



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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİNDE POZİTİF HAVA
YOLU BASINÇ TEDAVİSİNİN ASİMETRİK DİMETİL
ARGİNİN (ADMA) DÜZEYİNE ETKİSİ**

HATİCE SEDA ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Muhammet Fevzi POLAT

OCAK - 2024

YOZGAT

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

**OBSTRÜKTİF UYKU APNESİNDE POZİTİF HAVA
YOLU BASINÇ TEDAVİSİNİN ASİMETRİK DİMETİL
ARGİNİN (ADMA) DÜZEYİNE ETKİSİ**

HATİCE SEDA ÖZTÜRK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman: Prof.Dr. Muhammet Fevzi POLAT

OCAK 2024

YOZGAT



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY FORMU

T.C.

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans Programı 90110320011 numaralı öğrencisi Hatice Seda Öztürk'ün hazırladığı “**Obstüriktif uyku apnesinde pozitif hava yolu basınç tedavisinin asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeyine etkisi**” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 25/01/2024 Perşembe günü saat 10.30 'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Muhammet Fevzi POLAT

(Danışman)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Ayşen CANIKLI

Jüri Üyesi : Doç. Dr.Taner DAŞTAN

ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2024 tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../2024

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Hasan Güner BERKANT

TEZ BEYANI

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

25/01/2024

Hatice Seda ÖZTÜRK

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenciliğim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım danışman hocam Prof. Dr. Muhammed Fevzi Polat'a

İhtisasım boyunca desteğini, fedakârlığını esirgemeyen biricik sevgili eşim ve canım evlatlarıma, en içten duygularıyla teşekkür ederim.



ÖZET

YÜKSEK LİSANS

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİNDE POZİTİF HAVA YOLU BASINÇ TEDAVİSİNİN ASİMETRİK DİMETİL ARGİNİN (ADMA) DÜZEYİNE ETKİSİ

HATİCE SEDA ÖZTÜRK

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MUHAMMET FEVZİ POLAT

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSA) teşhisi olan hastalarda ortaya çıkan tekrarlayan hipoksi/hipoksemi ve reoksijenasyon oksidatif stres sistemlerini harekete geçirebilmektedir. Oksidatif stres asimetrik dimetil arginin (ADMA) yapımında rol alan katalizörlerin aktivitelerinde değişiklikler yaparak serum ADMA düzeyini etkilemektedir. Asimetrik dimetil arginin (ADMA), nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası eklenmesi ve proteinlerin yıkılması sonucunda oluşan metillenmiş arjinin türevidir.

Serum ADMA düzeyi hastalığın derecesini öngörmeye bir belirteç olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızın amacı serum ADMA düzeyi ile OSA arasındaki ilişkiyi saptayıp pozitif hava yolu basınç tedavisinin etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları Merkezinde PSG kaydı yapılan hastalar alındı. Çalışma protokolü için Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulundan izin alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, alışkanlıklar, komorbid hastalıklar, boy, kilo, vücut kütle indeksi (VKİ), boyun çevresi, bel çevresi, PSG parametreleri oluşturulan çalışma formuna kaydedildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut kütle indeksi ve semptom sıklığı açısından anlamlı fark saptanmayacak ($p>0,05$) şekilde rastgele yöntemle seçildi.

Çalışmaya AHİ değeri 5'in üzerinde saptanan OSA olguları alındı. Kontrol grubu ise AHİ <5 bulunan basit horlama olgularından seçildi. Kan örnekleri PSG çekimini takiben sabah aç karnına alındı. Hasta ve kontrol grubunda periferik venden alınan kan örnekleri 10 dakika süreyle 3000 devir/dakika hızda santrifüj edildikten sonra ayrılan serumlar çalışılacağı zamana kadar -20°C 'de muhafaza edildi. OSA saptanan ve PAP tedavisi kullanması planlanan hastalar tedavi grubu olarak adlandırıldı ve 1 aylık yeterli düzeyde PAP tedavisi kullanan hastalardan da 1 gecelik açlığı takiben sabah kan alındı, santrifüj yapılmasını takiben -20 derece dondurucuya alındı. Hastaların test sabahı alınan kanlarından, ADMA direkt ELISA kiti (immunodiagnostik AG) enzim bağlı yarışmalı immün ölçüm yöntemi kullanılarak ADMA düzeyleri ölçüldü.

OSA tanısı alan hastalarda serum asimetrik dimetil arginin düzeyi yüksek tespit edildi. PAP tedavisi OSA tanısı alan hastalarda serum asimetrik dimetil arginin düzeyini azalttı. Böylece PAP tedavisi serumda sistemik oksidatif stresin azaltılmasına yardımcı oldu.

2024, ix, 35 page

Anahtar Kelimeler: Uyku apnesi, Oksidatif stres, ADMA, PAP Tedavisi

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

EFFECT OF POSITIVE AIRWAY PRESSURE THERAPY ON ASYMMETRIC DIMETHYL ARGININE (ADMA) LEVEL IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

HATİCE SEDA ÖZTÜRK

**YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATE STUDIES
DEPARTMENT OF MEDICAL BIOCHEMISTRY**

SUPERVISOR: PROF. DR. MUHAMMET FEVZİ POLAT

Recurrent hypoxia/hypoxemia and reoxygenation occurring in patients diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) can activate oxidative stress systems. Oxidative stress affects serum ADMA levels by making changes in the activities of catalysts involved in the production of asymmetric dimethyl arginine (ADMA). Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) is a methylated arginine derivative formed as a result of the post-synthesis addition of methyl groups to arginine residues in nucleoproteins by the protein arginine methyl transferase enzyme and the degradation of proteins.

The aim of our study is to determine the relationship between serum ADMA level and OSA and to investigate the effect of positive airway pressure therapy.

Patients who were recorded for polysomnography at Bozok University Faculty of Medicine Sleep Disorders Center were included in the study. Permission was received for the study protocol from Yozgat Bozok University Ethics Committee. The patients' age, gender, habits, comorbid diseases, height, weight, body mass index (BMI), neck circumference, waist circumference, and PSG parameters were recorded in the created study form. They were randomly selected so that no significant difference ($p>0.05$) was detected between the patient and control groups in terms of age, gender, body mass index and symptom frequency.

OSA cases with an AHI value above 5 were included in the study. The control group was selected from simple snoring cases with $AHI<5$. Blood samples were taken on an empty stomach in the morning following PSG. Blood samples taken from peripheral veins in the patient and control groups were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes, and then the separated sera were stored at -20°C until they were to be studied. Patients who were diagnosed with OSA and planned to use PAP therapy were called the treatment group, and blood was taken in the morning from patients who used adequate PAP therapy for 1 month, following a 1-night fast, and after centrifugation, they were placed in a -20 degree freezer. ADMA levels were measured from the patients' blood taken on the morning of the test using the ADMA direct ELISA kit (immunodiagnostic AG) enzyme-linked competitive immune measurement method.

PAP treatment reduced serum asymmetric dimethyl arginine levels in patients diagnosed with OSA. Thus, PAP treatment helped reduce systemic oxidative stress in serum.

2024, ix, 35 sayfa

Keywords: Sleep apnea, Oxidative Stress, ADMA, PAP Treatment

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	ii
TEZ BEYANI.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	1
TABLolar LİSTESİ	2
GRAFİK LİSTESİ.....	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Normal Uyku	2
2.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması	2
2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSA)	3
2.3.1. Tanımlar	4
2.3.2. Tanı Kriterleri:	4
2.3.3. OSA'nın Klinik Özellikleri.....	5
2.3.4. OSA'ya eğilimi Artıran Faktörler	5
2.3.5. Fiziopatoloji	7
2.3.6. OSA Sonuçları	7
2.3.6.1. Artmış Toraks İçi Negatif Basınç.....	7
2.3.6.2 Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)	7
2.3.6.2.1. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Metabolizması.....	7
2.3.6.2.2. OSA, ADMA ve Oksidatif Stres İlişkisi	10
2.3.6.2.3. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Seviyesinin Arttığı Durumlar....	11
2.3.7. OSA tanısında polisomnografi (PSG).....	11
2.3.8. OSA Tedavisi	12
2.3-8.a. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi.....	12
2.3.8.c .Farmakolojik Tedavi.....	12
2.3.8.d. Ağız İçi Araçlar	13
2.3-8.e. Cerrahi Tedavi.....	13
II.3-8.f. Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi (PAP).....	13

3. MATERYAL VE METOD	14
3.1. Hastalar	14
3.2. Gereçler.....	15
3.3. Polisomnografi (PSG) :.....	15
3.4. Biyokimyasal analizler	15
3.5. İstatistiksel yöntemler	16
4. SONUÇLAR.....	17
4.1. Hastaların karakteristik özellikleri.....	17
4.2. Kontrol Grubu ve Tedavi Öncesi Hastaların Karşılaştırılması.....	17
4.3. Kontrol Grubu ve PAP Tedavisi Sonrası Hastaların Karşılaştırılması	19
4.4. Tedavi Öncesi ve PAP Tedavisi Sonrası Hastaların Karşılaştırılması.....	20
4.5.Tedavi Öncesi Çapraz Korelasyon.....	20
5. TARTIŞMA.....	22
5.1. OSA ve PAP Tedavisi.....	24
KAYNAKLAR.....	26
EKLER	31
Ek 1. Etik Kurul Karar Formu	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHI	: Apne Hipopne indeks
AI	: Arousal indeksi
BKI	: Beden kütle indeksi
PAP	: Pozitif havayolu basınç
IH	: İntermitant hipoksi
MIN O ₂ SAT	: Gece en düşük oksijen saturasyonu
ODI	: Oksijen Desatürasyon İndeksi
OSA	: Obstrüktif uyku apne sendromu
OSATO ₂	:Ortalama Oksijen saturasyonları
PSG	: Polisomnografi
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
TST-SaO ₂ ≤%90	:Gece boyu desatüre halde geçirilen toplam uyku zamanı
ÜSY	: Üst solunum yolu
ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
PAP	: Pozitif havayolu basıncı tedavisi
DDAH	: Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz
EPO	: Eritropoetin
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
EDRF	: Endothel-derived relaksing faktör
HIF-1	: Hypoxia-inducible factor 1
NOS	: Nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. L-arjinin ve ADMA'nın açık formülleri.....	8
Şekil 2.2. ADMA oluşumu ve metabolizmasının şematik gösterimi. (SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, KAT: katyonik aminoasit taşıyıcıları)9	
Şekil 2.3. Oksijen radikalleri-ADMA-NO ilişkisi (Endeshaw Y. 2006).....	10
Şekil 2.4. Çalışma protokolü akış şeması.....	14



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo

Sayfa

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları.....	17
Tablo 4.2. Kontrol grubu ve Tedavi öncesi hasta grubunun karşılaştırılması	18
Tablo 4.3. Kontrol grubu ve PAP tedavisi sonrası hasta grubunun karşılaştırılması	19
Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası hasta gruplarında elde edilen değişkenler yönünden farklılığın incelenmesi	20
Tablo 4.5. Tedavi öncesi hasta grubunda elde edilen değişkenler arası çapraz korelasyon tablosu.....	21

GRAFİK LİSTESİ

Grafik

Sayfa

Grafik 4.1. Kontrol grubu ve tedavi öncesi hasta gruplarında tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	18
Grafik 4.2. Kontrol grubu ve tedavi sonrası hasta gruplarında tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	19
Grafik 4.3. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi	20



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), uyku sırasında desaturasyon ve arousallar ile sonuçlanan kısmi veya tam olarak üst solunum yolu obstrüksiyonları ile karakterize tekrarlayan bir sendromdur. Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının güncellenmiş son sürümünde (ICSD-3) uykuda solunum bozukluklarını ana gruplardan biri olarak yer almaktadır. Uyku apnesi uyku bozuklukları içerisinde en sık görülen sendromdur. OSA teşhisinin konulması ve tedavi aşamasında pozitif hava yolu basınç tedavisi (PAP) yönteminin seçilebilmesi için polisomnografi (PSG) yapılması zaruridir. Reaktif oksijen türevlerinin üretilmesi ve yıkılması arasında oluşan dengezsizlik oksidatif stres ile karakterizedir. Hücre hasarı; serbest oksijen radikalleri hücrenin DNA, lipid ve proteinlerine saldırması ve elektron koparması ile meydana gelir. Endojen ve eksojen antioksidanlar ise reaktif oksijen türevleri ile etkileşime girerek hücre hasarını tamamen ortadan kaldırabilir veya azaltırlar. Üst solunum yollarında tekrarlayan tıkalıcı epizodlar önemli derecede hipoksemiye neden olur. Bazı yazarlar OSA'lı hastalarda oksidatif stresin sistemik belirteçlerinde yükseliş olduğunu rapor etmişlerdir (Chritou, K. vd. 2003; Erel, O. 2004).

Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda hipoksi durumunda DDAH aktivitesinin baskılandığını göstermişlerdir. DDAH aktivitesi ve ekspresyonu yeni doğanların primer pulmoner hipertansiyonunda azalmıştır. Bu da bu hastalarda NOS aktivitesinin azalmasını ve ADMA seviyelerinin yükselmesini açıklamaktadır (Arrigoni, F.I. vd. 2003).

Çalışmamızın amacı oksidatif stress belirteçlerinden olan serum asimetrik dimetil arginin (ADMA) seviyesi ile hastalığın şiddetini belirten uyku parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemek, bu parametreler arasında anlamlı farklılık bulunacağını öngörerek, OSA hastalarının 1 aylık PAP tedavisi sonrası serum ADMA düzeyinin tedavi ile nasıl değişeceğini tespit etmektir. Çalışmamızda; OSAS tanısı almış hastalarımızda uygulanan pozitif havayolu basınç (Positive Airway pressure - PAP) tedavisinin hem havayollarında, hem de oksidatif stres üzerine etkisini tespit etmeyi amaçladık. Bunun için hastalarımızın tedavi öncesi ve 1 aylık tedavi sonrası hasta serumlarında asimetrik dimetil arginin seviyeleri ölçüldü.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Uyku

Çeşitli uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde kısmi olarak çevreyle iletişimin kopması ve metabolizmanın dinlenmesi durumuna uyku denir. EEG çalışmaları ile ilk uyku fizyolojisinin incelenmesine başlanmıştır. 1965 yılında ilk olarak Gastaut solunumsal olayların uyku üzerine etkilerini araştırmış ve ilk polisomnografi (PSG) uygulamaları kullanılmaya başlamıştır (Roehrs, T. 2000).

Uyku nonREM ve REM olmak üzere iki evreden oluşmaktadır.

NREM Uykusu: Yavaş dalga uykusu olarak bilinip hızlı göz hareketlerinin eşlik etmediği uyku evrelerini içermektedir. Uykunun büyük kısmını oluşturan NREM uykusu (%75-80'ini) 3 evreden oluşmaktadır. Bunlar toplam uyku süresinin;

-**NREM Evre 1:** Toplam uyku süresinin %2-5'ini,

-**NREM Evre 2:** Toplam uyku süresinin %45-55'ini,

-**NREM Evre 3:** Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur.

REM Uykusu: Hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği “paradoksal uyku” (rapid eye movement) REM uykusu olarak tanımlanır. Toplam uyku süresinin %20-25'ini oluşturur. (Westchester, 2005).

2.2. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması

1. İnsomniler

2. Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları

A. Santral uyku apne sendromu

a. Primer santral uyku apne sendromu

b. Tıbbi sorunlara bağlı diğer santral uyku apneler

c. İlaç ve madde bağımlılığına bağlı santral uyku apne sendromu

d. İnfant primer uyku apnesi

B. Obstrüktif uyku apne sendromu

- a. Erişkin obstrüktif uyku apne sendromu
- b. Çocukluk obstrüktif uyku apne sendromu

C. Uykuyla ilişkili hipoventilasyon ve hipoksemi sendromları

- a. Uykuya bağlı idyopatik non-obstrüktif hipoventilasyon
- b. Konjenital santral alveoler hipoventilasyon
- c. Tıbbi durumların neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi
- d. Akciğer parankim ve vasküler patolojilerin neden olduğu uykuya bağlı hipoventilasyon/hipoksemi
- e. Alt solunum yolları obstrüksiyonunun neden olduğu hipoventilasyon/hipoksemi
- f. Nöromusküler ve göğüs duvarı rahatsızlığının neden olduğu hipoventilasyon/hipoksemi

3. Solunum bozukluğuna bağlı olmayan hipersomniler

4. Sirkadyen ritim uyku bozuklukları

5. .Parasomniler

6. Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları

7. İzole semptomlar, normal varyantlar

8. Diğer uyku bozuklukları (Westchester, 2005)

2.3. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSA)

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

2.3.1.Tanımlar

Apne: Tıkanıklığa bağlı olarak, inspirasyonda en az 10 saniye süre ile hava akışının %90'dan fazla azalması ya da solunumun tamamen durmasına apne denir.

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

Apne Hipopne İndeksi (AHI): Uykuda geçen toplam sürede saat başına düşen toplam apne ve hipopnelerin sayısı olarak tanımlanır.

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

RERA (Solunum çabasında artma ile ilişkili Arousal) : Uyku sırasında solunum çabasında artışın izlendiği ve kısa süreli beyin uyanıklığı ile sona eren ve en az 10 sn. süren solunumsal bir olaydır.

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory disturbance index (RDI) : Uykuda geçen toplam süre içinde saat başına düşen apne, hipopne ve RERA değerlerinin matematiksel olarak toplamıdır.

2.3.2.Tanı Kriterleri:

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

A. Hasta şu şikayetlerden en az birinden yakınmalıdır:

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

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

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

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

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

hastalık ile açıklanamaması.

Tablo 1. OSA Şiddet Skorlaması

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

2.3.3. OSA'nın Klinik Özellikleri

Önemli (Majör) Semptomlar:

1. Horlama
2. Tanıklı apne
3. Gündüz artmış uyku durumu

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

Tanıklı Apne: Hastanın yatak partneri tarafından tespit edilen ve hastanın sağlık kuruluşuna başvurmasını sağlayan semptomdur. Apne süreleri ortalama 10 - 60 saniye arasındadır, nadiren 2 dakikaya kadar uzamaktadır. Yapılan bir çalışmada tanıklı apnenin, horlamaya göre OSA'nın tespitinde daha belirleyici bir rol oynadığı tespit edilmiştir (Endeshaw, Y. 2006).

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

2.3.4. OSA'ya eğilimi Artıran Faktörler

Yaş:

Yaşla birlikte OSA görülme sıklığı artmaktadır. İki farklı yaş grubunda; çocukluk çağında

tonsiller hipertrofi ya da çene yapısındaki bozukluklara bağlı olarak ve 45–65 yaşları arasında görülme sıklığı daha fazladır.

Cinsiyet:

OSA erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Genel popülasyonda OSA'lı erkek/kadın oranı; 2.5/1 olarak tespit edilmiştir (Partinen, M. vd. 1988). Bu farklılığın sebebi; ventilasyon kontrolü, üst hava yolları anatomisindeki farklılıklar, adipoz doku dağılımı, leptin hormon seviyelerine ve cinsiyet hormonlarının etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (Young, T. vd. 2013). Erkeklerde farenks kadınlara göre daha uzun olduğu için OSA riski daha fazladır (Kryger, M. 1985).

Obezite:

Obezite ile OSA doğru orantılıdır. Yapılan çalışmalar beden kitle indeksindeki (BKI)'nin 1 birimlik artış ile OSA riski 4 kat arttığını göstermektedir (Partinen, M. vd. 1988). Cinsiyet ayrımı yapılmaksızın kilodaki % 10'luk artış OSA riskini 6 kat artırmaktadır (Mortimore, I.L. 1998).

Sigara ve Alkol:

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

Anatomik Faktörler:

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

Mekanik Faktörler:

Sırtüstü yatış pozisyonunda orofarengial darlığın % 29 oranında arttığı tespit edilmiştir. OSA hastalarında yan yatış pozisyona göre sırtüstü yatış pozisyonunda AHI ve RDI ölçümlerinde %40-50 oranında artış olduğu saptanmıştır (Rammers, J.E. 1978).

2.3.5. Fizyopatoloji

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

2.3.6. OSA Sonuçları

2.3.6.1. Artmış Toraks İçi Negatif Basınç

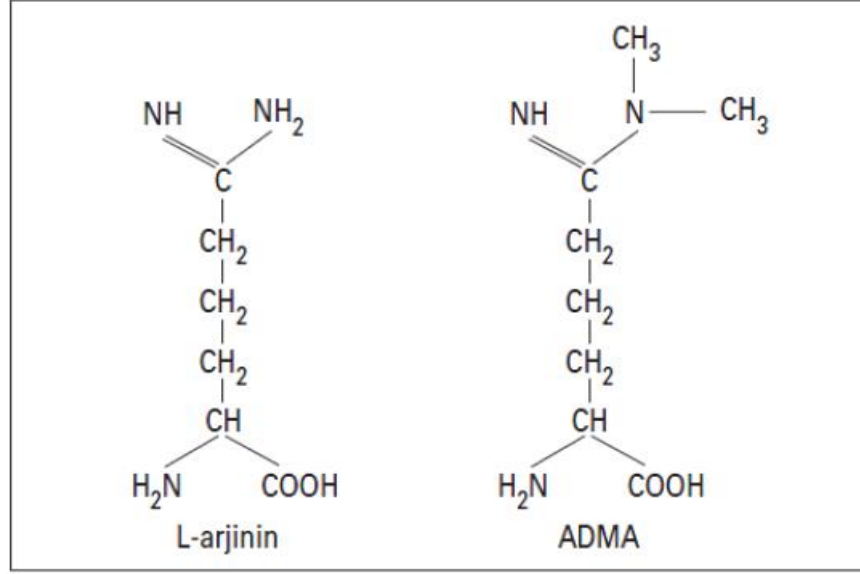
Tıkalı solunum yoluna karşı nefes alma çabası solunum kasları ve pulmoner epitelyal hücreler artmış pulmoner basınç ile sitokin fırtınasına neden olduğu düşünülmektedir. Apne esnasında fizyolojik strese bağlı olarak sempatik aktivitelerde yükselme meydana gelmektedir. Bu yükseliş kısa süreli beyin uyanıklıklarına yol açar sonuç olarak hipertansiyon ve taşikardi görülür.

2.3.6.2 Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA)

Asimetrik dimetil arginin (ADMA) kanda, dokularda ve idrarda yeralan, arginine benzeyen bir aminoasit türevidir (Vallance, P. vd. 1992). ADMA ilk olarak 1970 yılında, böbrekler aracılığıyla idrarla atılan metillenmiş arginin olarak tespit edilip tanımlanmıştır (22). Sonra metillenmiş arginin, hayvanların nöronlarında ve bağışıklık sistem hücrelerinde, insanlarda ise endotel hücrelerde tespit edilmiştir (Kimoto, M. vd. 1993). Vallance ve arkadaşları ise insan idrarında ve kanında nitrik oksid sentaz (eNOS)'ın endojen inhibitörü olarak asimetrik dimetik arginin'in (ADMA) bulunduğunu saptamışlardır (Beltowski, J. vd. 2006).

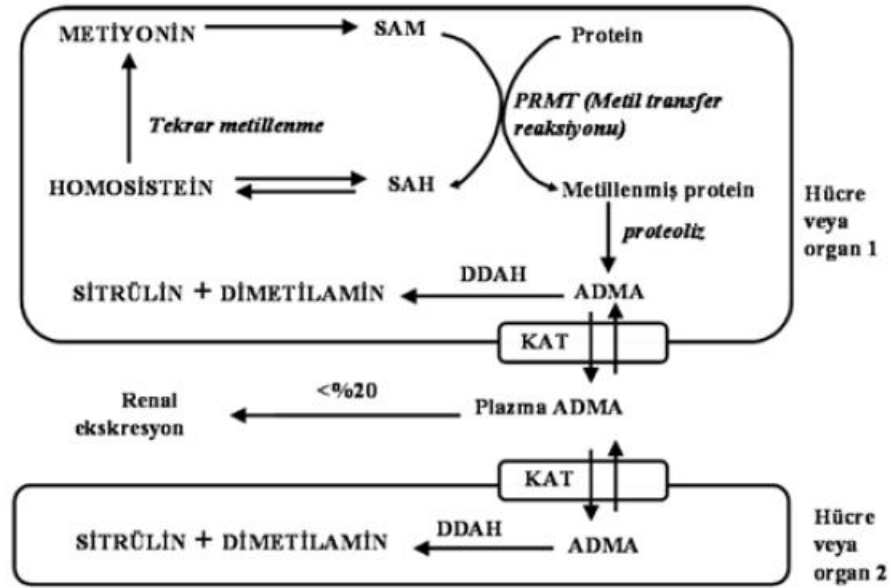
2.3.6.2.1. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Metabolizması

Asimetrik dimetil arginin (ADMA), nükleoproteinlerde bulunan arjinin rezidülerine, protein arjinin metil transferaz enzimi tarafından metil gruplarının sentez sonrası eklenmesi ve proteinlerin yıkılması sonucunda oluşan metillenmiş arjinin türevidir (Vallance, P. vd. 2004).



Şekil 2.1. L-arjinin ve ADMA'nın açık formülleri

Protein arjinin metil transferaz (PRMT) enziminin iki ana tipi vardır. Her ikisi de arjininin monometillenmesini sağlamaktadır. Böylece NG-monometil-L-arjinin (NMMA) meydana gelir. Ama ikinci bir metil grubu eklenmesiyle meydana gelen ürün, protein arjinin metil transferaz enziminin tipine göre değişir. Tip-1 protein arjinin metil transferaz enzimi, aynı guanidino azotunu dimetilleyerek NG, NGdimetil-L-arjinin (asimetrik dimetilarjinin = ADMA) meydana gelişini katalizlerken, tip-2, her iki guanidino azotunu monometilleyerek NG, N^ωG-dimetil-L-arjinin (simetrik dimetilarjinin = SDMA) meydana gelmesini sağlar (Vallance, P. vd. 2004; Tran, C.T.L. vd. 2003).



Şekil 2.2. ADMA oluşumu ve metabolizmasının şematik gösterimi. (SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: S-adenozil homosistein, KAT: katyonik aminoasit taşıyıcıları)

Protein arjinin metil transferaz enzimleri metil vericisi S-adenozilmetiononin (SAM)'dır. SAM ise metiyonin ve ATP kullanılarak sentezlenir. SAM, metil grubunu taşıdıktan sonra S-adenozilhomosisteine (SAH) halini alır. S-adenozilhomosistein, enzimatik olarak homosisteine dönüştürülür. Meydana gelen homosistein trans-sülfürasyon sayesinde metabolize edilebilir veya metillenerek metiyonin haline tekrar dönüşür.

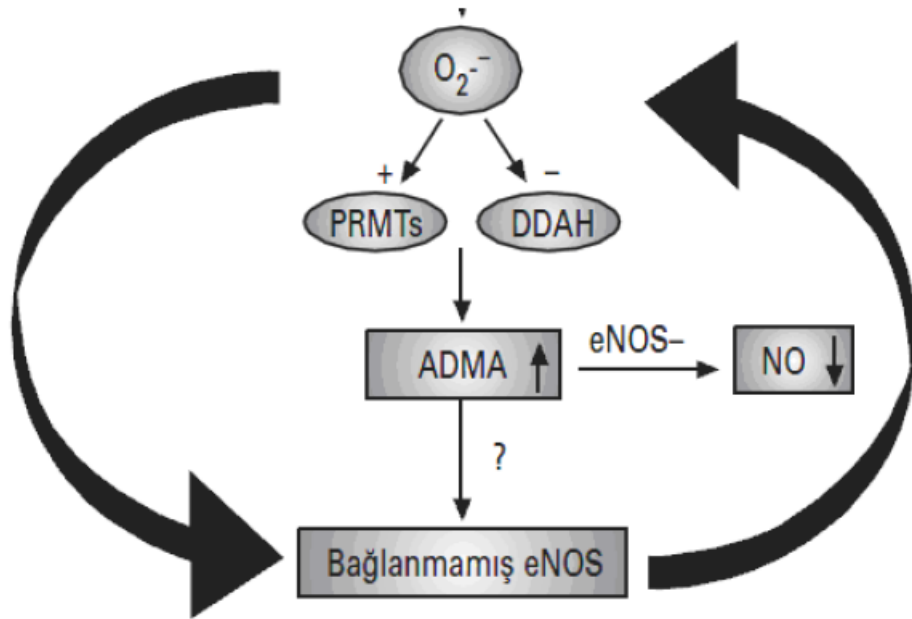
Tekrar metilasyon reaksiyonu, metil vericisi olarak B-12 vitamini ve 5-metil tetrahidrofolik asidi sayesinde gerçekleşir. Asimetrik dimetil arginin sentezi için 2 tane metil grubu transferi gereklidir. Reaksiyonda yan ürün olarak 2 homosistein meydana gelir. Plazma homosistein ve asimetrik dimetil arginin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Holven, K.B. vd. 2003).

Proteinlerin yıkımı sonucu hücrede oluşan serbest asimetrik dimetil argininin önemli bir bölümü, meydana geldiği hücrede dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından yıkıma uğrar. Küçük bir kısmı ise yıkımdan kaçarak kan dolaşımına katılmaktadır. Kan dolaşımına katılan asimetrik dimetil arginin, idrar ile atılır veya karaciğer ve böbrekte tekrar hücre içine alınarak DDAH enzimi tarafından metabolizmaya katılır.

2.3.6.2.2. OSA, ADMA ve Oksidatif Stres İlişkisi

OSA uyku esnasında tekrarlayan apne (solunumun durması) veya hipopneler (solunumun yavaşlaması) nedeniyle desaturasyon ve kısa süreli beyin uyanıklığı ile sonuçlanan bir sendromdur ve bu durum oksidatif stresi tetikleyebilir (Fairbanks, N.F. 1994).

Metabolizmada oksidatif stresin arttığı zaman asimetrik dimetil arginin (ADMA) seviyesinde de artış görülür. ADMA seviyesindeki yükseliş DDAH enzim aktivitesinde düşüşe bağlı olabilir. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sisteinin artışı önemlidir. ADMA seviyesindeki artış NO sayesinde meydana gelir ve DDAH enziminin aktivitesi geri dönüşümlü olarak azalabilmektedir (Leiper, J. vd. 2002; Valkonen, V.P. vd. 2004). Peroksinitrit meydana gelmesi süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından daha kısa sürede olur. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini azaltır, ADMA seviyesinde yükselme ve NO seviyesinde düşüşe sebep olur. Oksidatif stres asimetrik dimetil arginin oluşumunda görev yapan enzimlerin aktivitelerinde değişikliklere yol açarak ADMA düzeyinde farklılıklara neden olur (Noris, M. vd. 2005). PRMT aktivitesi ROS sayesinde yükseltilir ve ADMA seviyeleri artar (Sydow, K. vd. 2003).



Şekil 2.3. Oksijen radikalleri-ADMA-NO ilişkisi (Endeshaw, Y. 2006).

Yapılan bazı çalışmalarında hipoksiye bağılı olarak DDAH aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir. DDAH aktivitesi ve ekspresyonu ile pulmoner hipertansiyonunda da düşüş saptanmıştır. Bu durum NOS aktivitesinin düşüşüne ve ADMA düzeyinin artışıını açıklamaktadır (Arrigoni, F.I. 2003).

2.3.6.2.3. Asimetrik Dimetil Arginin (ADMA) Seviyesinin Arttığı Durumlar

Tip 2 diyabetes mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, periferik arter hastalıkları, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, hiperhomosisteinemi, endotel disfonksiyonu, ateroskleroz, insülin direnci, preeklampsi pulmoner hipertansiyon, trombotik mikroanjyopati, kronik böbrek yetmezliği, inme, şizofreni, yaşlanma, alzheimer hastalığı durumlarında ADMA düzeyinde artış meydana geldiği yapılmış bilimsel çalışmalarla saptanmıştır (Vallance, P. vd. 2004; Cooke, J.P. 2004; Bger, R.H. vd. 2005).

2.3.7. OSA tanısında polisomnografi (PSG)

Polisomnografi (PSG), tüm gece boyunca uyku ile ilgili parametrelerin kaydedilen bir tanı yöntemidir. Ön tanı olarak uyku apnesi teşhisi konulan hastalarda kesin tanı konulabilmesi için uygulanması gereken altın kural polisomnografi yapılmasıdır. EEG, EOG ve EMG kayıtları ile elde edilen veriler sayesinde uyku evreleri belirlenir. Termistör, nazal kanül ve toraks-abdomen hareketlerinin kaydedilip değerlendirilmesi ile apne türü tespit edilir. Oksijen saturasyon düzeyinin kaydedilip değerlendirilmesi ile desatürasyon varlığının olup saptanır (Kokturk, O. 1999).

OSA’da Karakteristik PSG Bulguları:

1. NREM evre 1, 2’ de yükseliş, NREM evre3 ve REM evresinde düşüş saptanır.
2. Sık tekrarlayan solunum problemleri (apne, hipopne) izlenir.
Apne ve hipopneler ile birlikte arousallar ve oksijen düzeyinde düşüşler gözlenir.
3. Anormal izleyen toraks- abdomen hareketleri saptanır.
4. Apne sırasında düşük nabız ve apne sonrasında aritmiler gözlenir.

5. Düzensiz ve gürültülü horlama tespit edilir (Kokturk, O. 1999).

2.3.8. OSA Tedavisi

- OSA'ya sebep olabilecek etkenleri ortadan kaldırılmak
- Medikal tedavi
- Cerrahi tedavi
- Ağız içi aparatlar
- PAP; gibi yöntemlerden biri ya da bir kaçı birlikte uygulanabilir.

2.3.8.a. Hazırlayıcı faktörlere yönelik tedavi

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

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

3. **Pozisyon tedavisi:** Bazı hastaların supin pozisyonunda uyudukları zaman şikâyetlerinde artış tespit edilmiştir. Hastanın supin pozisyonunda yatmasını önlemek için geceliğinin sırt kısmına pinpon topu gibi sert bir cisim dikilmesi ya da yatak başlarını yükseltmeleri hastalığın tedavisinde destek olur (Liistro, G. vd. 1995).

2.3.8.b. Eşlik eden tıbbi sorunların tedavisi: OSA özellikle akromegali ve hipotroidizm olgularında sık görülmektedir. OSA'nın tedavisinde bu hastalıkların tedavi edilmesinin faydalı olduğu tespit edilmiştir.

2.3.8.c .Farmakolojik Tedavi

Oksijen tedavisi saturasyon düzeylerinde düşüşü engellemiş ve apne hipopne indeksini düşürmüştür ama apneler üzerinde bir faydası görülememiş olup yalnızca santral veya mikst apnelerin obstrüktif apnelere dönüşmesini sağlamıştır (Yoshida, K. 1998).

2.3.8.d. Ağız İçi Araçlar

Uyku sırasında ağız içine konulan aparatlar ile üst solunum yolu yapılarının pozisyonu düzeltilerek hava yolu açıklığı sağlanmış olup hava akışının artış olmasına imkân verilmiştir. Hafif ve orta dereceli OSA’lılarda, pozitif hava yolu basınç tedavisini tolere edemeyen ve PAP cihazı kullanamayan hastalarda alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır (Friedman, M. 2000).

2.3-8.e. Cerrahi Tedavi

Hafif OSA ve basit horlama teşhisi konulan hastaların tedavisinde, dil kökü veya ağız içi iskelet sisteminde anatomik bozukluk olduğu durumlarda cerrahi yöntemlere başvurulmaktadır. Pozitif hava yolu basınç tedavisi kullanan olguların cihazı kolay kullanabilmesi için nazal cerrahi yöntemleri tercih edilmektedir (Sullivan, C.E. 1998).

II.3-8.f. Pozitif Havayolu Basınç Tedavisi (PAP)

Uyku sırasında sürekli pozitif havayolu basıncı (PAP) uygulayarak üst solunum yolunun aralıksız olarak açık tutulması hedeflenmektedir (Anon, 1997).

AASM (American Academy of Sleep Medicine)’nin kriterlerine göre şu durumlarda PAP tedavisi uygulanır:

1. Hastanın hernahgi bir belirtisi olmayıp Apne İndeksi (Aİ) en az 20 veya Apne/Hipopne İndeksinin (AHI) en az 30 olan bireyler,
2. Gündüz artmış uykululuk hali ya da ek olarak kronik bir hastalığı olup AHI değeri minimum 5 olan bireyler (Meurice, J.C. 1994).

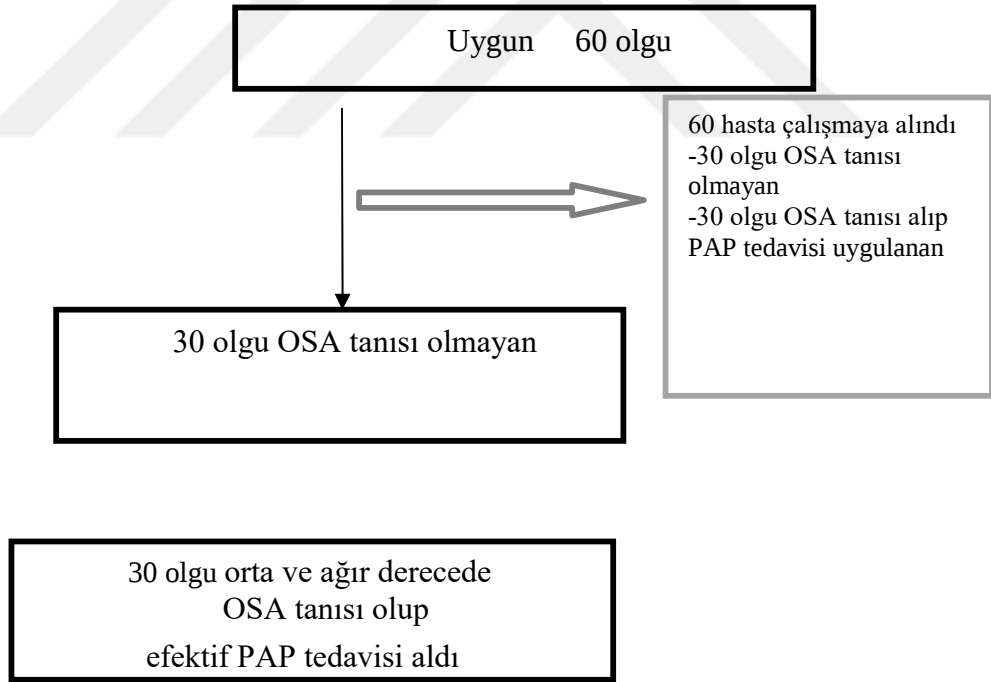
PAP basınç ayarı apne, hipopne ve desaturasyonların ortadan kaldırılması kuralına göre artırılır ya da azaltılır. Yüksek basınç hastada beyin uyanıklıklarının görülmesine neden olacağı için, tedavi sırasında etkin basıncı tespit ederken “etkin minimum seviyedeki basınç” göre düzenlemek en iyi tercih olacaktır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hastalar

Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezinde horlama, gündüz artmış uyku hali, tanıklı apne, sabahları ağız kuruluğu gibi şikayetler sonucu polisomnografi uygulanan 60 olgudan AASM kriterlerine göre OSA tanısı alan ve nöroloji, kulak burun boğaz muayeneleri sonucu PAP tedavisi planlanan, sigara ve alkol kullanmayan, bilinen kronik ek hastalığı (diyabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği v.b.) olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Yukarıdaki kriterleri sağlayan, PAP tedavisi verilen ve cihazını haftada minimum 5 gün ve gecelik en az 4 saat kullanan 30 hastanın 1 aylık PAP tedavisi sonrası rutin kontrol muayenesi yapıldı. PAP cihazına uyumları ve kullanım durumları değerlendirildi. Hastaların cihaz kullanımı ile alakalı varsa şikâyetlerine yönelik gerekli önerilerde bulunuldu.



Şekil 2.4. Çalışma protokolü akış şeması

Bu çalışma etik komite tarafından onaylanmış ve tüm katılımcılardan çalışmanın hedeflerini ve prosedürlerini içeren yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.2. Gereçler

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

3.3 Polisomnografi (PSG) :

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

Çalışmaya hasta grubu olarak; diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olmayan, alkol ve sigara kullanmayan, $AHI > 5$ olup PAP tedavisi verilen ve cihazını haftada minimum 5 gün ve gecede minimum 4 saat kullanan hafif, orta ve ağır dereceli OSA'lı 30 olgu, kontrol grubu olarak; diyabetes mellitus, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olmayan, alkol ve sigara kullanmayan, $AHI < 5$ olan OSA saptanmayan ve basit horlaması olan 30 olgu alındı. Polisomnografi işlemi saat 22:00-07:00 arasında uygulandı.

3.4. Biyokimyasal analizler

Hasta grubundan serum örnekleri polisomnografi sonrası ve pozitif hava yolu basınç tedavilerinin 1. ayında olmak üzere 2 kez minimum 8 saat açlık kanı olacak şekilde kan örnekleri alındı. Kontrol grubundan PSG işlemi sonrası minimum 8 saat açlık kanı olacak şekilde kan örnekleri alındı. Periferal numune alımı sonrası 3000 devir/dk. 10 dakika süre ile santrifüj edildi, plazma ve serum birbirinden ayrılarak analiz edileceği süreye kadar yaklaşık 6 ay boyunca -20°C saklandı. -20°C 'de muhafaza edilen kanlar direkt ELISA kiti (Elabscience Elisa, immunodiagnostik AG, USA) enzim bağlı yarışmalı immün ölçüm yöntemi kullanılarak asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeyleri ölçüldü.

3.5. İstatistiksel yöntemler

Çalışmamızda verilere ilişkin istatistikler hesaplanarak aritmetik ortalama $\pm$ standart hata şeklinde gösterildi. Önemlilik testlerine geçilmeden önce veriler parametrik test varsayımlarına göre normal dağılıma uygunluk yönünden Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Sağlıklı ve hasta grupları arasında elde edilen değişkenler yönünden ortalamalar arası farklılık student t testi ile tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalamalar yönünden farklılık paired sample t test ile incelendi. Tedavi öncesi hasta grubunda elde edilen değişkenler arası ilişkinin gücü ve yönünün belirlenmesinde Pearson korelasyon analizinden yararlanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde $p < 0.05$ kriteri kullanıldı.

Paket programı olarak SPSS ve özel yazılmış makrolardan faydalanıldı.



4. SONUÇLAR

4.1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya katılan toplam 60 olgunun 37'si erkek, 23'ü kadındı. Hastaların ortalama yaşı $44,19 \pm 14,14$ yıl idi. Hastalar ortalama beden kütle indeksi ($BKI=33,1 \pm 7,4 \text{ kg/m}^2$) idi. Çalışmaya katılan hastalarda diabetes mellitus, hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği gibi kronik bir hastalık bulunmayıp alkol, sigara gibi kötü alışkanlıkları yoktu. Çalışmamızda yer alan olguların yaş ve cinsiyet dağılımı tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

	Kontrol (N=30)	Hasta (N=30)	P
Yaş	$44,19 \pm 14,14$	$47 \pm 8,12$	0,098
Cinsiyet			
Kadın	11 (%36,6)	12 (%40)	1
Erkek	19 (%63,4)	18 (%60)	

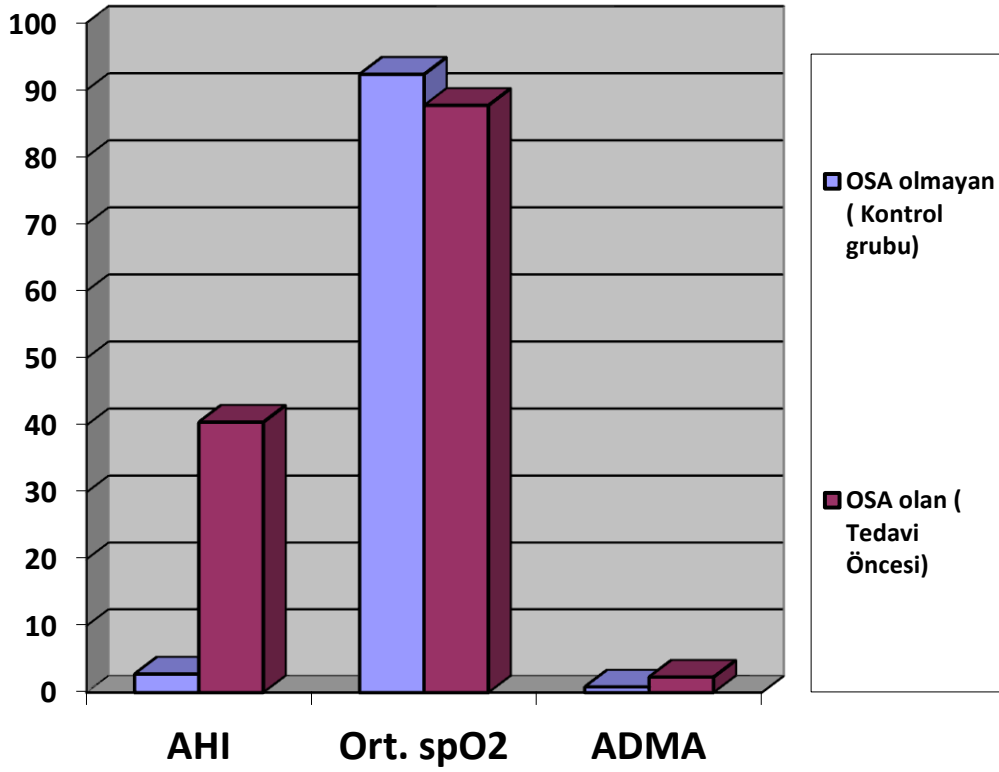
4.2. Kontrol Grubu ve Tedavi Öncesi Hastaların Karşılaştırılması

Kontrol grubu ve tedavi öncesi hasta gruplarında apne hipopne indeksi, ADMA, minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu düzeylerinde saptanan farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Tedavi öncesi hasta grubuna göre apne hipopne indeksi, minimum spO_2 ve ortalama spO_2 değerlerinin yüksek olduğu kontrol grubunda serum ADMA değerinin hasta grubuna göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 4.2. Kontrol grubu ve Tedavi öncesi hasta grubunun karşılaştırılması

*Veriler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterildi.

Değişken	Kontrol (N=30)	Tedavi Öncesi Hasta (N=30)	P
AHI	2,77 $\pm$ 0,23	40,46 $\pm$ 3,93	<0,001
ADMA (mol/dL)	0,84 $\pm$ 0,02	2,32 $\pm$ 0,04	<0,001
MİN SPO2	88,03 $\pm$ 0,35	78,97 $\pm$ 1,36	<0,001
ORT SPO2	92,34 $\pm$ 0,33	87,71 $\pm$ 0,6	<0,001



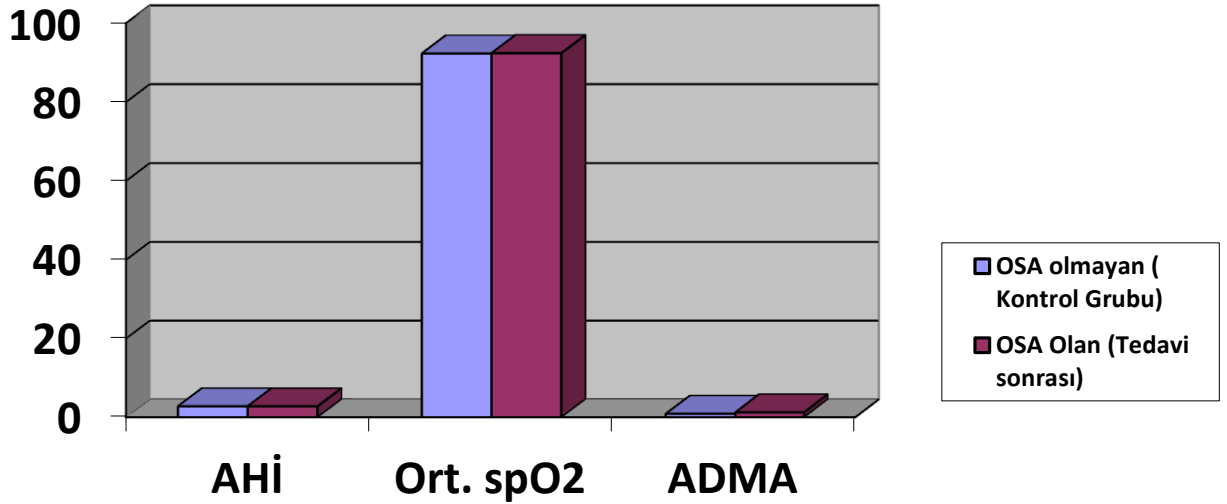
Grafik 4.1. Kontrol grubu ve tedavi öncesi hasta gruplarında tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

4.3. Kontrol Grubu ve PAP Tedavisi Sonrası Hastaların Karşılaştırılması

Kontrol grubu ve PAP tedavisi sonrası hasta gruplarında apne hipopne indeksi, serum ADMA, minimum oksijen saturasyonu ve ortalama oksijen saturasyonu değerlerinde tespit edilen farklılık istatistiksel açıdan benzer değerler bulunmuştur.

Tablo 4.3. Kontrol grubu ve PAP tedavisi sonrası hasta grubunun karşılaştırılması

Değişken	Kontrol (N=30)	Tedavi Sonrası Hasta (N=30)	p
AHI	2,77 ± 0,23	2,76± 0,22	0,965
ADMA (mol/dL)	0,84 ± 0,02	1,22± 0,03	0,902
MİN SPO2	88,03 ± 0,35	88,09 ± 0,34	0,908
ORT SPO2	92,34 ± 0,33	92,43 ± 0,34	0,856



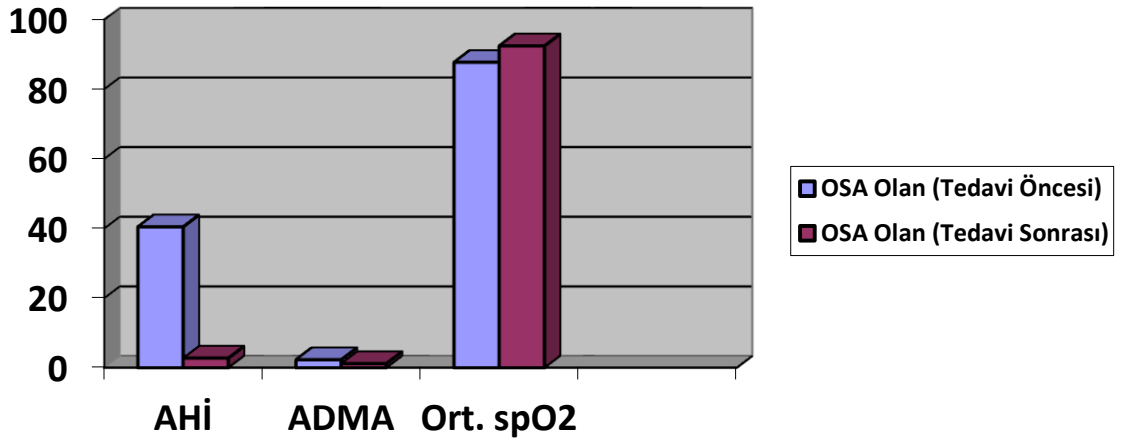
Grafik 4.2. Kontrol grubu ve tedavi sonrası hasta gruplarında tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

4.4. Tedavi Öncesi ve PAP Tedavisi Sonrası Hastaların Karşılaştırılması

Tedavi öncesi ortalama AHI: $40,47 \pm 3,93$ ve tedavi sonrası PAP titrasyonu sonrası ortalama AHI: $2,77 \pm 0,23$ olarak hesaplanmıştır. PAP tedavisi öncesi tespit edilen minimum oksijen saturasyonu, ortalama oksijen saturasyonu, serum asimetrik değeri 1 aylık PAP tedavisi sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede düzelmiştir. ($p > 0,05$).

Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve Tedavi sonrası hasta gruplarında elde edilen değişkenler yönünden farklılığın incelenmesi

Değişken	Tedavi Öncesi Hasta (N=30)	Tedavi Sonrası Hasta (N=30)	P
AHI	$40,47 \pm 3,93$	$2,77 \pm 0,23$	$<0,001$
ADMA (mol/dL)	$2,32 \pm 0,04$	$1,22 \pm 0,03$	$<0,001$
MİN SPO2	$78,97 \pm 1,36$	$88,09 \pm 0,34$	$<0,001$
ORT SPO2	$87,71 \pm 0,6$	$92,43 \pm 0,34$	$<0,001$



Grafik 4.3. Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tüm değişkenlerin grafiksel gösterimi

4.5. Tedavi Öncesi Çapraz Korelasyon

Tedavi öncesi hasta grubunda elde edilen değişkenler arası çapraz korelasyon yaptığımızda AHI değeri ile ortalama spO2, minimum spO2, serum ADMA değerlerinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.5. Tedavi öncesi hasta grubunda elde edilen değişkenler arası çapraz korelasyon tablosu

		AHI	ADMA	MİN SPO2	ORT SPO2
AHI	r	1			
	P				
ADMA	r	0,617	1		
	P	<0,001			
MİN SPO2	r	-0,866	-0,543	1	
	P	<0,001	0,001		
ORT SPO2	r	-0,843	-0,64	0,872	1
	P	<0,001	<0,001	<0,001	

* Koyu ile işaretli r değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuş. R değerinin işaretine göre pozitif veya negatif yönlü; r değerinin büyüklüğüne göre de ilişkinin kuvveti yorumlanabilir. R değeri >0,5 ise kuvvetli, 0,4-0,49 arası orta kuvvetli, <0,39 zayıf olarak yorumlanabilir. Ör. AHI ile serum ADMA arasında pozitif yönlü kuvvetli ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur denilebilir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSA hastalarının AHI, minimum spO₂, ortalama spO₂ değerleri ile oksidatif stres parametrelerinden biri olan serum ADMA değerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi araştırılmıştır. Ayrıca hastaların OSA şiddetini gösteren AHI, ortalama oksijen saturasyonları, minimum oksijen değerleri ve bunların oksidatif stres belirteci olan ADMA parametresi korelasyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda uyku apnesi hastalarında pozitif hava yolu basınç tedavisi sonrası oksidatif stres belirteci olan serum ADMA düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler yaptığı saptanmıştır.

Oksidatif stres, doku hasarına ve hücre ölümüne sebep olan, serbest radikaller ile antioksidanlar arasındaki ciddi dengesizliği gösteren durumdur (Serafini M, Del Rio D 2004). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi önemli kaynaklarını etkiler ve yapılarında bozulmalara yol açar. Biyolojik sistemlerdeki reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit anyonu (O₂⁻), peroksil radikali (ROO[•]), nitrik oksit (NO), hidroksil radikali (HO[•]) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi serbest radikaller oksidatif stresin en önemli sebeplerinden birini meydana getirirler (Babior, B.M. 2000).

OSA'da tekrarlayan hipoksemi ve yetersiz oksijen, oksidatif stresi tetikleyebilir (Babior, B.M. vd. 2006). İskemi ve reperfüzyon artmış serbest oksijen radikal üretimine neden olduğu bilinmektedir. OSA'lı hastalarda solunumsal problemler neticesinde meydana gelen desaturasyon, ksantin oksidaz ve NADPH oksidaz enzimlerinin kanda hızlı bir şekilde reoksijenasyonu takip eder. OSA'nın karakteristik özelliği olan bu hipoksi/reoksijenasyon fenomeninin iskemi/reperfüzyon hasarının önemli bir nedeni olduğu düşünülür ve serbest radikallerin artışı sağlayarak oksidatif strese neden olur (Lavie L. 2003). Metabolizmada oksidatif stresin arttığı durumlarda serum asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeyinde artış görülür. Serum ADMA düzeyindeki artış ile DDAH enzim aktivitesinde düşüş oluşur. Aktivitenin azalmasında DDAH'ın aktif bölgesinde bulunan sisteinin molekülünün yükseltgenmesi önem taşır. Bu yükseltgenme NO sayesinde gerçekleşir ve aktivitesi geri dönüşümlü şekilde azalır (Leiper, J. vd. 2002; Valkonen, V.P. 2004).

İndüklenebilir NOS (iNOS) aktivitesi oksidatif stres durumlarında aşırı yükselir ve NO miktarı aşırı derecede artar. Üretilen NO süperoksit (O₂⁻) radikalleriyle birleşerek peroksinitrite (ONOO⁻) halini alır ve NO'nun yarılanma ömrünü kısaltır (Hung J. 1990).

Peroksinitrit oluşumu süperoksit dismutazın (SOD) süperoksit radikallerini yakalamasından çok daha hızlı olmaktadır. Peroksinitritte DDAH'ın aktif bölgesine bağlanarak aktivitesini düşürür, böylece ADMA miktarında yükselişe ve NO düzeylerinde düşüşe sebep olurlar. Oksidatif stres serum ADMA yapımında rol oynayan enzimlerin aktivitelerinde değişikliklere neden olarak ADMA miktarlarında da değişikliğe sebep olur (Noris, M. vd. 2005).

Christou ve ark. Yapmış oldukları çalışmada OSA'lı hastalardaki antioksidan kapasite ile sağlıklı bireylerdeki antioksidan kapasite seviyelerini birbirine denk bulmuşlardır. Ayrıca oksidatif stresin ağır OSA tanısı alan hastalarda antioksidan kapasitenin azaldığını tespit etmişlerdir (Christou, K. vd. 2003).

OSA da serum ADMA seviyesinin artışını başka bir sistemlede açıklanabileceğini düşünüyoruz. OSA da meydana gelen, düşük oksijen seviyeleri, VEGF, glikotik enzimlerin transkripsiyonundan sorumlu genlerin aktivasyonunu sağlayan hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) EPO, glukoz transporter düzeylerinin artışına neden olur (Wang, G.L. vd. 1995). Bu konu üzerine yapılan çalışmalar intrasellüler ve ekstrasellüler oksidatif stres DDAH enzim aktivitesini düşürdüğü saptanmıştır (Kielstein J.T. vd. 2005). OSA hastalarındaki eritropoetin seviyesi OSA olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Williams, T. vd. 2004). Elde edilen bu veriler bize OSA hastalarında hipoksi sonucu yükselen eritropoetin düzeylerinin ve oksidan ajanların DDAH enzim inhibisyonu ile ADMA düzeyini artırabileceğini düşündürmüştür. Bizim yapmış olduğumuz çalışma ile elde ettiğimiz sonuçlar literatürü desteklemektedir. Bulgularımıza göre, ortalama spO2 seviyeleri ve en düşük spO2 seviyeleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Serum ADMA ve en düşük spO2 arasında negatif yönde bir korelasyon tespit ettik.

Çalışmamızın sonucunda; serum ADMA ve apne hipopne indeksi arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon tespit ettik. A. Barcelo ve ark. yaptıkları çalışmada serum ADMA seviyesi ile OSA'lılarda artış olduğu saptanmıştır fakat istatistiksel yönden anlamlı bir fark saptanamamıştır. Bu sonuç OSA teşhisi alan bireylerdeki serum ADMA artışının metabolik bir bozukluk ya da obezite ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (Barcelo, A. vd. 2012). Fakat bizim yaptığımız çalışmada gruplarımızda vücut kütle indeksi ve diğer metabolik parametreler yönünden anlamlı farklılık yoktu ve saptadığımız serum ADMA seviyelerini etkileyecek yaş, ort spO2, en düşük spO2 parametreleri de kontrol altına alınmıştır.

5.1. OSA ve PAP Tedavisi

Pozitif hava yolu basınç tedavisi OSA hastalarında kullanılan en etkili tedavi yöntemi olup gün içerisinde bireyin yaşam faaliyetleri ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen OSA etkilerini yok eden bir tedavi yöntemidir. Etkili bir sonuç için hastanın PAP cihazına uyumu ve cihazı düzenli olarak kullanması en önemli etkenlerdir. PAP cihazına uyumluluğu OSA tedavisinde %30-60 oranında en önemli sorun olarak bilinmektedir. Hastanın cihaza uyum sağlayamaması ise OSA tedavisinin başarıya ulaşmasını engeller, komorbid sorunların düzelmesine mani olarak yaşam kalitesini düşürür. OSA tedavisinde pozitif hava yolu basınç tedavisi sağlayan cihazın kullanım süresi hastanın durumuna göre değişiklik göstermektedir (Ardle, M. vd. 1999).

Pozitif hava yolu basınç tedavisi ile OSA hastalarında görülen apne/ hipopne ilişkili hipoksilerin meydana gelmesi önlenerek oksidatif stres durdurulur. Marina Petrosyan ve ark. yaptıkları çalışmada 26 OSA teşhisi olan bireye 1 aylık PAP tedavisi ile oksidatif stres belirteçlerinden olan nitrit oksit ve peroksinitrit düzeylerinde anlamlı bir değişim tespit edememişlerdir (Petrosyan, M. vd. 2002). Marina Petrosyan ve ark. (Petrosyan, M. vd. 2002) yaptıkları çalışmada anlamlı sonuca ulaşamamalarının nedeni çalışmada katılımcı sayısının yetersiz olması, çalışma grubuna dahil olma kriterlerine uyulmamış olması ve PAP cihazının düzenli şekilde kullanılmamış olması neden olmuş olabilir. Çalışmamızda oksidatif stres belirteçlerinin (serum ADMA) 1 aylık PAP tedavisine olumlu cevap verdikleri saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların PAP cihazını düzenli olarak kullanmış olmaları ve çalışmaya dahil olma kriterlerine tam olarak uyulmuş olması çalışmamızın olumlu sonuç vermesine imkan sağlamıştır.

Weaver ve ark pozitif hava yolu basınç tedavisi etkinliğinin, cihazın kullanım süresi ile doğru orantılı olarak arttığını tespit etmişlerdir (Ardle, M. vd. 1999). Ortalama günlük 4 saatlik PAP cihazının kullanımı OSA belirtilerini azalttığı ispatlanmıştır. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada günlük minimum 4 saat ve haftada en az 5 gün PAP cihazı kullanım şartı aranmış ve 1 aylık PAP cihazı kullanımından sonra yapılan serum ADMA ölçümlerinde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın güçlü yanları yeterli sayıda olgu ile çalışıp tedavi için kullanılan hastaların PAP cihazı uyumunun iyi olması ve hem sistemik hem de lokal sonuçlar üzerine yoğunlaşmamızdır.

Sonuç olarak; çalışmamızda ADMA ile minimum spO₂, ortalama spO₂, desaturasyon indeksi, AHI değerleri arasında anlamlı ölçüde korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Serum ADMA düzeyi tedavi takibinde kullanılabilecek bir belirteç olduğu saptanmıştır. PAP tedavisinin OSA'yı tedavi etmesinin yanında oksidatif stres belirteci olan serum ADMA düzeyinde etkisi olduğu tespit edilmiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla ileri kontrollü, prospektif, tedavi sonuçlarını da içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

- Anon, P.,(1997), Practise parameters for treathment of OSA inadults. sleep,20:406-22.
- Ardle, N., (1999), Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. Journal Respiration Crit Care Medicine, 159:1108-14.
- Arrigoni, F., Vallance, P, Haworth, S, Leiper J, (2003), Circulation ; 107; 1195-201.
- Babior, B. (2000), Phagocytes and oxidative stress. The American Journal of Medicine 109(1):33-44).
- Barcelo, A., Pierola J., Pena M., Esquinas C., Torre M., Ayllon O., Alonso O., Barbe F., (2012), Day–night variations in endothelial dysfunction markers and haemostatic factors in sleep apnoea, Eurpane Respirotion Journal ; 39: 913–918 DOI 10.1183/09031936.00039911
- Beltowski, J., Kedra, A. (2006), Pharmacological Reports;58:159-78
- Boger, R., Ron E., (2005), L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. Altern Medical Reverse; 10(1): 14-23.
- Bolli, R.,(2002), Discovery of a new function of cyclooxygenase (COX)-2: COX-2 is a cardioprotective protein that alleviates ischemia/reperfusion injury and mediates the late phase of preconditioning. Cardiovasc Reverse, 55:506-19.
- Chervin, R. (2000), Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest, 118:372-9.
- Christou, K., Moulas, A., Pastaka, C., Gourgoulisanis, K. (2003), Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. Sleep Medicine;4: 225-228.
- Cooke, J., (2004), Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker Circulation ; 109: 1813-8.
- Davies, R, (1990), The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnea syndrome. Europane Respiration Journal. 3:509–514.
- Endeshaw, Y., (2006), Clinical characteristics of obstructive sleep apnea in community dwelling older adults. Geriatr Sociocal, 54:1740-4.
- Erel O. (2004), Anovel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, morestable ABTS radicalcation. Clinic Biochemistry. 37(4):277–85.
- Fairbanks, N., (1994), Snoring: An overview with historical perspectives. Snoring and Obstructive Sleep Apnea, Second Edition. Raven Pressions, New York, 1-16.

- Firat, H., (2002), Uykuda solunum bozukluklarında polisomnografi uygulaması, in Uyku Bozuklukları Toraks Derneği Okulu Merkezi Kursları Ankara.
- Friedman, M., (2000), Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surgery Medicine*,. 122: 71-4.
- Gleeson, K., Zwillich, C., (1990)The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Reverse Respiration*,; 142:295-300.
- Holven, K., Haugstad T., Holm T., Aukrust, P., (2003), Folic acid treatment reduces elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine in hyperhomocysteinaemic subjects. *Nutrition Journal*. 89: 359–63
- Hung, J., (1990), Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet Medicine Journal*, 336(8710):p.261-4.
- Kakimoto, Y., Akazawa, S., (1970), Isolation and identification of NG, NG-, and NG, NÖG-dimethyl-arginine, N-mono, di, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-,and galactosyl- -hydroxylysine from human urine. *Journal Biologica Chemistry* ; 245: 5751-8.
- Kimoto, M., Tsuji, H., Ogawa, T., Sasaoka, K., (1993), Detection of NG NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* ; 300: 657-62.
- Kokturk, O., (1999), Uykunun izlenmesi. *Polisomnografi*. . *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 47:499-511
- Köktürk, O., (1998), Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 46:288-300.
- Kryger, H., (1985), Sleep and Charles Dickens: literary and medical contributions to the understanding of sleep apnea. *Clinical Chest Medicine*,6:555-62.
- Lavie, L., (2003), Obstructive sleep apnea syndrome- an oxidative stress disorder. *Sleep Medicine Reverse*; 7: 35-51
- Leiper, J., Murray, J., Donald, N., Vallance, P., (2002), S-nitrosylation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates enzyme activity: further interactions between nitric oxide synthase and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA*; 99:13527-32.
- Liistro, G., Aubert, G., Rodenstein, D., (1995), Management of sleep apnoea syndrome. *Europene Respiration Journal*, 8:1751-5.
- Meurice, J., (1994), Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest Journal*, 105:429-33.

- Mikolaj, M., Shamsuzzaman A., Lanfranchi, P., Accurso, V., Olson, E., Davison D., Somers, K., (2004), Erythropoietin and obstructive sleep apnea, *Hypertens Journal* 17 (9):783-786.doi:10.1016/j.amjhyper.
- Mortimore, L., (1998), Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Respiration Crit Care Medicine*, 157:280-3.
- Netzer, C., (1999), Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Intern Medicine*, 131:485-91.
- Noris, M., Perico, N., Remuzzi, G., (2005), Mechanisms of disease: preeclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol*; 1:98-114.
- Oksenberg A., Silverberg D., (2000), Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest Journal* 118:1018–1024.
- Partinen, M., Jamieson, A., Guilleminault, C., (1988), Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest Journal*, 94:1200-4.
- Rammers, J., Sauerland, E., (1978), Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *Appl physiol Journal*.
- Roehrs, T., (2002), Sleep physiology and pathophysiology. *Clinical Cornerstone*, ;2: 1-15.
- Rosemberg, R.S. vd. (2014), American Academy of Sleep Medicine. International Classification of SleepDisorders3rd ed. Darien, IL : American Academy of SleepMedicine
- Scalera, F., Kielstein, J., (2005), Erythropoietin Increases Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Cells: Role of Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase *Socialy Nephrol* 16: 892-898,. doi: 10.1681/ASN.2004090735.
- Serafini, M., Delrio, D., (2004) Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool. *Redox Report* 9(3), 145-152.
- Sullivan, E., (1981), Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1:862-5.
- Suzuki, Y., Jain, V., Park, A., Day, R., (2006), Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radical Biological Medicine*. 40: 1683- 1692.
- Sydow, K., Münzel, T., (2003), ADMA and oxidative stress. *Atheroscler Suppl Journal*; 4: 41-51

- Tran, L., Leiper, M., Vallance, P., (2003), The DDAH/ ADMA/NOS pathway. *Atherosclerosis Supplements* 4:33–40
- Tsutsumi, W., (2000), Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clinical Neurosc.* 54:332-3.
- Valkonen, V., Laaksonen, R., (2004), Asymmetric dimethylarginine (ADMA) acute vascular events. *Clinical Chemistry Journal*;348:9-17.
- Vallance, P., Leone, A., Calver, A., Collier, J., Moncada, S., (1992), Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet Journal*; 339: 572-6.
- Wang, G., Jiang H., Rue, A., Semenza, G., (1995), Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. *Proc Natl Acad Science U S A*;92: 5510-5514.
- Westchester, W., (2005), International Classification of sleep disorder, version2 American academy of sleep medicine.
- Yoshida, K., (1998), Effect of a prosthetic appliance for treatment of sleep apnea syndrome on masticatory and tongue muscle activity. *Journal of Prosthetic Dentistry*. 79:537-544.
- Young, T., (1993), Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing what explains the gender difference in sleep disordered, *Breathing Sleep*. 16: 1- 2.
- Young, T., Skatrud, J., Peppard, P., (2004), Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 291:2013-6.



EKLER

Ek 1. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Obstrüktif uyku apnesinde pozitif hava yolu basınç tedavisinin asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeylerine etkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2017-KAEK-189_2022.11.24_07			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü, Atatürk Yolu 7. Km 66900 Yozgat			
	TELEFON	0354 212 44 42			
	FAKS				
	E-POSTA	kliniketikkurul@bozok.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Muhammet Fevzi Polat			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	Prof. Dr. Muhammet Fevzi Polat			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
		Diğer ise belirtiniz Girişimsel olmayan klinik araştırma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇAKMAK AYDIN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obstrüktif uyku apnesinde pozitif hava yolu basınç tedavisinin asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeylerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-KAEK-189_2022.11.24_07

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	21.11.2022		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
DİĞER:	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2017-KAEK-189_2022.11.24_07	Tarih: 24.11.2022		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi.
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Dr. Öğr. Üyesi Ayça ÇAKMAK AYDIN

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Obstrüktif uyku apnesinde pozitif hava yolu basınç tedavisinin asimetrik dimetil arginin (ADMA) düzeylerine etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-KAEK-189_2022.11.24_07

Dr. Öğr. Üyesi Sevgi ULUSOY TANGÜL	Çocuk Cerrahisi	Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Uzm. Dr. Ayşen SÜRMEN	Halk Sağlığı	Yozgat İl Sağlık Müdürlüğü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☒
Uzm. Dr. Zeynep ÇİLSAL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yozgat Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Av. Fatih DEMİRCİ	Hukuk	Yozgat Barosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Ziraat Yük. Müh. Harun ASLAN	Ziraat	Yozgat Belediyesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.