaların çoğunda bu durum uykuda apne sırasında meydana gelirken uyanırken tansiyonun ve kalp hızının normal seyrettiği görülmüştür.²³⁶ Ortalama olarak tansiyonda >20 mmHg yükselme ve kalp hızında 15 atım kadar artma tespit edilmektedir. Bunun ise apneye bağlı olarak oksijenin desatüre olması ve hipoksi/hiperkapni gelişmesinden kaynaklandığı ifade edilmektedir.^{236,237} Çalışmamızda bu fizik muayene bulgularına uyandırıcılıkta bakılmış olup, uyku sırasında bakılan değerlerin farklı sonuçlar verebileceğini düşünmekteyiz.

Katılımcıların laboratuvar sonuçları açısından değerlendirildiğinde, solunum fonksiyon testleri hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farka rastlanmadı. Hasta grubun FEV1/FVC ortalaması $77,4 \pm 7,8$, FEV1 yüzde ortalaması $94,8 \pm 17,2$, FVC yüzde ortalaması $122,6 \pm 160,4$ idi. Hasta grubun ölçülen FEV1 L ortalaması $3,1 \pm 0,85$, ölçülen FVC L ortalaması $14,1 \pm 7,8$ şeklindeydi. FEV1/FVC, obstrüktif akciğer hastalıklarında %80'in altında olması beklenen bir parametredir.²³⁸ Bir çalışmada hastaların ortalama FEV1/FVC $76,76 \pm 9,36$, ortalama FEV1 yüzde değeri $97,21 \pm 19,34$ ve ortalama FVC yüzde değeri $111,44 \pm 6,38$ olarak bulunmuştur.²³⁹ Bir başka çalışmada hastaların ortalama FEV1/FVC $72,5 \pm 7,0$, ortalama FEV1 yüzde değeri 104 ± 18 , ortalama FEV1 L $2,7 \pm 0,5$, ortalama FVC yüzde değeri 100 ± 18 ve ortalama FVC L değeri $3,7 \pm 0,8$ olarak bulunmuştur.²⁴⁰ Bir başka çalışmada ise astımın eşlik ettiği OUAS hastaları dahil edilmiş ve hafif-orta OUAS olan hastalarda ortalama FEV1/FVC $73,2 \pm 18,9$, FEV1 yüzde değeri $65,3 \pm 24,6$, FEV1 L değeri $1,75 \pm 0,82$ ve FVC L değeri $2,39 \pm 0,83$ olarak saptanırken ağır OUAS olan hastalarda ortalama FEV1/FVC $79,1 \pm 13,9$, FEV1 yüzde değeri $77,1 \pm 25,3$, FEV1 L değeri $1,91 \pm 0,80$ ve FVC L değeri $2,41 \pm 0,84$ olarak bulunmuştur. OUAS olmayan hastalar da karşılaştırmaya dahil edilince hastalık şiddeti

arttıkça solunum fonksiyonlarında azalma olduğu görülmüştür. Astım gibi bir başka obstrüktif hastalık OUAS'a eşlik ettiğinde bu azalma daha da belirgin olmaktadır.²⁴¹ Bizim çalışmamızda obstrüktif veya restriktif solunum fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı az olduğundan katılımcılar arasında solunum fonksiyon testi parametrelerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda NIMV kullanan 15 (%28,8), kullanmayan ise 37 kişiydi. NIMV kullananların çoğunluğunu ağır gruptaki hastalar (%93,3) oluşturuyordu (p=0,002). Hafif gruptaki hastalarda NIMV kullanan yoktu. Orta grupta ise sadece 1 hasta NIMV kullanıyordu. Bir çalışmada hastaların %51,1'ine CPAP uygulanmış olup CPAP uygulanan hastaların tamamının orta-ağır OUAS grubunda olduğu bulunmuştur.²³⁴ Bir başka çalışmada hastaların %32,3'ü hiç NIMV kullanmamışken geri kalanı düzenli olarak veya ara sıra kullanan hastalardan oluşmuştur. Hiç NIMV kullanmayan hastalar hafif-orta OUAS grubunda iken, ağır OUAS grubunda olan hastalarda ve AHİ değeri yükseldikçe NIMV kullanma oranı da artmıştır.²⁴² Bir diğer çalışmada ise hastaların %41,2'sinde NIMV kullanım öyküsü bulurken bu hastaların hepsinin ağır OUAS grubunda olduğu saptanmıştır.²⁴³ Bu çalışmalarda görüldüğü üzere, bizim çalışmamızda da hastalık şiddeti arttıkça NIMV ihtiyacı artmaktadır.

Çalışmamızda hem kontrol (%80,0) hem de hasta (%78,8) grubunun çoğu Mallampati sınıfı 3. ve 4. idi. Hasta grubun Mallampati testi değerlendirildiğinde 6'sı (%11,5) sınıf 1, 5'i (%9,6) sınıf 2, 25'i (%48,07) sınıf 3, 16'sı (%30,7) sınıf 4'te bulunuyordu. Bir çalışmada bizim çalışmamız ile benzer şekilde hastaların tamamının ve hafif ve ağır OUAS gruplarının da büyük kısımlarının Mallampati sınıf 3 ve 4'te olduğu fakat sadece orta OUAS grubunda hastaların sınıf 2 ve 3'e eşit dağıldığı görülmüştür.²⁴⁴ Bir başka çalışmada da benzer şekilde hastaların çoğu Mallampati sınıf 3 ve 4 olup bu sınıfta olanların hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu ve Mallampati sınıf 3 ve 4 olması durumunun artmış hastalık şiddeti için risk faktörü olduğu ifade edilmiştir.⁶³ Yine benzer şekilde bir başka çalışmada da hastaların büyük kısmının sınıf 3 ve 4'te (SINIF 3: %28,7 ve SINIF 4: %29,9) olduğu bildirilirken AHİ ve OUAS şiddeti ile pozitif korele olduğu bulunmuştur.⁶² Çalışmamıza dahil edilen katılımcıların Mallampati sınıflaması çoğunlukla 3. ve 4. sınıf olup bu bulgu literatür ile uyum göstermektedir.

Hasta grubun hematokrit ortalaması $42,7 \pm 4,1$ iken bu değer hafif OUAS grubunda daha düşüktü ($39,8 \pm 3,5$) ($p=0,01$). Hastaların monosit sayı ortalaması 623 ± 265 ($\%7,07 \pm 2,8$) iken bu değer hafif OUAS grubunda daha düşüktü ($546,2 \pm 112,4$ ve $\%6,5 \pm 2,5$) ($p=0,02$) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında bu değerler açısından anlamlı farka rastlanmadı. Hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalaması $2,86 \pm 4,19$ şeklinde iken hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,21$). Hasta ve kontrol grupları arasında da anlamlı farka rastlanmadı. Bir çalışmada kontrol grubunun hematokrit ortalaması $42,9 \pm 0,032$, hafif OUAS grubunun $43,9 \pm 3,1$, orta OUAS grubunun $43,9 \pm 2,9$ ve ağır OUAS grubunun $45,7 \pm 3,3$ olarak bulunmuştur. Hastalar ile kontrol grubu arasında ve ağır OUAS grubu ile hafif OUAS grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yine bu çalışmada ortalama monosit düzeyleri kontrol grubunda $4,3 \pm 1,2$, hafif OUAS grubunun $4,3 \pm 1,3$, orta OUAS grubunun $4,5 \pm 1,6$ ve ağır OUAS grubunun $4,7 \pm 1,5$ olarak bulunmuştur. Hastalar ile kontrol grubu arasında ve ağır OUAS grubu ile hafif OUAS grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada ortalama nötrofil/lenfosit oranı değerleri kontrol grubunda $1,72 \pm 0,74$, hafif OUAS grubunun $1,75 \pm 0,95$, orta OUAS grubunun $1,78 \pm 0,67$ ve ağır OUAS grubunun $1,76 \pm 0,82$ olarak bulunmuş ancak gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.²⁴⁵ Yakın tarihli ve 17 çalışmayı dahil eden bir meta-analizde ortalama hematokrit düzeyleri kontrol grubunda 41,25, hafif OUAS grubunda 43,07, orta OUAS grubunda 42,25 ve ağır OUAS grubunda 43,64 bulunmuş fakat gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ortalama nötrofil/lenfosit oranları kontrol, hafif, orta ve şiddetli OUAS gruplarında 1.769, 1.874, 2.17 ve 2.676 olarak saptanırken OUAS' ın daha yüksek nötrofil/lenfosit oranı değerleri ile ilişkili olduğu ve nötrofil/lenfosit oranı değerleri arttıkça hafif OUAS' tan ağır OUAS'a doğru ilerleme eğilimi gösterdiği ifade edilmiştir.²⁴⁶ Çalışmamızda literatüre benzer şekilde OUAS şiddeti arttıkça hematokrit değerinin yüksek saptanmasının nedeni olarak OUAS'ta görülen intermittan hipoksemi ataklarının sekonder polisitemiye neden olabileceği düşüncesindeyiz. OUAS'ta oluşan hipoksi - reoksijenizasyon birçok mekanizma ile inflamatuvar yanıtı başlatır ve bunun yanında monosit-makrofaj aktivasyonunu uyararak bu hücrelerin vasküler duvara da göçüne sebep olur.²⁴⁷ Bizim çalışmamızda da saptanan literatüre benzer şekilde monosit sayısındaki bu farkın inflamatuvar yanıtta monositlerin aldığı rol ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Nötrofil/lenfosit oranı, çalışmamızda literatür ile uyumlu sonuç

vermemiş olup sebebinin katılımcı sayısının az olması ve grupların homojen dağılım göstermiyor olması olabilir.

Çalışmamızda BUN ortalamaları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farka rastlanmadı. Hastaların BUN ortalaması $13,2 \pm 4,87$ iken orta OUAS grubunda bu değer $(9,42 \pm 2,86)$ daha düşüktü ($p=0,04$). Bizim çalışmamız ile benzer şekilde bir çalışmada BUN değeri ile OUAS arasında anlamlı bir ilişki saptanmış ancak bu çalışmada bizimkine kıyasla çok yüksek BUN değerleri tespit edilmiştir (41.2 ± 11.4). Muhtemelen bunun nedeni söz konusu çalışmadaki hasta popülasyonunun özellikle kronik böbrek hastalığı da olan OUAS hastalarından seçilmiş olmasıdır.²⁴⁸ Literatürde bizim çalışmamızın aksine BUN değerleri ile OUAS arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada hastaların ortalama BUN düzeyi $12,9 \pm 5,3$ olup gruplar arasında fark saptanmamıştır.²⁴⁹ OUAS ve insomnia hastalarında çeşitli belirteçleri araştıran bir çalışmada OUAS hastalarında ortalama BUN değeri 19.30 ± 3.84 iken OUAS + insomnia olan hastalarda bu değer 18.46 ± 1.76 olarak bulunmuş ancak hastalıkla ilişkisi görülmemiştir.²⁵⁰ Literatürde BUN ile ilgili farklı sonuçlara rastlanmaktadır.

Çalışmamızda ayrıca AST, ALT, TSH, T3, T4, kreatinin değerleri karşılaştırıldığında da gruplar arasında anlamlı farka rastlanmadı. Bir çalışmada ALT dışındaki parametrelerin hiç birisinde bizimkine benzer şekilde fark saptanmazken sadece ALT düzeyi OUAS ile ilişkili bulunmuştur.²⁴⁹ Ülkemizde yakın tarihte yapılan bir çalışmada ($n=530$) bizim çalışmamızın aksine hasta ve kontrol grupları arasında ALT ve AST düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmıştır.²⁵¹ Benzer şekilde bir başka çalışmada da ($n=540$) ALT ve AST yüksekliği ile OUAS arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²⁵² Bir meta-analizde de benzer şekilde artmış ALT ve AST seviyelerinin OUAS ile ilişkili olduğu ve OUAS hastalarında karaciğer yağlanması ve fibrozisi için artmış risk olduğu gösterilmiştir.²⁵³ Birçok çalışmanın aksine bizim çalışmamızda karaciğer fonksiyon testleri ile OUAS arasında ilişki saptanmamasının nedeni çalışmamızda hasta sayısının düşük olması ($n=52$) olabilir.

Tiroid fonksiyonları ile OUAS ilişkisini araştıran bir çalışmada da bizim çalışmamız ile benzer şekilde TSH, T3 ve T4 düzeyleri ile OUAS arasında ilişki saptanmamıştır.²⁵⁴ Bir diğer çalışmada ise bizimkinin aksine artmış TSH seviyeleri ile OUAS arasında ilişki saptanmıştır.²⁵⁵

Diğer birçok sistemik hastalıkta olduğu gibi sistemik bir hastalık olan OUAS'ta hastalığın patogenezinde sistemik ya da lokal inflamasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Birçok çalışmada çok sayıda inflamatuvar belirtecin OUAS'taki sistemik inflamasyonda önemli rolü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grupları arasında inflamatuvar belirteç (TNF alfa, ccfDNA, IL-6) düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine hasta grubu hafif-orta ve ağır olarak ikiye ayrıldığında da inflamatuvar belirteçler açısından fark olmadığı saptandı. Yapılmış bir çalışmada OUAS olan ve olmayanlar arasında TNF alfa düzeyleri açısından belirgin fark mevcuttu ve hastalık şiddeti ile TNF alfa düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı.²⁵⁶ Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı katılımcı sayısının yüksek olması (n=207) ve tüm katılımcıların obez olmasıdır. Yine aynı çalışmada VKİ ile TNF alfa düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak ayrılıp bu 3 inflamatuvar belirteç açısından fark olup olmadığına bakıldığında yine anlamlı farka rastlanmadı. 53 çalışmanın dahil edildiği bir metaanaliz sonuçları incelendiğinde OUAS hastaları ve kontrol grup arasında IL-6 seviyeleri açısından belirgin fark mevcuttu, fakat NIMV tedavisi ile IL-6 seviyesinde değişiklik gözlenmemiştir.¹⁶⁷ Yine bu çalışmada çocuk hastalarda bakılan IL-6 seviyelerinin tonsillektomi ve adenoidektomi sonrası azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada OUAS hastalarının serum DNA konsantrasyonlarının önemli düzeyde arttığı ve hastalık şiddeti ile pozitif korelasyon gösterdiği, yine AHİ, oksijen desatürasyon indeksi, IL-6, malonaldehid (MDA) seviyeleri ile pozitif, minimal oksijen satürasyonu ile negatif korelasyon gösterdiği gösterilmiştir.¹⁶⁸ Bizim çalışmamızda bu 3 belirteç açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunamamasının sebebi hem katılımcı sayısının az hem de bu katılımcıların hepsinde tüm belirteçlere bakılamaması olabilir.

Hastaların TNF alfa, IL-6 ve serumda dolaşan serbest DNA (ccfDNA) değerlerinin klinik bulgular ile olan ilişkisi açısından bakıldığında dikkat azlığı ve gündüz uyuklaması olanlarda ccfDNA değeri uyuklama olmayanlara göre daha düşük bulundu (p=0,579). Tanıklı apne olanların IL-6 değeri tanıklı apne olmayanlara göre daha yüksekti. Tatminsiz uyku, boğulma hissi, sabah baş ağrısı ve NIMV kullanımı ile TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Yine TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA ile Epworth, VKİ ve AHİ arasında anlamlı korelasyon yoktu. Literatürdeki

çalışmalar genel olarak inflamatuvar sitokinler ile OUAS arasındaki ilişkiye odaklanırken ccfDNA son yıllarda araştırılmaya başlanmış nispeten yeni bir konudur. Çalışmalarda daha çok bu parametreler ile hastalık ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkiler incelenirken birçok çalışmada, bizimkinden farklı olarak, semptomlar irdelenmemiş ve hastalık bulguları ile olan ilişkiler üzerinde genelde durulmamıştır. Çalışmamız bu açıdan da önem arz etmektedir. Literatürdeki hücre, doku ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalarla ortaya konmuş artan sayıdaki kanıtlar OUAS 'ta ortaya çıkan intermitan hipoksinin sistemik inflamasyona neden olan en önemli patofizyolojik mekanizma olduğunu ve bu sistemik inflamasyon durumunun metabolik disfonksiyonlar ve klinik bulguların gelişmesinde anahtar bir rol oynayabileceğini göstermiştir.^{257,258} Bu inflamasyon sürecinde TNF alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin plazma düzeyleri artmaktadır.²⁵⁹ OUAS'taki bu patolojik olayların altındaki mekanizmanın TNF alfa ve IL-6'nın inflamatuvar kaskadı başlatması olduğu düşünülmektedir.²⁵⁷ Bunu destekleyen şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada OUAS hastalarında TNF alfa ve IL-6 seviyeleri anlamlı yüksek bulunurken, bizim çalışmamızdan farklı olarak, VKİ ve AHİ ile TNF alfa ve IL-6 seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır.²⁶⁰ Hindistan merkezli bir çalışmada da TNF alfa değerleri ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.²⁵⁶ Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise hasta ve kontroller arasında TNF alfa ve IL-6 değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken, bizim çalışmamızdan farklı şekilde, CPAP tedavisi sonrası TNF alfa ve IL-6 değerlerinde anlamlı düşüş tespit edilmiştir.¹⁶² Bunu destekleyen bir diğer çalışmada da yine CPAP sonrası bu değerlerde düşme tespit edilmiştir.²⁶¹ Yakın tarihli bir derlemede TNF alfa ve IL-6 değerlerinin epworth skoru, gündüz uyuklaması ve neredeyse tüm morbiditeler ile anlamlı ilişkisi olduğu ifade edilirken tatminsiz uyku, sabah baş ağrısı gibi diğer semptomlar ile ilişkisine dair anlamlı veriler sunulmamıştır.²⁶² ccfDNA ile OUAS ilişkisini araştıran bir başka çalışmada ise orta ve ağır OUAS gruplarında ccfDNA ve IL-6 değerlerinin anlamlı arttığı bulunurken çalışmamızdan farklı olarak ccfDNA ve IL-6 değerlerinin AHİ değeri ile korelasyon gösterdiği ve CPAP tedavisi sonrası anlamlı azaldığı bulunmuştur.¹⁶⁸ Benzer şekilde başka çalışmalarda da ccfDNA ile AHİ ve CPAP arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir.^{263,264}

Bizim çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, çalışmamız tek merkezde ve düşük hasta sayısı ile gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubuna alınan katılımcı

sayısı düşük olmakla birlikte hasta gruptaki katılımcıların çoğu da ağır OUAS grubunda bulunmaktadır. İkincisi, bakılan inflamatuvar belirteçlerin hepsi tüm hastalarda bakılamadığından sonuçlarımız ve analizlerimiz yetersiz kalmış olabilir. Üçüncüsü, çalışmamız tanımlayıcı olarak dizayn edilmiş ve kayıtlar üzerinden hasta bilgilerine ulaşılmıştır. Bu nedenle kayıt hataları olabilir. Bunlara rağmen çalışmamızda anlamlı ve önemli veriler elde edilmiş ve ülkemiz ve dünya tıp literatürüne önemli katkılar sağlanmıştır.



6. SONUÇLAR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda 2017-2019 tarihleri arasında solunumsal uyku bozukluğu semptomları ile başvuran ve polisomnografi yapılan 62 hastanın alındığı çalışmamızda;

- OUAS'lı grubun 43'ü (%82,6) erkek, 9'u (%17,3) kadındı. Erkekler ağır grupta (%69,8) çoğunlukta iken, kadınlar hafif grupta (%44,4) fazlaydı ($p=0,02$).
- Hasta ve kontrol grubun yaş ortalaması ($51,6 \pm 11,5$ & $52,3 \pm 9,7$) benzerdi. Bu değer orta OUAS grubunda daha yüksekti ($56,9 \pm 8,4$) ancak anlamlı değildi ($p=0,36$).
- Hastaların 12'si (%19,4) hafif, 8'i (%12,9) orta, 32'si (%51,6) ağır, 10'u (%16,1) kontrol grubuna aitti.
- Hasta ve kontrol grubunda boy ($169,3 \pm 8,1$ & $170,3 \pm 8,9$), kilo ($92,3 \pm 15,4$ & $90,1 \pm 17,9$) ve VKİ ($32,2 \pm 5,7$ & $31,03 \pm 5,4$) ortalamaları iki grup arasında benzerdi.
- Hasta grupları arasında boy, kilo ve VKİ ortalaması açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,84$; $p=0,18$; $p=0,25$) ancak kilo ortalaması ağır grupta daha yüksekti ($95,4 \pm 16,6$).
- Hastaların boyun çevresi ortalaması $44,8 \pm 3,7$ cm iken ağır OUAS grubunda bu değer ($45,8 \pm 3,6$) diğer gruplara göre yüksekti ($p=0,03$).
- Tanıklı apnesi olanların çoğu ağır grupta idi (%71,4). Olmayanların ise %47'si hafif grupta bulunuyordu ($p=0,02$).
- Horlama şikayeti açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,970$). Horlaması olan hastaların %61,7'si ağır grupta bulunuyordu.
- Tatminsiz uykuya var şeklinde cevap veren hastaların %61,7'si ağır gruptaydı.
- Boğulma hissi semptomuna sahip hastaların çoğu ağır grupta idi (%71).
- Hasta grubunda gündüz uyuklama (%67,7), dikkat azlığı (%64,0), sabah baş ağrısı (%66,7), gece idrara çıkma (%59,4), hareketli uyuma (%65,2), kâbus

görme (%66,7), cinsel istekte azalma (%75,0), uykusuzluk (%50,0), uykuda ayağa kramp girmesi (%50,0), diş gıcırdatma (%66,7) semptomlarına da pozitif cevap veren hastaların çoğunluğunun ağır grupta olduğu saptandı.

- Hastaların 10 (%19,3) tanesi aktif içici iken 42'si (%80,7) sigarayı bırakmıştı.
- Hastaların 16'sında (%30,7) hipertansiyon, 10'unda (%19,2) diyabet, 8'inde (%15,3) depresyon, 6'sar (%11,5) hastada KOAH ve adenoid hipertrofisi, 5'er hastada (%9,6) iskemik kalp hastalığı, guatr ve sinüzit, 4'er hastada (%7,6) astım ve alerjik rinit tanısı mevcuttu. Hastaların 5'inin (%9,6) ek hastalıkları mevcuttu.
- Hastaların AHİ ortalamasının dakikada $39,3 \pm 26,9$ olduğu görüldü ($p=0,00$).
- Hasta grubun Epworth testi ortalaması $11,6 \pm 6,4$ ($p=0,22$) idi. Orta ve ağır OUAS grubunun ortalamalarının benzer ($12,7 \pm 5,1$ & $12,4 \pm 6,1$) olduğu görüldü.
- Hem kontrol (%80,0) hem de hasta (%78,8) grubunun çoğu mallampati sınıfı 3. ve 4. idi.
- Sistolik tansiyon ortalamaları $121,6 \pm 10,2$ mm/Hg, diastolik tansiyon ise $77,1 \pm 6,7$ mm/Hg şeklinde olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,41$ & $p=0,61$).
- Ortalama nabız dakikada $84,8 \pm 9,4$ bulundu.
- Satürasyon ortalamaları $96,6 \pm 1,3$ idi.
- Hastalardan NIMV kullanan 15 (%28,8), kullanmayan ise 37 (%71,2) kişiydi. NIMV kullananların çoğunluğunu ağır gruptaki hastalar (%93,3) oluşturuyordu ($p=0,002$).
- Hasta grubun FEV1/FVC ortalaması $77,4 \pm 7,8$, FEV1 yüzde ortalaması $94,8 \pm 17,2$ ($p=0,02$), FVC yüzde ortalaması $122,6 \pm 160,4$ idi.
- Hasta grubun FEV1 L ortalaması $3,1 \pm 0,85$, ölçülen FVC L ortalaması $14,1 \pm 7,8$ şeklindeydi.
- Hasta grubun hematokrit ortalaması $42,7 \pm 4,1$ iken bu değer hafif OUAS grubunda daha düşüktü ($39,8 \pm 3,5$) ($p=0,01$).
- Monosit sayı ortalaması $623,8 \pm 265,3$ iken bu değer hafif OUAS grubunda daha düşüktü ($6,5 \pm 2,5$) ($p=0,02$).

- Hastaların nötrofil/lenfosit oranı ortalaması $2,86 \pm 4,19$ iken hasta grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,21$).
- Hastaların BUN ortalaması $13,2 \pm 4,87$ iken orta OUAS grubunda bu değer ($9,42 \pm 2,86$) daha düşüktü ($p=0,04$).
- Hasta ve kontrol grupları arasında ve hasta grubunun da kendi içerisinde karşılaştırılmasında IL-6, TNF alfa ve IL-6 değerleri açısından anlamlı farka rastlanmadı.
- Tatminsiz uyku, boğulma hissi, sabah baş ağrısı ve NIMV kullanımı ile TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA arasında anlamlı ilişki yoktu.
- Yine TNF alfa, IL-6 ve ccfDNA ile Epworth, VKİ ve AHI arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

7. KAYNAKÇA

1. **Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. **1993**; 328(17):1230-5.
2. **Partinen M, McNicholas W.** Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph*. **1998**; 10:63-74.
3. **Ancoli-Israel S, Ancoli-Israel S, Kripke DF, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, et al.** Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. **1991**; 14(6):486-95.
4. **Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A.** Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **1998**; 157(1):144-8.
5. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. **1991**; 14(6):540-5.
6. **Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al.** Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2001**; 163(3):608-13.
7. **Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2002**; 165(9):1217-39.
8. **Redline S, Larkin E, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G, et al.** editors. Incidence of sleep disordered breathing (SDB) in a population-based sample. *Sleep*, **2001**
9. **Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T.** Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*. **2005**; 165(20):2408-13.
10. **Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al.** Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *European Respiratory Journal*. **2002**; 20(6):1511-8.
11. **Calverley P.** Impact of sleep on respiration. *European respiratory monograph*. **1998**; 10:9-27.

12. **Ylmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, Erdal ME, Urhan M, Kokturk O, et al.** Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *The Laryngoscope*. **2005**; 115(5):832-6.
13. **Lumeng JC, Chervin RD.** Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. **2008**; 5(2):242-52.
14. **Johnson EO, Roth T.** An epidemiologic study of sleep-disordered breathing symptoms among adolescents. *Sleep*. **2006**; 29(9):1135-42.
15. **Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P.** Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology*. **2001**; 32(3):222-7.
16. **Ersu R, Arman AR, Save D, Karadag B, Karakoc F, Berkem M, et al.** Prevalence of snoring and symptoms of sleep-disordered breathing in primary school children in Istanbul. *Chest*. **2004**; 126(1):19-24.
17. **Sogut A, Altin R, Uzun L, Ugur MB, Tomac N, Acun C, et al.** Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3-11-year-old Turkish children. *Pediatric Pulmonology*. **2005**; 39(3):251-6.
18. **Evlice AT.** Obstrüktif uyku apne sendromu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. **2012**; 21(2):134-50.
19. **Gaudette E, Kimoff R.** 3 Pathophysiology of OSA. *European Respiratory Monograph*. **2010**; 50:31.
20. **Kuna S, Remmers J.** Anatomy and physiology of upper airway obstruction. Kryger MH, Roth T, Dement WC, ed. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders; **2000**.
21. **Schwab R, Remmers J, Kuna S.** Chapter 101-Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. Principles and practice of sleep medicine, 5th ed Missouri: Elsevier Saunders. **2011**:1153-71.
22. **Gharibeh T, Mehra R.** Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nature and science of sleep*. **2010**; 2:233.
23. **Çiftçi B.** Obstrüktif Uyku Apne Sendromunda Üst Solunum Yolu Fiziopatolojisi. *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics*. **2008**; 1(1):46-9.

24. **Eckert DJ, Malhotra A.** Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American thoracic society.* **2008**; 5(2):144-53.
25. **John Kimoff R, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D.** Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2001**; 164(2):250-5.
26. **Guilleminault C, Li K, Chen N-H, Poyares D.** Two-point palatal discrimination in patients with upper airway resistance syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, and normal control subjects. *Chest.* **2002**; 122(3):866-70.
27. **Svanborg E.** Impact of obstructive apnea syndrome on upper airway respiratory muscles. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* **2005**; 147(2-3):263-72.
28. **Friberg D, Ansved T, Borg K, Carlsson-Nordlander B, Larsson H, Svanborg E.** Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **1998**; 157(2):586-93.
29. **Mokhlesi B, Gozal D.** Update in sleep medicine 2010. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2011**; 183(11):1472-6.
30. **Stradling J.** Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax.* **1995**; 50(6):683.
31. **Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DJ.** Monitoring Sleep And Breathing: Methodology: Part I: Monitoring Breathing. *Clinics in Chest Medicine.* **1998**; 19(1):203-12.
32. **Kwan S, Fleetham J, Enarson D, Chan-Yeung M.** Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis.* **1991**; 143:380.
33. **Andrew L, Chesson J, Richard A.** An American sleep disorders association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep.* **1997**; 20(6):423-87.
34. **Bloom JW, Kaltenborn WT, Quan SF.** Risk factors in a general population for snoring: importance of cigarette smoking and obesity. *Chest.* **1988**; 93(4):678-83.
35. **Hudgel DW.** Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *Journal of Applied Physiology.* **1986**; 61(4):1403-9.

36. **Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Ryan CF, Fleetham JA.** The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. *Chest.* **1995**; 108(2):375-81.
37. **Cozzi F, Pierro A.** Glossoptosis-apnea syndrome in infancy. *Pediatrics.* **1985**; 75(5):836-43.
38. **Ferrara N, Davis-Smyth T.** The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocrine reviews.* **1997**; 18(1):4-25.
39. **Anch M.** The science of sleep. Anch MA, et all, eds Sleep: A scientific perspective New Jersey: Prentice Hall. **1988**:1-21.
40. **Malow B.** Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia, WB Saunders; **2005**.
41. **Martikainen K, Partinen M, Urponen H, Vuori I, Laippala P, Hasan J.** Natural evolution of snoring: a 5-year follow-up study. *Acta Neurologica Scandinavica.* **1994**; 90(6):437-42.
42. **Robinson R.** Drugs and sleep respiration. *Principles and Practice Of Sleep Medicine.* **1994**; 603-20.
43. **Schlosshan D, Elliott M.** Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax.* **2004**; 59(4):347-52.
44. **Strohl KP, Redline S.** Recognition of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **1996**; 154(2):279-89.
45. **Dement WC, Mitler MM.** It's time to wake up to the importance of sleep disorders. *Jama.* **1993**; 269(12):1548-50.
46. **Douglas NJ, Polo O.** Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *The Lancet.* **1994**; 344(8923):653-5.
47. **Izci B, Ardic S, Firat H, Sahin A, Altinors M, Karacan I.** Reliability and validity studies of the Turkish version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep and Breathing.* **2008**; 12(2):161-8.
48. **Society AT.** Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. *Am J Respir Crit Care Med.* **1994**; 150:1463-73.

49. **Young T, Blustein J, Finn L, Palta M.** Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. **1997**; 20(8):608-13.
50. **Vaughn BV, O'Neill FC.** Cardinal manifestations of sleep disorders. *Principles and practice of sleep medicine*: Elsevier; **2017**:576-86.
51. **Wiegand L ZC.** Obstructive sleep apnea. *Disease a month*. **1994**:199-252.
52. **Johns MW.** Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *Journal of sleep research*. **2000**; 9(1):5-11.
53. **Findley LJ, Weiss JW, Jabour ER.** Drivers with untreated sleep apnea: a cause of death and serious injury. *Archives of internal medicine*. **1991**; 151(7):1451-2.
54. **Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ.** Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep*. **2000**; 23:102-8.
55. **Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR.** Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. **1989**; 96(1):89-91.
56. **Bican A, Kahraman A, Bora I, Kahveci R, Hakyemez B.** What is the efficacy of nasal surgery in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *Journal of Craniofacial Surgery*. **2010**; 21(6):1801-6.
57. **Rombaux P, Liistro G, Hamoir M, Bertrand B, Aubert G, Verse T, et al.** Nasal obstruction and its impact on sleep-related breathing disorders. *Rhinology*. **2005**; 43(4):242.
58. **Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al.** Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. **1999**; 109(12):1901-7.
59. **Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, et al.** A clinical sign to predict difficult tracheal intubation; a prospective study. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. **1985**; 32(4):429-34.
60. **Friedman M, Ibrahim H, Bass L.** Clinical staging for sleep-disordered breathing. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. **2002**; 127(1):13-21.

61. **Himanshu Wickramasinghe M.** MBBS; Chief Editor: Zab Mosenifar, MD. How is the Mallampati score used in the evaluation of obstructive sleep apnea. **2019**.
62. **Hukins C.** Mallampati class is not useful in the clinical assessment of sleep clinic patients. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2010**; 6(06):545-9.
63. **Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein D.** High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. **2003**; 21(2):248-52.
64. **Stuck BA, Maurer JT.** Airway evaluation in obstructive sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. **2008**; 12(6):411-36.
65. **Li H-Y, Wang P-C, Lee L-A, Chen N-H, Fang T-J.** Prediction of uvulopalatopharyngoplasty outcome: anatomy-based staging system versus severity-based staging system. *Sleep*. **2006**; 29(12):1537-41.
66. **Tunçel U, Inançlı H, Kürkçüoğlu S, Enöz M.** Can the Müller maneuver detect multilevel obstruction of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. **2010**; 20(2):84-8.
67. **Croft C, Pringle M.** Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. **1991**; 16(5):504-9.
68. **Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N.** Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. **2011**; 268(8):1233-6.
69. **Schwab RJ, Goldberg AN.** Upper airway assessment: radiographic and other imaging techniques. *Otolaryngologic Clinics of North America*. **1998**; 31(6):931-68.
70. **Kim EJ, Choi JH, Kim YS, Kim TH, Lee SH, Lee HM, et al.** Upper airway changes in severe obstructive sleep apnea: upper airway length and volumetric analyses using 3D MDCT. *Acta otolaryngologica*. **2011**; 131(5):527-32.
71. **Rosenberg RS, Van Hout S.** The American Academy of Sleep Medicine inter-scorer reliability program: sleep stage scoring. *Journal of clinical sleep medicine*. **2013**; 9(01):81-7.
72. **Iber C, Iber C.** The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL; **2007**.

73. **Berry RB, Geyer JD, Carney PR.** Introduction to sleep and sleep monitoring-the basics. *Clinical sleep disorders*. **2005**; 3-26.
74. **Parisi RA, Santiago TV.** Respiration and respiratory function: Technique of recording and evaluation. *Sleep Disorders Medicine: Elsevier*; **1994**:127-32.
75. **Rechtschaffen A.** A manual for standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. *Brain information service*. **1968**.
76. **Köktürk O.** Uykunun izlenmesi (1). Normal uyku Tüberküloz ve Toraks. **1999**; 47(3):372-80.
77. **Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus C, Vaughn BV.** The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, *American Academy of Sleep Medicine*. **2012**; 176.
78. **Geyer JD.** Atlas of digital polysomnography: Lippincott Williams & Wilkins; **2000**.
79. **Carskadon MA, Rechtschaffen A.** Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*. **2011**; 5:16-26.
80. **Thomas RJ, Chokroverty S, Bhat S.** Sleep-Disordered Breathing and Scoring. Atlas of Sleep Medicine: Expert Consult-Online and Print. **2013**:100.
81. **MR P.** Evaluation of cardiorespiratory parameters. **2002**.
82. **Maclean AW, Fekken GC, Saskin P, Knowles JB.** Psychometric evaluation of the Stanford sleepiness scale. *Journal of Sleep Research*. **1992**; 1(1):35-9.
83. **Buyse DJ, Hall ML, Strollo PJ, Kamarek TW, Owens J, Lee L, et al.** Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *Journal of clinical sleep medicine*. **2008**; 4(06):563-71.
84. **Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F.** A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. **2010**; 57(5):423-38.
85. **Senthilvel E, Auckley D, Dasarathy J.** Evaluation of sleep disorders in the primary care setting: history taking compared to questionnaires. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2011**; 7(01):41-8.

86. **Lavie L.** Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. **2003**; 7(1):35-51.
87. **S A.** Obstruktif uyku apne sendromunun klinik sonuçları. . 8 Ulusal İç Hastalıkları Kongre Kitabı **2006**.
88. **Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA.** Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *The American journal of cardiology*. **1983**; 52(5):490-4.
89. **Kawana F, Kasai T, Maeno K-i, Momomura S-i, Narui K.** Atrioventricular block during the phasic events of REM sleep in a patient with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2008**; 4(03):257-9.
90. **Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J.** Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. **2005**; 112(3):375-83.
91. **Ursavaş A, Ege E.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular diseases. *Anadolu kardioloji dergisi: AKD= the Anatolian journal of cardiology*. **2003**; 3(2):150-5.
92. **Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P.** Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*. **1996**; 109(3):659-63.
93. **Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H.** Prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *Coronary artery disease*. **1996**; 7(7):541-5.
94. **Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban J.** Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. **2000**; 55(11):934-9.
95. **Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallée E, Ehrhart M, Ratomaharo J, et al.** Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis*. **1988**; 138(2):345-9.
96. **Mohsenin V, Valor R.** Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. **1995**; 76(1):71-6.
97. **Arter JL, Chi DS, Girish M, Fitzgerald SM, Guha B, Krishnaswamy G.** Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci*. **2004**; 9(9):2892-900.

98. **Tal A, Leiberman A, Margulis G, Sofer S.** Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatric pulmonology*. **1988**; 4(3):139-43.
99. **El-Ad B, Lavie P.** Effect of sleep apnea on cognition and mood. *International Review of Psychiatry*. **2005**; 17(4):277-82.
100. **Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH.** Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. **2005**; 28(3):309-14.
101. **Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Keyes MJ, et al.** Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep*. **2006**; 29(10):1301-6.
102. **Talwar V, de Caestecker J.** What is the relationship between gastro-oesophageal reflux and obstructive sleep apnoea? *Digestive and Liver Disease*. **2006**; 38(2):82-4.
103. **Adatia FA, Damji KF.** Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Canadian family physician*. **2005**; 51(9):1229-37.
104. **Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM.** Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. **2004**; 27(3):453-8.
105. **Choi JB, Loreda JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al.** Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep and Breathing*. **2006**; 10(3):155-60.
106. **Medicine AAoS.** International classification of sleep disorders. *Diagnostic and coding manual*. **2005**; 51-5.
107. **Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al.** Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respiratory Soc*, **2011**.
108. **Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al.** Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine*. **2009**; 5(03):263-76.
109. **Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh S, Watwe V, Grant BJ.** Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest*. **2005**; 128(4):2130-7.

110. **Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, rsquo GE, et al.** Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2010**; 6(03):238-43.
111. **Haba-Rubio J, Janssens J-P, Rochat T, Sforza E.** Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. **2005**; 128(5):3350-7.
112. **Oksenberg A, Arons E, Nasser K, Vander T, Radwan H.** REM-related obstructive sleep apnea: the effect of body position. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2010**; 6(04):343-8.
113. **Köktürk O GS.** Upper airway resistance syndrome. *Tuberk Toraks*. **2003**.
114. **Ogunrinde O, Yue HJ, Guilleminault C.** Upper airway resistance syndrome. *Chest PCCSU Article* (0701 11) www.chest.org. **2011**.
115. **Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA.** Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*. **2006**; 29(9):1203-9.
116. **Hutter DA, Holland BK, Ashtyani H.** Occult sleep apnea: the dilemma of negative polysomnography in symptomatic patients. *Sleep medicine*. **2004**; 5(5):501-6.
117. **Köktürk O, Çiftçi B.** Overlap sendromu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **2003**; 51(3):328-44.
118. **Owens RL, Malhotra A.** Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respiratory care*. **2010**; 55(10):1333-46.
119. **Köktürk O.** Uykuda Solunum Bozuklukları Sınıflaması, Tanımlar ve Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). *Türkiye Klinikleri Pulmonary Medicine-Special Topics*. **2008**; 1(1):40-5.
120. **Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Fitzpatrick M, Oliver TK, Morrison D, et al.** Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Canadian respiratory journal*. **2011**; 18(1):25-47.
121. **Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, et al.** Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. *Canadian respiratory journal*. **2006**; 13(7):387-92.

122. Hellenic Society of Sleep Disorders. Consensus statement on diagnosis and treatment of sleep-breathing disorders. *Pneumon*. **2009**.
123. Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep medicine reviews*. **2008**; 12(1):33-47.
124. Smith I, Lasserson TJ, Wright JJ. Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. **2001**; 4.
125. Qureshi A, Lee-Chiong TL. Medical treatment of obstructive sleep apnea. Seminars in respiratory and critical care medicine; Thieme Medical Publishers, **2005**.
126. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian Journal of Medical Research*. **2010**; 131(2):236.
127. Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-Positive Airway Pressure Modalities: Mandibular Advancement Devices/Positional Therapy. *Proceedings of the American Thoracic Society*. **2008**; 5(2):179-84.
128. Levy P, Pepin J, Tamisier R, Launois-Rollinat S. 14 Outcomes of OSA and indications for different therapies. *European Respiratory Monograph*. **2010**; 50:225.
129. Chang C, Marshall N, Yee B, Grunstein R. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. *Eur Respir Mon*. **2010**; 50:302-20.
130. Derneği TT. Obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşısı raporu. *Türk Toraks Dergisi*. **2012**; 13:59-63.
131. Strohl KP, Redline S. Nasal CPAP therapy, upper airway muscle activation, and obstructive sleep apnea. *American Review of Respiratory Disease*. **1986**; 134(3):555-8.
132. Kuna ST, Bedi DG, Ryckman C. Effect of Nasal Airway Positive Pressure on Upper Airway. *Am Rev Respir Dis*. **1988**; 138:969-75.
133. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep medicine reviews*. **2003**; 7(1):81-99.
134. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics in chest medicine*. **2010**; 31(2):187-201.

135. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet*. **1981**; 317(8225):862-5.
136. Force PAPTT, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2008**; 4(02):157-71.
137. Berry RB, Parish JM, Hartse KM. The use of auto-titrating continuous positive airway pressure for treatment of adult obstructive sleep apnea. *Sleep*. **2002**; 25(2):148-73.
138. Sanders MH, Montserrat JM, Farre R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proceedings of the American Thoracic Society*. **2008**; 5(2):161-72.
139. Littner M, Hirshkowitz M, Davila D, Anderson WM, Kushida CA, Woodson BT, et al. Practice parameters for the use of auto-titrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. **2002**; 25(2):143-7.
140. Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask: physiologic and clinical implications. *Chest*. **1990**; 98(2):317-24.
141. Resta O, Guido P, Picca V, Sabato R, Rizzi M, Scarpelli F, et al. Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respiratory medicine*. **1998**; 92(6):820-7.
142. Schäfer H, Ewig S, Hasper E, Lüderitz B. Failure of CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: predictive factors and treatment with bilevel-positive airway pressure. *Respiratory medicine*. **1998**; 92(2):208-15.
143. Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. **2007**; 132(3):1057-72.
144. Chediak A, Brown LK, Finder J, Gozal D, Iber C, Kushida CA, et al. Best clinical practices for the sleep center adjustment of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) in stable chronic alveolar hypoventilation syndromes. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2010**; 6(05):491-509.
145. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respiratory care*. **2010**; 55(9):1216-29.

146. **Storre JH, Seuthe B, Fiechter R, Milioglou S, Dreher M, Sorichter S, et al.** Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: a randomized crossover trial. *Chest*. **2006**; 130(3):815-21.
147. Invalid Citation
148. **Grisius RJ MD.** Miscellaneous prostheses. **1996**.
149. **Lazard DS, Blumen M, Lé P, Chauvin P, Buchet I.** The tongue-retaining device: efficacy and side effects in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. **2009**; 5(05):431-8.
150. **Nakamura S, Sato M, Mataka S, Kurosaki N, Hasegawa M.** Subjective and objective assessments of short-term adverse effects induced by oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: a preliminary study. *Journal of medical and dental sciences*. **2009**; 56(1):37-48.
151. **Fritsch KM, Iseli A, Russi EW, Bloch KE.** Side effects of mandibular advancement devices for sleep apnea treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2001**; 164(5):813-8.
152. **Clark GT, Sohn J-W, Hong CN.** Treating obstructive sleep apnea and snoring: assessment of: an anterior mandibular positioning device. *The Journal of the American Dental Association*. **2000**; 131(6):765-71.
153. **Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Rubin NK, Carroll ME, Pack AI, et al.** Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2003**; 167(1):65-70.
154. **Ballenger JJ, Snow JB.** Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmph-Usa, **2003**.
155. **A C.** Obstrüktif Uyku Apnesinde Bariatrik Cerrahi. Deomed Medical Yayıncılık **2010**:389-402.
156. **Domagała-Kulawik J, Osińska I, Piechuta A, Bielicki P, Skirecki TTB.** NKT cells in systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. *Mediators of inflammation*. **2015**; 2015.
157. **Arnaud C, Dematteis M, Pepin J-L, Baguet J-P, Lévy P.** Obstructive sleep apnea, immunoinflammation, and atherosclerosis. *Seminars in immunopathology*; Springer, **2009**.
158. **Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI.** Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep*. **2009**; 32(4):447-70.

159. Al Mutairi S, Mojiminiyi OA, Al Alawi A, Al Rammah T, Abdella N. Study of leptin and adiponectin as disease markers in subjects with obstructive sleep apnea. *Disease markers*. **2014**; 2014.
160. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *Journal of sleep research*. **2003**; 12(4):305-11.
161. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. **2003**; 107(8):1129-34.
162. Ünüvar Doğan F, Yosunkaya Ş, Kuzu Okur H, Can Ü. Relationships between obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure treatment, and inflammatory cytokines. *Sleep disorders*. **2014**; 2014.
163. Dyugovskaya L, Polyakov A, Cohen-Kaplan V, Lavie P, Lavie L. Bax/Mcl-1 balance affects neutrophil survival in intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: effects of p38MAPK and ERK1/2 signaling. *Journal of Translational Medicine*. **2012**; 10(1):211.
164. Uygur F, Tanriverdi H, Aktop Z, Erboy F, Altinsoy B, Damar M, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and its relationship with cardiovascular disease. *Heart & Lung*. **2016**; 45(2):121-5.
165. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçük F, Ayyıldız SN, Çankaya S. Evaluation of the association of sleep apnea-related systemic inflammation with CRP, ESR, and neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. **2015**; 21:477.
166. Bhushan B, Guleria R, Misra A, Luthra K, Vikram NK. TNF-alpha gene polymorphism and TNF-alpha levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respiratory medicine*. **2009**; 103(3):386-92.
167. Zhong A, Xiong X, Shi M, Xu H. Roles of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms, serum IL-6 levels, and treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep and Breathing*. **2016**; 20(2):719-31.
168. Ye L, Ma G-H, Chen L, Li M, Liu J-L, Yang K, et al. Quantification of Circulating Cell-Free DNA in the Serum of Patients with Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Lung*. **2010**; 188(6):469-74.

169. **Sozzi G, Conte D, Leon M, Cirincione R, Roz L, Ratcliffe C, et al.** Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *Journal of clinical oncology*. **2003**; 21(21):3902-8.
170. **Pathak AK, Bhutani M, Kumar S, Mohan A, Guleria R.** Circulating cell-free DNA in plasma/serum of lung cancer patients as a potential screening and prognostic tool. *Clinical chemistry*. **2006**; 52(10):1833-42.
171. **Saukkonen K, Lakkisto P, Pettila V, Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, et al.** Cell-free plasma DNA as a predictor of outcome in severe sepsis and septic shock. *Clinical chemistry*. **2008**; 54(6):1000-7.
172. **Antonatos D, Patsilnakos S, Spanodimos S, Korkonikitas P, Tsigas D.** Cell-free DNA levels as a prognostic marker in acute myocardial infarction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **2006**; 1075(1):278-81.
173. **Shin C, Kim JK, Kim JH, Jung KH, Cho KJ, Lee CK, et al.** Increased cell-free DNA concentrations in patients with obstructive sleep apnea. *Psychiatry and clinical neurosciences*. **2008**; 62(6):721-7.
174. **Droge W.** Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological reviews*. **2002**; 82(1):47-95.
175. **Cofta S, Wysocka E, Piorunek T, Rzymkowska M, Batura-Gabryel H, Torlinski L.** Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol*. **2008**; 59(6):183-90.
176. **Teramoto S, Yamamoto H, Ouchi Y.** Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. **2003**; 107(5):40-.
177. **Goodman E, Daniels SR, Morrison JA, Huang B, Dolan LM.** Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *The Journal of pediatrics*. **2004**; 145(4):445-51.
178. **Samsoon G, Young J.** Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia*. **1987**; 42(5):487-90.
179. **Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V.** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *New England Journal of Medicine*. **2005**; 353(19):2034-41.

180. **Richard W, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N.** The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck.* **2006**; 263(10):946-50.
181. **Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G.** Effects of Oropharyngeal Exercises on Patients with Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2009**; 179(10):962-6.
182. **Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.** Predictors of Elevated Nuclear Factor- κ B-dependent Genes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2006**; 174(7):824-30.
183. **Kono M, Tatsumi K, Saibara T, Nakamura A, Tanabe N, Takiguchi Y, et al.** Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Associated With Some Components of Metabolic Syndrome. *Chest.* **2007**; 131(5):1387-92.
184. **Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT.** Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* **2005**; 112(17):2660-7.
185. **Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA.** Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep medicine.* **2010**; 11(5):441-6.
186. **Yucel A, Unlu M, Haktanir A, Acar M, Fidan F.** Evaluation of the upper airway cross-sectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *American journal of neuroradiology.* **2005**; 26(10):2624-9.
187. **Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LRA, Tufik S, Mello MT.** Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* **2008**; 41(10):908-13.
188. **Hein M, Lanquart J-P, Loas G, Hubain P, Linkowski P.** Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in major depression: a observational and retrospective study on 703 subjects. *BMC Pulm Med.* **2017**; 17(1):165-.
189. **Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology.* **2013**; 177(9):1006-14.
190. **Punjabi NM.** The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society.* **2008**; 5(2):136-43.

- 191. Sarkar P, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD.** The epidemiology of obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Journal of thoracic disease*. **2018**; 10(34):41-89.
- 192. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al.** Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. **2015**; 3(4):310-8.
- 193. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD.** Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. **2015**; 7(5):920.
- 194. Ahbab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Çetin F, Temiz LÜ, et al.** Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome; Evaluation of possible linkage. *Medical Science Monitor*. **2013**; 19:111-7.
- 195. Ardelean C, Dimitriu D, Frent S, Marincu I, Lighezan D, Mihaicuta S.** Sensitivity and spesifity of neck circumference in obstructive sleep apnea syndrome. *European Respiratory Journal*. **2014**; 44:22-93.
- 196. Kim SE, Park BS, Park SH, Shin KJ, Ha SY, Park J, et al.** Predictors for presence and severity of obstructive sleep apnea in snoring patients: Significance of neck circumference. *Journal of Sleep Medicine*. **2015**; 12(2):34-8.
- 197. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol Á, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al.** Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respiratory medicine*. **2004**; 98(10):984-9.
- 198. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al.** Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine*. **2002**; 162(8):893-900.
- 199. Zancanella E, Haddad F, Oliveira L, Nakasato A, Duarte B, Soares C, et al.** Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. **2014**; 80(1):1-16.
- 200. Hein M, Lanquart J-P, Loas G, Hubain P, Linkowski P.** Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in insomnia sufferers: a study on 1311 subjects. *Respiratory research*. **2017**; 18(1):135.
- 201. Berger G, Berger R, Oksenberg A.** Progression of snoring and obstructive sleep apnoea: the role of increasing weight and time. *European Respiratory Journal*. **2009**; 33(2):338-45.

202. **Poza J, Martinez A, Emparanza J, Lopez de Munain A, JF MM.** Sleep apnea syndrome and cerebral infarction. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. **2000**; 15(1):3-7.
203. **Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing Y-K, et al.** Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. **2019**; 45:1-17.
204. **Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al.** The Effect of Exercise Training on Obstructive Sleep Apnea and Sleep Quality: A Randomized Controlled Trial. *Sleep*. **2011**; 34(12):1631-40.
205. **Preter M, Klein DF.** Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. **2008**; 32(3):603-12.
206. **Mannarino MR, Di Filippo F, Pirro M.** Obstructive sleep apnea syndrome. *European journal of internal medicine*. **2012**; 23(7):586-93.
207. **Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G.** Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis*. **2015**; 6(5):273-85.
208. **Stansbury RC, Strollo PJ.** Clinical manifestations of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. **2015**; 7(9):298-310.
209. **Zhu H, Xu H, Chen R, Liu S, Xia Y, Fu Y, et al.** Smoking, obstructive sleep apnea syndrome and their combined effects on metabolic parameters: Evidence from a large cross-sectional study. *Scientific reports*. **2017**; 7(1):1-8.
210. **Boussoffara L, Boudawara N, Sakka M, Knani J.** Tabagisme et sévérité du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil. *Revue des Maladies Respiratoires*. **2013**; 30(1):38-43.
211. **Kim KS, Kim JH, Park SY, Won H-R, Lee H-J, Yang HS, et al.** Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of clinical sleep medicine*. **2012**; 8(4):367-74.
212. **Lui MMS, Mak JCW, Lai AYK, Hui CKM, Lam JCM, Lam DCL, et al.** The impact of obstructive sleep apnea and tobacco smoking on endothelial function. *Respiration*. **2016**; 91(2):124-31.

213. Lacedonia D, Carpagnano GE, Patricelli G, Carone M, Gallo C, Caccavo I, et al. Prevalence of comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome, overlap syndrome and obesity hypoventilation syndrome. *The Clinical Respiratory Journal*. **2018**; 12(5):1905-11.
214. Incalzi RA, Pennazza G, Scarlata S, Santonico M, Vernile C, Cortese L, et al. Comorbidity modulates non invasive ventilation-induced changes in breath print of obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep and Breathing*. **2015**; 19(2):623-30.
215. Uyar M, Vrt O, Bayram N, Elbek O, Savaş E, Altındağ A, et al. Gender differences with respect to psychiatric comorbidity in obstructive sleep apnea syndrome. *Southern medical journal*. **2011**; 104(7):495-8.
216. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary respiratory medicine*. **2019**; 14(1):1-12.
217. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2001**; 164(4):698-703.
218. Ogura M, Higano S, Hida W, Ikeda K, Oshima T, Takahashi S, et al. Quantitative assessment of the pharyngeal airway by dynamic magnetic resonance imaging in obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **2001**; 110(2):183-9.
219. Mello Junior CFd, Guimarães Filho HA, Gomes CAdB, Paiva CCdA. Radiological findings in patients with obstructive sleep apnea. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. **2013**; 39(1):98-101.
220. Pihtili A, Bingol Z, Kiyan E, Cuhadaroglu C, Issever H, Gulbaran Z. Obstructive sleep apnea is common in patients with interstitial lung disease. *Sleep and Breathing*. **2013**; 17(4):1281-8.
221. Stadler DL, McEvoy RD, Bradley J, Paul D, Catcheside PG. Changes in lung volume and diaphragm muscle activity at sleep onset in obese obstructive sleep apnea patients vs. healthy-weight controls. *Journal of Applied Physiology*. **2010**; 109(4):1027-36.
222. Katsoulis K, Kontakiotis T, Spanogiannis D, Vlachogiannis E, Kougioulis M, Gerou S, et al. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. *Sleep and Breathing*. **2011**; 15(4):861-6.
223. Richard W, Kox D, den Herder C, van Tinteren H, de Vries N. One stage multilevel surgery (uvulopalatopharyngoplasty, hyoid suspension, radiofrequency ablation of the tongue base with/without genioglossus advancement), in obstructive sleep apnea syndrome. *European archives of oto-rhino-laryngology*. **2007**; 264(4):439-44.

224. Barthlen GM, Brown LK, Wiland MR, Sadeh JS, Patwari J, Zimmerman M. Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. **2000**; 1(4):299-305.
225. Karaca S, Fidan F, Erkan F, Nural S, Pinarci T, Gunay E, et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep and Breathing*. **2013**; 17(1):275-80.
226. Borges JG, Ginani GE, Hachul H, Cintra FD, Tufik S, Pompeia S. Executive functioning in obstructive sleep apnea syndrome patients without comorbidities: focus on the fractionation of executive functions. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. **2013**; 35(10):1094-107.
227. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. **2009**; 32(6):1017-9.
228. Guimarães C, Martins M, Rodrigues LV, Teixeira F, Dos Santos JM. Epworth Sleepiness Scale in obstructive sleep apnea syndrome-an underestimated subjective scale. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. **2012**; 18(6):267-71.
229. Jinmei L, Rong H, Xu Z, Yi X, Jiong Z. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chinese Medical Journal*. **2014**; 127(17):3065-70.
230. Vignatelli L, Plazzi G, Barbato A, Ferini-Strambi L, Manni R, Pompei F, et al. Italian version of the Epworth sleepiness scale: external validity. *Neurological Sciences*. **2003**; 23(6):295-300.
231. Pecotic R, Dodig IP, Valic M, Ivkovic N, Dogas Z. The evaluation of the Croatian version of the Epworth sleepiness scale and STOP questionnaire as screening tools for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*. **2012**; 16(3):793-802.
232. Rosenthal LD, Dolan DC. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *The Journal of nervous and mental disease*. **2008**; 196(5):429-31.
233. Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore M, Insalaco G, Bonsignore G. Blood pressure responsiveness to obstructive events during sleep after chronic CPAP. *European Respiratory Journal*. **2003**; 21(3):509-14.
234. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. **2011**; 365(24):2277-86.

235. Shivalkar B, Van De Heyning C, Kerremans M, Rinkevich D, Verbraecken J, De Backer W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. **2006**; 47(7):1433-9.
236. Phillips CL, O'Driscoll DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep*. **2013**; 5:43.
237. Jelic S, Bartels MN, Mateika JH, Ngai P, DeMeersman RE, Basner RC. Arterial stiffness increases during obstructive sleep apneas. *Sleep*. **2002**; 25(8):850-5.
238. Yu S, Park S, Park C-S, Kim S. Association between the Ratio of FEV1 to FVC and the exposure level to air pollution in neversmoking adult refractory asthmatics using data clustered by patient in the Soonchunhyang asthma cohort database. *International journal of environmental research and public health*. **2018**; 15(11):2349.
239. Klinnert W, Orth M, Rasche K, Bauer T, Schultze-Werninghaus G, Duchna H-W. Verändert die nCPAP-Therapie die Lungenfunktion bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom? *Pneumologie*. **2004**; 58(10):712-7.
240. Zhao YY, Blackwell T, Ensrud KE, Stone KL, Omachi TA, Redline S, et al. Sleep apnea and obstructive airway disease in older men: outcomes of sleep disorders in older men study. *Sleep*. **2016**; 39(7):1343-51.
241. Wang T-Y, Lo Y-L, Lin S-M, Huang C-D, Chung F-T, Lin H-C, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV 1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. **2017**; 17(1):55.
242. Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*. **2008**; 12(4):365-7.
243. Nakata S, Noda A, Yagi H, Yanagi E, Mimura T, Okada T, et al. Nasal resistance for determinant factor of nasal surgery in CPAP failure patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Rhinology*. **2005**; 43(4):296.
244. Surynarayana HV, Chandrashekhar HB. Correlation between associating factors of obstructive airway disease with obstructive sleep apnoea. **2017**; 4(8):6.
245. Fan Z, Lu X, Long H, Li T, Zhang Y. The association of hemocyte profile and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical laboratory analysis*. **2019**; 33(2):226-80.

246. **Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H.** Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. *Journal of thoracic disease*. **2018**; 10(12):650-9.
247. **Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S.** Effects of Intermittent Hypoxia on Pulmonary Vascular and Systemic Diseases. *International journal of environmental research and public health*. **2019**; 16(17):3101.
248. **Tada T, Kusano KF, Ogawa A, Iwasaki J, Sakuragi S, Kusano I, et al.** The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **2007**; 22(4):1190-7.
249. **Leyva F, Lankapalli R.** Association among obstructive sleep apnea risk and blood chemistry changes in the US population: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2008. *Int J Epidemiol*. **2013**; 11:1-9.
250. **Jain SK, Kahlon G, Morehead L, Lieblong B, Stapleton T, Hoeldtke R, et al.** The effect of sleep apnea and insomnia on blood levels of leptin, insulin resistance, IP-10, and hydrogen sulfide in type 2 diabetic patients. *Metabolic syndrome and related disorders*. **2012**; 10(5):331-6.
251. **Sağmen SB, Parmaksız ET, Çömert SŞ, Fidan A, Salepci B.** Liver functions in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The European Research Journal*. **2018**; 4(4):349-55.
252. **Li J, Zhang Y-L, Chen R, Wang Y, Xiong K-P, Huang J-Y, et al.** Elevated serum liver enzymes in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chinese medical journal*. **2015**; 128(22):2983.
253. **Sookoian S, Pirola CJ.** Obstructive sleep apnea is associated with fatty liver and abnormal liver enzymes: a meta-analysis. *Obesity surgery*. **2013**; 23(11):1815-25.
254. **Resta O, Carratù P, Carpagnano GE, Maniscalco M, Di Gioia G, Lacedonia D, et al.** Influence of subclinical hypothyroidism and T4 treatment on the prevalence and severity of obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Journal of Endocrinological Investigation*. **2005**; 28(1):893-9.
255. **Li N, Heizhati M, Sun C, Abulikemu S, Shao L, Yao X, et al.** Thyroid stimulating hormone is increased in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *International Journal of Endocrinology*. **2016**; 2016.
256. **Bhushan B, Guleria R, Misra A, Luthra K, Vikram N.** TNF-alpha gene polymorphism and TNF-alpha levels in obese Asian Indians with obstructive sleep apnea. *Respiratory medicine*. **2008**; 103:386-92.

257. He Q, Yang Q-c, Zhou Q, Zhu H, Niu W-y, Feng J, et al. Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes. *PLoS One*. **2014**; 9(1):863-26.
258. Schaefer E, Wu W, Mark C, Yang A, DiGiacomo E, Carlton-Smith C, et al. Intermittent hypoxia is a proinflammatory stimulus resulting in IL-6 expression and M1 macrophage polarization. *Hepatology communications*. **2017**; 1(4):326-37.
259. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2009**; 179(3):235-40.
260. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. **2004**; 28(2):87-91.
261. Scorza FA, Cavaleiro EA, Scorza CA, Galduróz JC, Tufik S, Andersen ML. Sleep apnea and inflammation-getting a good night's sleep with omega-3 supplementation. *Frontiers in neurology*. **2013**; 4:193.
262. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Obstructive sleep apnea and inflammation: proof of concept based on two illustrative cytokines. *International Journal of Molecular Sciences*. **2019**; 20(3):459.
263. Shin C, Kim J, Kim J, Jung K, Cho K, Lee C, et al. Increased cell-free DNA concentrations in patients with obstructive sleep apnea. *Psychiatry and clinical neurosciences*. **2009**; 62:721-7.
264. Medrano P, Muñoz-Hernández R, Vallejo-Vaz AJ, Domínguez MJ, Moreno-Luna R, Caballero C, et al. Levels of circulating cell-free dna in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome with or without hypertension and treatment with continuous positive airway pressure. *Journal of Hypertension*. **2015**; 33-37.

8. EKLER

8.1. Ek 1. Hasta Anket Formu

KİMLİK BİLGİLERİ	PROT. NO:	TARİH:
ADI, SOYADI:	YAŞ:	CİNS
DOĞUM YERİ:	BOY:	KİLO:
MESLEĞİ:	S. Güvence:	VKİ:

Yakınma	X	Haftalık Sıklık	Kaç yıldır?	Yakınma	X	Haftalık Sıklık	Kaç yıldır?
Apne:				Hareketli uyuma:			
Horlama:				Gece idrara çıkma:			
Tatminsiz uyku:				Korkulu düş görmek:			
Boğulma hissi:				Cinsel istekte azalma:			
Gündüz uyuklama:				Uykusuzluk:			
Dikkat azlığı:				Uyurgezerlik:			
Sabah baş ağrısı:				Uykuda ayakta kramp:			
				Diş gıcırdatma:			
				Aniden bayılma:			
Aile öyküsü:							

Epworth Uyku Testi: (0: hiç, 1: seyrek, 2: ara sıra, 3: sık sık)	
DURUM	PUAN
Otururken, okurken uyuklama	
TV seyredirken uyuklama	
Toplantı ya da sinemada uyuklama	
Otobüs ya da dolmuşta giderken uyuklama	
Ortam uygunsa öğlenden sonra uyuklama	
Biriyle otururken ya da konuşurken uyuklama	
Öğle yemeğinden sonra otururken uyuklama	
Arabayı kullanırken trafik ışıklarında uyuklama	
TOPLAM	

ÖZ GEÇMİŞ (Doktor tanımlı hastalıklar)			
HASTALIK	SÜRE (yıl)	HASTALIK	SÜRE (yıl)
HİPERTANSİYON:		KOAH:	
KALP YETMEZLİĞİ:		ASTIM:	
İSKEMİK KALP HASTALIĞI:		SİNÜZİT:	
MİGREN:		ALLERJİK RİNİT:	
DEPRESYON:		TONSİLLİT:	
GUATR:		GENİZ ETİ:	
DİABET:		DİĞER:	

GEÇİRDİĞİ AMELİYATLAR

FİZİK MUAYENE	
Tansiyon:	Nabız:
SpO2:	Mallampati:
Boyun çevresi:	Diğer:

KONSÜLTASYONLAR:

KBB:		Kardiyoloji:	
Endokrinoloji:		Nöroloji:	
Psikiyatri:		Diş Hekimliği:	
Plastik Cerrahi:		Diğer:	

RADYOLOJİ (raporu varsa, forma ekleyiniz!)

PA Akciğer Grafi
Bilgisayarlı Tomografi
Diğer Radyolojik İncelemeler:

SOLUNUM FONKSİYON TESTİ

<u>FEV₁/FVC</u> :	ÖLÇ:	Beklenen:	%,beklenen:
<u>FEV₁</u> :	ÖLÇ:	Beklenen:	%,beklenen:
<u>FVC</u> :	ÖLÇ:	Beklenen:	%,beklenen:

LABORATUAR:

Parametre	Sonuç	Parametre	Sonuç
Hb:		sT3:	
Htc:		sT4:	
Plt:		TSH:	
BK:		AST:	
Lenfosit sayı:		ALT:	
Lenfosit yüzde:		Kreatinin:	
Nötrofil sayı:		BUN:	
Nötrofil yüzde:		Monosit sayı:	
Monosit sayı:		Monosit yüzde:	
Monosit yüzde:		Eozinofil sayı:	
Eozinofil sayı:		Eozinofil yüzde:	

8.2. Ek 2. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL ÖLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
92	4 Ekim 2019

KARAR NO 44- Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Sedat Kuleci yönetiminde, Doktor Öğretim Üyesi Yasemin Saygıdeğer'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Ayşe Çınar tarafından yürütülmesi öngörülen, "Obstrüktif Uyku Apnesinde İnvaziv Olmayan Mekanik Ventilasyon Tedavi Öncesi ve Sonrası İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	

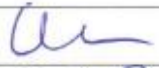
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.3. Ek 3. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
102	7 Ağustos 2020

KARAR NO 5- Kurulumuzun 4 Ekim 2019 tarihli ve 92 sayılı toplantısında alınan 44 numaralı kararı ile onaylanan, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Doç. Dr. Sedat Kuleci yönetiminde, Doktor Öğretim Üyesi Yasemin Saygıdeğer'in katkılarıyla, Araş. Gör. Dr. Ayşe Çınar tarafından yürütülen, "Obstrüktif Uyku Apnesinde İnvaziv Olmayan Mekanik Ventilasyon Tedavi Öncesi ve Sonrası İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi" başlıklı tıpta uzmanlık tez çalışmasında protokol değişikliği yapılması ve başlığının "Obstrüktif Uyku Apnesi Olan Hastalarda İnflamatuvar Belirteçlerin Değerlendirilmesi" olarak değiştirilmesi hakkındaki başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Ayşe ÇINAR
Doğum Tarihi ve Yeri : 10.06.1990
Medeni Durumu : Evli
Adres : Osmangazi Mah. 2037 Sok. Hilal Park Evleri
Kat: 7 Daire: 15 Sarıçam/ADANA
Telefon : 0554 605 53 57
E posta : ayscnr90@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi - 2014
Dernek Üyelikleri : Türk Toraks Derneği
Yabancı Dil : İngilizce