

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OSAS'LI HASTALARDA PAPP-A DÜZEYLERİ VE OSAS
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ağustos 2016

T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OSAS'LI HASTALARDA PAPP-A DÜZEYLERİ VE OSAS
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali CENGİZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Zehra YAŞAR

Ağustos 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Tuncer Tuğ'a, eğitimimde emeği geçen, tecrübelerimin artmasında önemli katkıları olan, her konuda yardım ve desteğini esirgemeyen, tez döneminde çok fazla yardımını gördüğüm tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zehra Yaşar'a, bu süreçte akademik birikim ve hoşgörüsünü bizden esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fahrettin Talay'a

Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında çalışma fırsatı yakaladığım, akademik bilgi ve tecrübeleriyle yol gösterici olan sayın Prof. Dr. Bahar Kurt'a, kendisinden çok şey öğrendiğim sayın Doç. Dr. Özlem Kar Kurt'a

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve desteklerini hissettiğim Dr. Uysal Dolap, Dr. Defne Kalaycı ve diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Birlikte samimi ve güven dolu bir iş ortamı sağladığımız klinik hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize,

Son olarak bu günlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve desteğini benden esirgemeyen canım aileme sonsuz sevgiler ve teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. UYKU	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Uyku Fizyolojisi	4
2.1.3.1. Uyku Evreleri ve Özellikleri.....	5
2.1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması	7
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS).....	9
2.2.1. Genel Tanımlar	9
2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) Tanı Kriterleri ve Sınıflaması ...	12
2.2.3. Epidemiyoloji	12
2.2.4. Risk Faktörleri	13
2.2.5. Fizyopatoloji.....	15
2.2.6. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri.....	19
2.2.6.1. Klinik Bulgular	19
2.2.6.2. Fizik Muayene	22
2.2.6.3. Tanı Yöntemleri.....	22
2.2.6.3.1. Radyolojik Tanı	22
2.2.6.3.2. Endoskopik Tanı.....	23
2.2.6.3.3. Polisomnografi (PSG).....	24

2.2.7. OSAS Tipleri	26
2.2.8. OSAS Tedavisi	28
2.2.8.1. Genel Önlemler.....	28
2.2.8.2. Medikal Tedavi.....	31
2.2.8.3. Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Tedavisi	31
2.2.9. OSAS Sonuçları.....	35
2.3. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A).....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Çalışma Grupları	42
3.2. Polisomnografi (PSG)	43
3.3. Solunum Fonksiyon Testi (SFT)	44
3.4. PAPP-A Düzeyinin Ölçülmesi	44
3.5. İstatistiksel Yöntemler.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	51
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR	56
8. TABLOLAR DİZİNİ.....	63
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	64
10. KISALTMALAR	65

ÖZET

Giriş: Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst hava yolunun sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için bilinen risk faktörü olan bir hastalıktır. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte inflamasyonun rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. OSAS'ta tekrarlayan hipoksi ataklarının, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve inflamatuvar sürecin başlamasına yol açtığı ileri sürülmüştür. Bir metalloproteinaz olan gebelikle ilişkili plazma proteini-A'nın (PAPP-A) inflamatuvar yollarda rol oynadığı düşünülmektedir ve son yıllarda birçok hastalıkta çalışılmıştır. OSAS' ta PAPP-A seviyelerinin nasıl olduğunu gösteren ve OSAS PAPP-A ilişkisine dair yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada; OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri, PAPP-A düzeyleri ile OSAS şiddeti, apne hipopne indeksi (AHI), uyku evreleri, O₂ düzeyleri ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal Metot: Bu çalışmaya 44 OSAS 'lı hasta ve 44 sağlıklı yetişkin dahil edildi. OSAS tanılı hastalar AHI' ye göre hafif (5-15), orta (16-30) ve ağır (>30) OSAS olmak üzere üç grupta sınıflandırıldı. OSAS tanılı hastalardan romatolojik veya sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar, diyabetes mellitus (DM), karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, gebelik, prerenal azotemi, son 6 ayda majör cerrahi ve travma öyküsü, inhale nazal yada sistemik kortikosteroid kullanımı ya da diğer antiinflamatuvar ilaç kullanımı, astım, KOAH, rinit veya atopi öyküsü olanlar ve <18 yaş olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların rutin tetkiklerine ek olarak serum PAPP-A değerleri enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri sandwich immünölçüm metodu ile çalışıldı. Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 17.0 paketi kullanılarak yapıldı ve p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmada OSAS'lı hastaların serum PAPP-A seviyeleri (2.350 ng/ml (0.641- 4.796)) kontrol grubuna göre (0.971 ng/ml (0.109-2.679)) anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). OSAS'lı hastalar hastalık şiddetine göre sınıflandırılıp, gruplar serum PAPP-A seviyelerine göre karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptandı. AHI 5-15 (hafif şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 1.26 ng/ml (0.64-

2.99), AHI 16-30 (orta şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 4.26 ng/ml (2.75-4.79), AHI>30 (ağır şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 1.74 ng/ml (1.00-2.65), $p<0.001$ idi. PAPP-A düzeyleri ile gece minimum ($p= 0.042$, $r=0.309$), ve ortalama oksijen düzeyleri ($p= 0.006$, $r=0.407$) arasında pozitif korelasyon gözlenirken, AHI ile PAPP-A düzeyleri arasında ($p=0.002$, $r=-0.460$) negatif korelasyon olduğu saptandı.

Sonuç: Serum PAPP-A düzeyleri OSAS'lı hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulundu ve orta şiddetli OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri hafif ve ağır OSAS'lı hastalara göre daha yüksekti. Çalışmamızın bu konudaki ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile, PAPP-A'nın OSAS'taki yerini belirleyebilmek için geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: OSAS, Serum PAPP-A düzeyleri, OSAS şiddeti

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep with associated intermittent hypoxia. OSAS is an increased risk for cardiovascular and cerebrovascular conditions and events. Although pathogenesis of OSAS is debated, inflammation has been indicated as a potential mechanism. And also, OSAS has indeed been associated with elevated levels of various circulating inflammatory markers. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) is one of zinc-binding metalloproteinase that has an important role in inflammatory processes. It has been studied in many inflammatory and immunological diseases in recent years. In our knowledge there are no published studies on the relationship between OSAS and serum PAPP-A levels. In this study, we aimed to investigate serum PAPP-A levels in patients with OSAS and the relationship between PAPP-A levels and severity of OSAS, apnea-hypopnea index (AHI), O₂ levels, sleep stages and body mass index (BMI).

Material method: 44 patients with OSAS and 44 healthy adults were included in this study. The exclusion criteria's were rheumatic or systemic inflammatory disease, advanced liver or kidney failure, diabetes, heart failure, known hypertension, pregnancy, prerenal azotemia, known history of coronary artery disease (CAD), history of major trauma or surgery with in six 6 months, inhaled nasal or systemic corticosteroid use or other anti-inflammatory medications, asthma, COPD, rhinitis, or atopy and those with <18 years of age. In addition of the routine tests of the patients, serum PAPP-A levels were determined by Elisa method with the immune sandwich measuring method. Statistical analysis of the study was performed with SPSS 17.0 statistical analysis package program and $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: In this study, serum PAPP-A levels of patients with OSAS (2.350 ng/ml (0.641-4.796)) was significantly higher ($p < 0.001$) when compared with healthy controls (0.971 ng/ml (0.109-2.679)). There were statistically significant difference in serum PAPP-A levels between groups of OSAS patients according to the classification of OSAS severity. Between the groups of patients with OSAS,

serum levels of PAPP-A in moderate group was significantly higher when compared with severe OSAS group ($p < 0.001$). There was positive correlation between PAPP-A levels and night minimum ($p = 0.042$, $r = 0.309$), and average oxygen levels ($p = 0.006$, $r = 0.407$), and a negative correlation between PAPP-A levels and AHI ($p = 0.002$, $r = -0.460$).

Conclusion: Serum PAPP-A levels were significantly higher in patients with OSAS when compared with healthy controls. According to the classification of OSAS severity, serum levels of PAPP-A in moderate group was significantly higher than severe group. Due to the our study was the first investigation that evaluating serum PAPP-A levels of the patients with OSAS in the literature, large prospective studies are required to better elucidate the role played by PAPP-A in disease processes.

Keywords: OSAS, serum PAPP-A levels, OSAS severity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uyku; organizmanın çevreyle iletişiminin değişik şiddette uyaranlarla geri döndürülebilir biçimde geçici, kısmi ve periyodik olarak kaybolması sürecidir. Bu süreç vücudun dinlenmesi, hücrelerin tamiri, yenilenmesi, hafıza fonksiyonlarının düzenlenerek öğrenmenin sağlanması ve yeni bir güne hazırlanma dönemidir (1). Sağlıklı bir yaşam için uykunun normal süreçleriyle yaşanması oldukça önemlidir.

Obstrüktif uyku apne sendromu (OSAS) uyku sırasında üst hava yollarının sürekli olarak tekrarlayan tıkanmaları ile seyreden bir tablodur. Obstrüktif apne total veya kısmi olarak tıkanmış bir hava yoluna karşı gösterilen solunum eforudur. Apne, havayolu geçişi tekrar sağlanınca gürültülü bir horlamayla veya uyanayazma (arousal) ile sonlanır (2) (3).Erişkin yaştaki erkeklerin yaklaşık %1-5'inde, kadınların ise %1.2-2.5'inde görülmektedir (4) (5).

OSAS patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da kronik inflamasyonun rolü olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. OSAS'ta tekrarlayan hipoksi ataklarının, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve inflamatuvar sürecin başlamasına yol açtığı ileri sürülmüştür. Kronik inflamasyon, endotelyal disfonksiyon ve vasküler hasar vazokonstriksiyona, hiperkoagulabilite-tromboza, ve sonucunda OSAS ta sık karşılaşılan kardiyovasküler/ serebrovasküler komplikasyonlara yol açar. Daha önceki çalışmalar, intersellüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) gibi çözünebilir adezyon moleküllerinin ve CRP , IL-6 (interlökin-6) , retinol-bağlayıcı protein (RBP), isoprostan gibi akut faz proteinlerinin OSAS ta yüksek olduğunu bildirmişlerdir (6) (7).

Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 4 proteaz aktivitesi olan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1 düzeyini arttırarak yara iyileşmesi, vasküler onarım ve değişik dokularda remodelingde önemli rol alan bir mediatördür. Astım, allerjik rinit, akciğer kanseri ve KOAH tanılı hastalarda yüksek düzeylerde saptanmış, hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (8) (9) (10) (11).

Çalışmamızda hastanemiz uyku laboratuvarına başvuran OSAS'lı hastalarımızda bu bilgiler ışığında PAPP-A düzeyini araştırmayı ve hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UYKU

2.1.1. Tanım

Uyku, kişinin uygun duyuşal ya da başka uyaranlarla geri döndürülebilen bir bilinçsizlik hali olmasının yanı sıra, sadece organizmanın dinlenmesini sağlayan bir hareketsizlik hali değil, tüm vücudu yaşama yeniden hazırlayan bir yenilenme dönemidir (1).

Uyku, bilincin dış uyaranların bir kısmını veya tamamını algılamadığı, tepki gücünün zayıfladığı ve vücudumuzdaki pek çok organın etkinliğinin büyük ölçüde azaldığı dinlenme durumudur (12). Uyku, insan yaşamında temel ve vazgeçilmez etkinliklerden olan yeme, nefes alma, boşaltım kadar önemli bir fizyolojik gereksinimdir. Bu nedenle uyku bireyin yaşam kalitesini ve iyilik durumunu etkileyen, sağlığın önemli bir değişkeni olarak görülmektedir (2) (13).

2.1.2. Tarihçe

Uyku sırasında solunum durmasının tarihçesi insanlığın ilk çağlarına kadar uzanmaktadır. Yunan mitolojisine göre, nehir tanrıçasının kızı olan Ondine, sevgilisinin kendisini terk etmesine kızarak ona ölümlerin en kolayı olan “*İnşallah uykuda ölesin*” diye bedduada bulunmuştur. Bu nedenle uyku apnesi tıp literatüründe “*Ondine Course*” olarak da bilinmektedir. M.Ö. 360 yılında, Büyük İskender devrinde, Pontus Heracleası denilen Karadeniz Ereğlisi’nde yaşayan zalim Dionysius’un obstrüktif uyku apne sendromunun (OSAS) bütün belirtilerine sahip olduğu tarih kitaplarında geçer. Kralın aşırı derecede şişman olduğu, horladığı anlatılmaktadır. Kitaplarda, apneye girdiği zaman, uyandırılması için yanındakilerin vücuduna iğne batırdıkları ve iğne derine girdiğinde kendine geldiği anlatılmaktadır (14). William Shakespeare’in IV. Henry isimli eserinin temsilinde rol alan John Falstaff’ın OSAS’lı olduğu anlaşılmaktadır (15).

Uyku konusunda ilk bilimsel yayın "The Philosophy of Sleep" İskoç bilim adamı Robert MacNish tarafından 1834’de yayınlanmıştır (16). Uyku apne sendromunun yine farkında olmadan bir başka tanımı ünlü İngiliz yazar Charles

Dickens tarafından 1836'da yapılmıştır. Charles Dickens, seri yayın olan "Posthumous Papers of the Pickwick Club" da bu kulübün çaycısı Joe'nun oturduğu yerde uyukladığını, horladığını, uykudan zor uyandırıldığını, siyanoz, kalp yetmezliği ve kişilik değişikliğinin olduğunu bildirmiştir (1).

William Osler, 1906 yılında yazdığı "Principles and Practice of Medicine" isimli kitabında, bazı şişman kişilerdeki horlama ve uyku bozukluğundan da bahsetmiş ve hastaların çoğunun Pickwick Paper'daki Joe'ya benzediğine işaret etmiştir. Charles Dickens tarafından farkında olmadan tanımlanan uyku apne sendromunu, bilimsel anlamda ilk kez 1956'da Burwell ve arkadaşları tanımlamışlardır (14).

Uykuda solunum bozuklukları hakkında en önemli araştırmalar 1953 yılında Chicago Üniversitesi'nde Aserinsky ve Kleitman ile Dement ve Kleitman tarafından yapıldı. Bu araştırmacılar EEG ile uykunun non-REM ve REM safhalarını ortaya çıkardılar (17) (18).

1965'te Gastaut uyku apne sendromu tanısında "altın standart" olan polisomnografiyi (PSG) kullanmıştır. Uyku kayıtlarında solunumsal parametreler ilk kez Christian Guilleminault tarafından 1972'de Stanford Üniversitesi'nde uyku çalışmaları sırasında kullanılmıştır. Bu kayıtların eklenmesiyle Uyku Apne Sendromu'nun günümüzdeki tanımlanması 1973 yılında Christian Guilleminault tarafından yapılmıştır (19) (20).

1975'te ASDA (American Association of Sleep Disorders) kurulmuş ve tüm dünyadaki uyku çalışmaları daha organize olarak yürütülmeye başlanmıştır (19).

1981'de ise Collin Sullivan tarafından OSAS tedavisinde CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ilk olarak uygulanmıştır (1). 1991'de ASDA tarafından "The International Classification of Sleep Disorders" yayınlanmış ve uyku bozuklukları her birine kod verilerek sınıflandırılmıştır. 2014'te Uluslararası uyku bozuklukları sınıflamasının üçüncü basımı yayınlanmıştır (21).

2.1.3. Uyku Fizyolojisi

Uyanıklık ve uykunun regülasyonunda medulladan beyin sapına, hipotalamusa ve bazal ön beyine doğru uzanan birçok merkez ve nörotransmitter görev almaktadır. Ancak bunlardan hiçbirisi tekbaşına uyanıklık ve

uykudan sorumlu değildir. Temel olarak uyanıklığı ve uykuyu aktive eden nöronlar, pontis oralis, mezensefalik santral tegmentum, posterior hipotalamusta ve orta hat beyin sapı, dorsolateral medüller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda farklı konsantrasyonda ve farklı lokalizasyonda yer alırlar (22).

Uyku, homojen bir süreç değildir. Beynin farklı bölgelerinden kontrol edilen ve birbirinden farklı elektrofizyolojik özellikler gösteren bazı evrelerden oluşur. Uyumak amacıyla gözleri kapamak ile tam uykuya geçmek arasındaki döneme “latent dönem” adı verilir ve bu dönemden sonra Non-REM (NREM) ve Rapid Eye Movements (REM) evreleri başlar (1) (23).

2.1.3.1. Uyku Evreleri ve Özellikleri

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 sağlıklı bir kişide normal uykunun iki ana bölüm ve 5 evreden oluştuğu kabul edilmekte idi. Günümüzde; American Academy of Sleep Medicine (AASM) tarafından, uyku ve ilişkili olayların skorlanmasına ilişkin kurallar, terminoloji ve teknik özelliklere yönelik 2007’de yayınlanan ve 2012 yılında “Manual for Scoring Sleep-Version 2” adıyla revize edilen skorlama kriterleri esas alınmaktadır. Bu yeni skorlamaya göre artık derin uyku Evre 3 ve 4 olarak değil, sadece Evre 3 olarak kabul edilmekte, yani NREM artık 4 değil 3 evreden oluşmakta, ve uyku toplamda 4 evreye ayrılmaktadır (24) (25) (26).

NREM Uykusu: 3 evreden oluşur; 1. ve 2. evrelere “yüzeyel uyku”, 3. evreye ise “derin uyku” denmektedir (2).

NREM evre-1: Tüm gece uykusunun % 1- 5’i

NREM evre-2: Tüm gece uykusunun % 40-50’si

NREM evre-3: Tüm gece uykusunun % 20-25’i

REM Uykusu: Paradoksal uyku da denilmektedir. Tüm gece uykusunun % 20-25’ini oluşturur (2). Uyku evrelerini skorlayabilmek için PSG’de en az 3 elektroensefalogram (EEG), sağ ve sol göz için birer elektrookülogram (EOG) ve submental elektromyogram (EMG) kanallarına ihtiyaç vardır (2) (25) (26) (27).

Uyku evrelerinin dağılımı yaşla değişkenlik gösterir. REM süresinde yaşla değişiklik olmazken, çocuklar erişkinlere kıyasla daha fazla, yaşlılar ise daha az yavaş dalga uykusu (NREM evre 3) uyurlar (2).

Uykunun başlangıcından ilk REM döneminin sonuna kadar olan döneme “bir uyku siklusu” denmektedir. 90-120 dakika süreli bu sikluslar gece boyunca 4-6 defa tekrar etmektedir. Gecenin ilk yarısında gerek sayı, gerekse süre açısından NREM, ikinci yarısında ise REM dönemi ağırlık kazanmaktadır (2). Normal koşullar altında sağlıklı bir kişide uyku NREM ile başlar. İnsan uykusuna ait bu temel kural oldukça güvenilir bir bulgudur ve normal uykuyu patolojik uykudan ayırmada önemlidir (26).

Sağlıklı bir genç erişkinde uyku NREM Evre 1 ile başlar. Evre 1 uyku genellikle sadece birkaç dakika sürer ve bir geçiş uykusu özelliği gösterir. Evre 1 uyku kolaylıkla bölünebilir, uyanma eşiği düşüktür. Bu evrede EOG'de yavaş göz hareketleri (slow eye movements, SEM), EEG'de düşük amplitüdlü karışık frekanslı aktivite (teta aktivitesi), Verteks keskin dalgaları (V dalgaları) görülür. Evre 1 uykuyu evre 2 uykusu takip eder. Evre 2 uykunun tipik özellikleri EEG'de uyku iğciklerinin ve K-komplekslerinin görülmesidir. Yaklaşık 10-25 dakika sürer. Evre 2 uykuda uyanıklık oluşturmak için daha şiddetli bir uyaran gereklidir. Evre 3 uykusu, ilk döngüde genellikle 20-40 dakika civarında sürer, çoğu zaman "yavaş dalga uykusu", "delta uykusu" ya da "derin uyku" olarak da adlandırılır. EEG'de yavaş dalga aktivitesi de denen Delta dalgası görülür. NREM evreleri (evre 1, 2, ve 3) giderek derinleşen uykuyu ifade eder. Uykunun yarısını oluşturan NREM evre 1 ve 2'nin işlevleri halen bilinmemektedir. NREM evre 3 uykusu ise fiziksel dinlenmeyi sağlar. Çocuklarda büyüme hormonu özellikle derin uyku döneminde salgınır. Erişkinlerde ise hücre yenilenmesini ve organizmanın onarımını hızlandırır. Uyku sırasında vücut ısısında düşme özellikle NREM uykusunda oluşur. Bu dönemde kalp hızı, solunum sayısı azalır ve düzenli hale gelir (2) (23) (26).

İlk REM periyoduna geçiş öncesi derin uyku tekrar yüzeyelleşir. 5-10 dakika süren, vücut hareketleriyle kesintiye uğrayan Evre 2 uykusundan sonra ilk REM periyoduna girilir. REM döneminde kişinin uyandırılması kolaydır. REM döneminin en önemli işlevi nöronlarda membran stabilizasyonudur. Hafıza ve öğrenme sürecinde rol oynamaktadır. Rüyalar en çok bu dönemde görülür. Bu

dönemden yoksun olanlarda ruhsal bozukluklar daha sık görülmektedir. REM uykusunun tonik ve fazik dönemleri bulunur, ancak REM uykusu evrelere ayrılmaz (2) (23) (24) (25) (26). REM uykusunun esas otonomik özelliği; fazik REM döneminde oluşan sempatik aktivitenin aralıklı artışı ile birlikte, parasempatik aktivitenin daha da artması, sempatik aktivitenin daha da düşmesidir (28). REM uykusunda polisomnografik incelemede, EEG’de karışık frekanslı hızlı aktivite ve EMG kayıtlarında belirgin kas atonisi görülür. Termoregülasyon büyük oranda bozulur. Hızlı göz hareketleri, otonom sinir sistemi aktivasyonu ile kan basıncında, kardiyak ve respiratuvar sistemde düzensizlikler ile kas seğirmeleri görülür. Spinal motor nöronların beyin sapı mekanizmalarıyla inhibe edilmesi sonucu postural motor tonus kaybolur. REM uykusu; beyin elektriksel aktivitesinin uyanıklıktakine benzemekle birlikte bireyin uyur durumda olması ve uyaranlara yanıtsız olmasından dolayı “paradoksal uyku”, “aktif uyku” olarak da adlandırılır (2) (23) (24) (25) (26).

2.1.4. Uyku Bozuklukları Sınıflaması

Uyku hastalıkları ile ilgili ilk sınıflama 1979 yılında o zamanki adı ile “American Sleep Disorders Association” tarafından “Uyku ve Arousal bozukluklarının tanısall sınıflaması” adı ile yayınlanmıştır. Daha sonra bu sınıflama ciddi revizyonlara uğramış ve son olarak Şubat 2014’de “International Classification of Sleep Disorders- ICSD 3” şeklinde yeniden düzenlenerek yayınlanmıştır (Tablo 2.1) (21).

Tablo 2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3)
1.İnsomniler
2.Uyku ilişkili solunum bozuklukları
3.Hipersomni ile seyreden santral hastalıklar
4.Sirkadiyen ritm uyku-uyanıklık bozuklukları
5.Parasomniler
6.Uyku ile ilişkili hareket bozuklukları
7.Diğer uyku hastalıkları

Uyku ile ilişkili solunum bozuklukları: Uyku sırasındaki solunumsal anormalliklerin tümü “uyku ile ilişkili solunum bozuklukları” başlığı altında sınıflanmıştır. Bu hastalıkların bir kısmında gündüz de solunum sorunları mevcuttur. Son sınıflamada bu hastalıklar obstrüktif uyku apne hastalıkları, santral uyku apne sendromu, uyku ilişkili hipoventilasyon sendromları klasik başlıklarının yanı sıra diğer sınıflamalardan farklı olarak uyku ile ilişkili hipoksemi sendromları ismi ile yeni bir alt başlık oluşturulmuş, horlama ise izole semptom olarak ele alınmıştır (29).

Uykuda solunum bozuklukları ile ilgili en dikkat çekici değişiklik, tanıda “Out of Center Sleep Testing-OCST” olarak tanımlanan çoğunlukla EEG içermeyen sınırlı parametrelili cihazların uyku apne sendromu tanısında kullanım için uygun olgunun ilk defa açıkça vurgulanmasıdır (29).

ICSD-3’e göre uyku ile ilişkili solunum bozuklukları 4 ana başlıkta incelenir (21):

1- Obstrüktif uyku apne sendromu

- Erişkinlerde
- Çocuklarda

2- Santral uyku apne sendromu

- Cheyne Stokes solunumuna bağlı santral uyku apnesi
- Cheyne Stokes dışı medikal durumlara bağlı gelişen santral uyku apnesi
- Yüksek irtifada görülen santral uyku apnesi
- İlaç ve madde kullanımına bağlı santral uyku apnesi
- Primer santral uyku apne sendromu
- Tedavi ile ortaya çıkan santral uyku apnesi

3- Uykuyla ilişkili hipoventilasyon sendromları

- Obezite hipoventilasyon sendromu
- Konjenital santral alveoler hipoventilasyon sendromu
- Hipotalamik disfonksiyonla birlikte geç başlangıçlı santral hipoventilasyon
- İdiyopatik santral alveoler hipoventilasyon
- İlaç ve madde kullanımına bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon
- Medikal hastalıklara bağlı uyku ilişkili hipoventilasyon

4- Uykuyla ilişkili hipoksemi sendromu

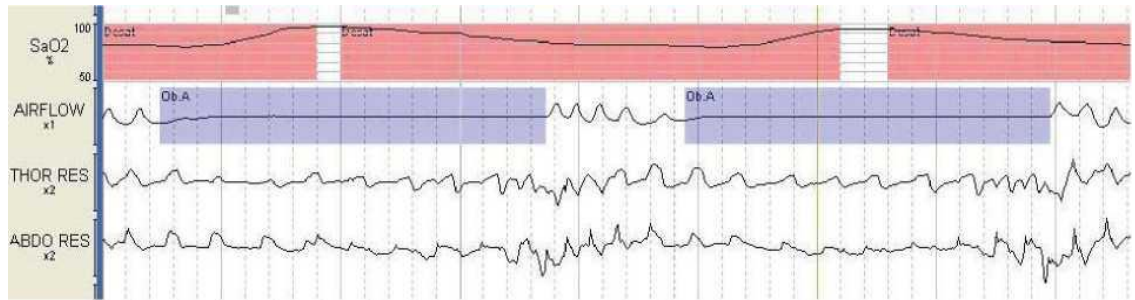
2.2. OBSTRÜKTİF UYKU APNE SENDROMU (OSAS)

2.2.1. Genel Tanımlar

Apne: Grekçe soluk almama anlamına gelir. Aşağıdaki koşulların her üçünün de karşılanması gerekir: (24) (30)

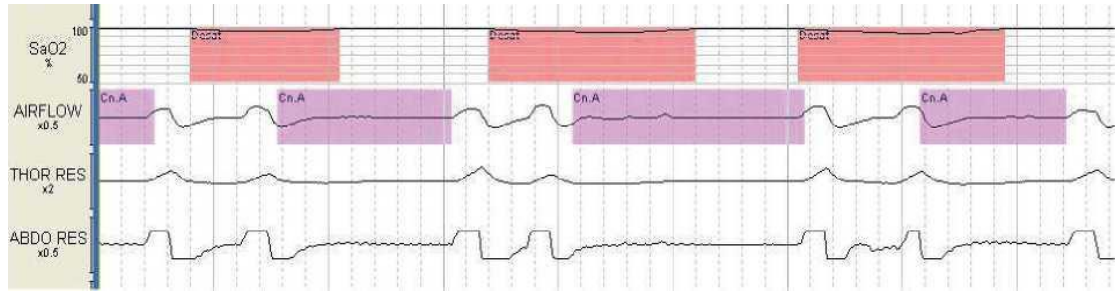
1. Termal sensörle ölçülen hava akımı sinyalinde $\geq \%90$ azalma
2. Süre ≥ 10 saniye
3. Sürenin $\geq \%90$ 'ının amplitüd kriteri sağlaması.

Obstrüktif Apne: Hava akımı yokluğunda sürekli, artan solunum çabası varlığıdır (30).



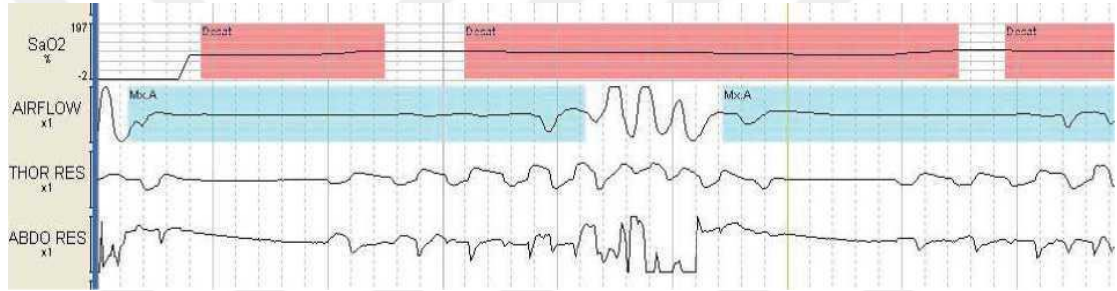
Şekil 2.1. Obstrüktif apne

Santral Apne: Hava akımı yokluğunda yani göğüs ve karında hareket olmadan solunum çabası yokludur (30) (31).



Şekil 2.2. Santral apne

Mikst Apne: İlk başta hem hava akımı hem solunum çabası yokken sonrasında sürekli, artan solunum çabası varlığıdır (30).



Şekil 2.3. Mikst apne

Hipopne: AASM 2007’de hipopne için 2 ayrı tanımlama mevcutken, AASM’nin 2012 skortlama kılavuzunda hava akımı ve oksijen desatürasyonundaki iki ayrı öneri kaldırılmış ve yeni hipopne kriterleri getirilmiştir (32) (30) (31):

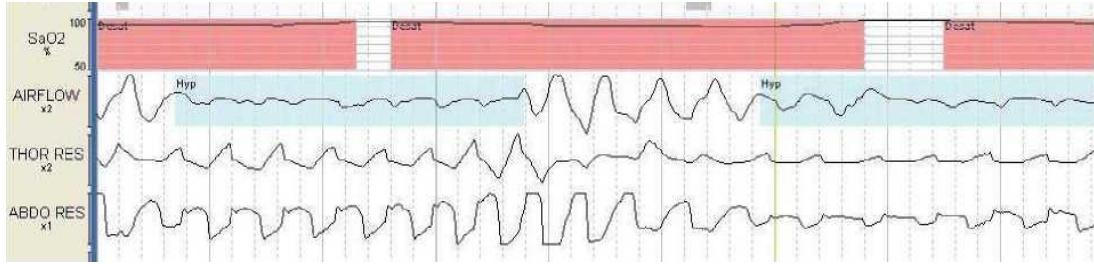
1. Hava akımında en az %30 azalma olmalı,
2. Bu azalma en az 10 sn sürmeli,
3. Solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya arousal olmalıdır.

Hipopnenin **obstrüktif hipopne** olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden birinin varlığı gereklidir:

1. Solunumsal olay sırasında horlama,
2. Hava akımı kısıtlanmasında giderek artma,
3. Solunumsal olay öncesinde var olmayan torakoabdominal paradoks hareket.

Hipopnenin **santral hipopne** olarak skorlanabilmesi için aşağıdakilerden hiçbirinin olmaması gereklidir:

1. Solunumsal olay sırasında horlama,
2. Hava akımı kısıtlanmasında giderek artma,
3. Solunumsal olay öncesinde olmayan torakoabdominal paradoks hareket.



Şekil 2.4. Hipopne

RERA (Respiratory Effort Related Arousal – Solunum çabası artışına bağlı arousal): Apne hipopne kriterlerine uymayacak şekilde, en az 10 saniye süresince artan solunum çabası veya nazal basınç sinyalinde düzleşme sonrası *arousal* şeklinde tanımlanmıştır. Solunum çabasını ölçmek için tercih edilen sensör özofagus manometresidir. Ancak nazal kanül ve indüktans pletismografisi de kullanılabilir (32) (33).

Apne İndeksi (AI): Uyku süresince görülen apnelerin her saat başına düşen sayısıdır (34).

Apne- Hipopne İndeksi (AHİ): Uyku süresince görülen apne ve hipopnelerin her saat başına düşen sayısıdır (34).

Oksijen Desaturasyon İndeksi (ODI): Uyku süresince görülen oksijen desatürasyonlarının her saat başına düşen sayısıdır (34).

Solunum Sıkıntısı İndeksi (Respiratory Disturbance Index = RDI): Uyku süresince görülen apne, hipopne ve RERA'ların her saat başına düşen sayısıdır (34).

Arousal: Uyku sırasında daha hafif uyku evresine veya uyanıklık durumuna ani geçişler olmasıdır (34).

Arousal İndeksi (ARİ): Uyku sırasında arousalların uyku saati başına düşen sayısıdır. Bu indeks 10'a kadar normal kabul edilir (35).

2.2.2. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) Tanı Kriterleri ve Sınıflaması

OSAS Tanı Kriterleri (1):

Erişkinde OSAS tanısı için (A+B) kriterleri veya C bulunmalıdır (29).

A.Aşağıdaki semptomlardan en az birisinin bulunması

- 1.Gündüz uyku hali, yorgunluk, dinlendirmeyen uyku, insomni
- 2.Hastanın uykusunda nefes durması veya kesilmesi ile uyanması
- 3.Hastanın yatak partneri veya başka bir gözlemci tarafından habitüel

horlama, uykuda nefes durması veya her ikisinin tanımlanması

4.Hastada hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon, inme, tip 2 diabetes mellitus, duygudurum bozukluğu veya kognitif disfonksiyon bulunması ve

B.PSG veya OCST(sınırlı parametrelili cihazlar)

1.PSG veya OCTS de saatte 5 veya daha fazla obstrüktif apne, mikst apne, hipopne veya RERA veya

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

AHI'ye göre OSAS sınıflaması yapılabilir (36).

☐ ☐ **Hafif düzeyde OSAS:** AHI: 5 ile 15 arası

☐ ☐ **Orta düzeyde OSAS:** AHI: 16 ile 30 arası

☐ ☐ **Ağır düzeyde OSAS:** AHI: >30

2.2.3. Epidemiyoloji

Obstrüktif uyku apne sendromu için sıklık (prevalans) bildirimleri büyük oranda erişkin toplumda yapılan kesitsel çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda tanım olarak $AHI \geq 5$ alındığında OSAS prevalansı erkeklerde %24, kadınlarda % 9 bildirilmiştir. Uykulu olma semptomuna ek olarak laboratuvarında uyku solunum çalışması ile OSAS tanı oranı 30-60 yaş erişkin erkeklerde %4, kadınlarda %2 bulunmuştur (4). Farklı toplumlarda yapılan araştırmalarda OSAS prevalansı erkeklerde %3.1-%7.5 aralığında, kadınlarda %2.1-%4.5 aralığında

bulunmuştur (33) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43). İleri yaş döneminde (65 yaş ve üstü) OSAS prevalansının arttığı tahmin edilmektedir (44). Orta yaş döneminde erkeklerde OSAS sıklığı kadınlardan daha fazla bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda 8/1 e dek yükselen erkek/kadın OSAS oranı epidemiyolojik çalışmalarda 2/1- 3/1 düzeylerine inmektedir (45). Türkiye’de OSAS prevalansı Köktürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %0,9-1,9 olarak bulunmuştur (46).

2.2.4. Risk Faktörleri:

Üst solunum yolunun genişliğini azaltan yada tıkanmasını kolaylaştıran faktörler OSAS eğilimini artırmakta olup, OSAS’ın en belirgin risk faktörleri obezite ve erkek cinsiyettir. OSAS’a eğilimi arttıran risk faktörleri Tablo 2.2 de sıralanmıştır.

Tablo 2.2. OSAS’a eğilimi arttıran risk faktörleri
• Şişmanlık • Yaş • Erkek cins • Irk • Sigara, alkol, sedatif kullanımı • Eşlik eden hastalıklar • Genetik faktörler

OSAS gelişimine ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, ilaçlar, genetik faktörler, hava yolu konfigürasyon ve çapı, uyku pozisyonu, üst solunum yolu kas ve refleksleri, ve sitokinler gibi birçok faktörün katkıda bulunduğu bilinmektedir (47) (48).

OSAS’da prevalansın 40-65 yaş grubunda arttığı ve 65 yaşından sonra azaldığı bildirilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşlanmanın vücut yağ dağılımı, doku esnekliği, solunum kontrolü, akciğer ve kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki etkisinin rol oynadığı, ayrıca yaşlılıkta artan eşlik eden hastalıkların üst solunum yolu obstrüksiyonlarına eğilimi arttırdığı sanılmaktadır. (49)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu’nda kadın/erkek oranı her yaş grubu için 1/3 olarak belirtilmiştir. Obezite, OSAS’a eğilimi arttırmaktadır (4) (50) (51) (52).

OSAS riski beden kitle indeksi (BKİ) >29 olanlarda 8-12 kat artmıştır. Üst vücut obezitesi olanlarda ve BKİ >40'dan büyük olan morbid obezlerde bu risk daha yüksektir (49) (53). Boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Boyun çevresinin erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm üstünde olması anlamlıdır (53). BKİ ve boyun çevresi değerlerinin hastalık olasılığını düşündüren önemli yardımcı değerler olduğu, ancak obezitenin tek başına OSAS tanısı koyduramayacağı bildirilmiştir (54).

Diğer risk faktörleri içinde erkek cinsiyet, sigara içme, alkol, sedatif ve hipnotik ilaç kullanımı sayılabilir. Bloom ve arkadaşlarının (55), 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 OSAS'la ilişkisi konusunda az sayıda veri mevcuttur. Redline ve arkadaşları (56), Amerikalı beyaz ve zenci gruplar arasında yaptıkları çalışmada, genç zencilerde OSAS riskinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bazı ailelerde OSAS insidansının ait oldukları toplumdan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (57). Ayrıca üst solunum yolunda yapısal değişikliklerle seyreden ve solunum merkezini etkileyen birçok konjenital ve genetik geçişli hastalıkta uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü belirtilmektedir (57) (58).

Sigara ve çevresel maruziyetin hava yolu inflamasyonunu arttırarak, alkol ve sedatif ilaç kullanımının ise üst solunum yolunun nöromusküler (hipoglossal sinirde iletiyi azaltarak) aktivitesini azaltarak OSAS için bir risk teşkil ettiği bilinmektedir (58) (59) (60).

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. Mikrognati özellikle OSAS ile birlikte. Burada küçük çeneye ve geriye yerleşme pozisyonuyla dil kökü posterior farenks duvarına yaklaşır ve farenks daralır. Spesifik

anatomik bozukluklar çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülür, bu akromegaliyi de içerir (61) (62) (63).

Risk faktörleri arasında diğer bir önemli grubu eşlik eden hastalıklar oluşturur. Bu hastalıkların bazılarında OSAS primer patolojiyken bazılarında ilişkili olduğu hastalığın sadece bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. OSAS ile ilişkili hastalıklar Tablo 2.3.'de gösterilmiştir (64).

Tablo 2.3. OSAS ile İlişkili Hastalıklar

Üst Solunum Yolu Patolojileri Hipertrofik tonsil, adenoid vejetasyon, alerjik rinit, septum deviasyonu, makroglossi, mikrognati, makrognati, nasal polip, larenks hastalıkları
Pulmoner Hastalıklar KOA, astım, restriktif akciğer hastalıkları
Kardiyovasküler Hastalıklar Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalıkları, aritmiler, kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon
Endokrinolojik Hastalıklar Obezite, diabetes mellitus (DM), hipotroidi, akromegali
Gastroenterolojik Hastalıklar Gastroözefageal reflü
Nörolojik Hastalıklar Myastenia gravis, nöropatiler, kas hastalıkları
Kollajen Doku Hastalıkları Lupus, romatoid artrit
Psikiyatrik Bozukluklar Depresyon, psikoz
Diğer Uyku Patolojileri Narkolepsi, insomnia

2.2.5. Fizyopatoloji

OSAS, uyku sırasında gelişen 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 OSAS'lı bireyler arasında değişkenlik göstermektedir. Ancak ortak olarak kabul gören patoloji ise

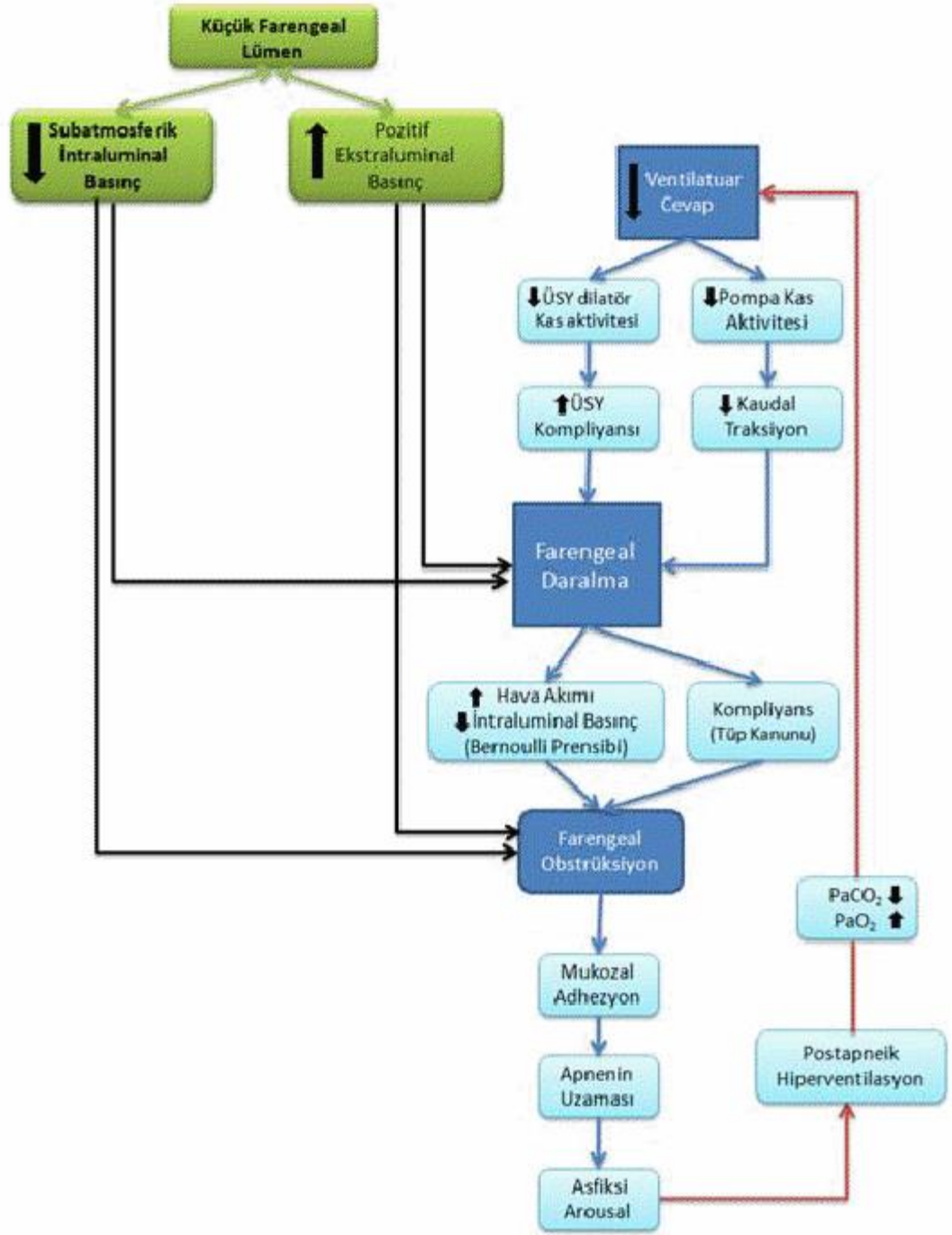
OSAS'lı hastaların %75'inden fazlasında velofarengeal/retropalatal bölgede meydana gelen hava yolu kollapsıdır (36).(Tablo 2.4.)

OSAS açısından diğer önemli yapılar ise üst solunum yolu dilatör kasları, farengeal duvarlar ve lateral farengeal yağ yastıklarıdır. Üst solunum yolu açıklığı, inspirasyon sırasında oluşan negatif intralüminal basıncın kollabe edici etkisine karşı üst solunum yolu dilatör kas aktivitesi arasındaki denge ile belirlenmektedir. Bu olay anatomik, mekanik, nöromüsküler ve santral olmak üzere birçok faktörden etkilenmesi nedeniyle karmaşık bir hale gelmektedir. Patogeneizde anahtar rol oynayan ve literatürde en çok kabul gören mekanizmalar “subatmosferik intralüminal basınç”, “ekspiratuar daralma”, “azalmış ventilatuar motor output” ve “starling rezistansı”dır. Bu konudaki tüm bilgiler birleştirilerek “Birleşik teori” oluşturulmuştur. Bu teoriye göre OSAS fizyopatolojisinde rol oynayan faktörlerden vazgeçilmez olanı, kollabe olmaya eğilimli farenkse sahip olmaktır. Farenksin kollabe olmaya eğilim nedeni ya lümeninin küçük olması ya da ekstralüminal basıncın artmış olmasıdır. Patolojinin başlangıç noktası üst solunum yolu dilatörleri üzerine ventilatör output'un azalmasıdır. Bu azalma sonucunda torasik pompa kasları da etkilenmektedir. Santral ventilatuar uyarıda azalma sonucunda üst solunum yolu dilatör kaslarının nöral uyarımında ve farengeal kas tonusunda azalma meydana gelir. Azalmış uyarının pompa kasları üzerine etkisi de kaudal traksiyonda azalma ve sonuçta üst solunum yolu kalibresinde azalma veya kompliyansında artma yoluyla eşdeğer düzeyde önemli olabilir. Bu nedenle pozitif ekstralüminal ve negatif intralüminal basınçların oluşturduğu kollabe edici transmural basınç farengeal daralmaya neden olur (65) (66). Farengeal havayolunda daralma, farengeal kompliyansa ve hava akımında artmaya neden olur. Lümen içindeki basınçta azalma daralmayı daha da artırır (Bernoulli kanunu) ve sonuçta tam obstrüksiyon gelişir. Bir kez obstrüksiyon oluşunca mukozal adheziv güçler ve yer çekimi apnenin uzamasına ve asfiksiye neden olur. Obstrüksiyonun düzelebilmesi için arousal gereklidir. Sonrasında oluşan hiperventilasyon, hipokapni ile ventilatuar motor output azalır ve olay tekrar başlar. Tüm bu mekanizmalar, döngünün başlangıç noktasını açıklayamamaktadır. Teoride azalmış ventilatuar motor output frenik motor nöronlarda geçici inhibisyona neden olan yutma işlemi gibi basit bir nedenle tetiklenebilir ya da sekresyonlara sekonder gelişen geçici hipoksi veya

mikroatelektaziler siklusu tetikleyerek hiperventilasyon, ardından hipokapni ve sonuçta apne veya hipopneye neden olabilir (65).

Özet olarak üst solunum yolu obstrüksiyonu, multipl anatomik ve fizyolojik bozuklukların bir araya gelmesi ve etkileşimi sonucunda meydana gelir. Ancak değişmeyen temel özellikler faringeal lümenin dar olması ve transmural basınçtır. Subatmosferik intralüminal basınç, transmural basıncın artmasına katkıda bulunmaktaysa da uykuda üst solunum yolu obstrüksiyonunun tek olası mekanizması değildir. Olayın üst solunum yolunda gerçekleşiyor olması bir neden değil sonuç olup, tetiği çeken faktörün santral mekanizmalar kaynaklı olduğu görüşü her geçen gün önem kazanmaktadır (65) (Şekil 2.5.).

Tablo 2.4. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler
1. Genel faktörler - Cinsiyet - Yaş - Obezite - Horlama - İlaçlar - Genetik
2. Anatomik faktörler - Spesifik anatomik lezyonlar - Boyun çapı - Baş ve boyun pozisyonu - Nazal obstrüksiyon
3. Mekanik faktörler - Hava yolu çapı ve şekli - Supin pozisyon - Üst solunum yolu (ÜSY) rezistansı - ÜSY kompliyansı - İntralüminal basınç - Ekstralüminal basınç - Torasik kaudal traksiyon - Mukozal adheziv etkiler - Vasküler faktörler
4. Nöromusküler faktörler - ÜSY dilatör kasları - Dilatör kas/diyafram ilişkisi - ÜSY refleksleri
5. Santral faktörler - Hipokapnik apneik eşik - Periyodik solunum - Arousal - Sitokinler



Şekil 2.5. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonunun fizyopatolojik mekanizması

2.2.6. Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri

2.2.6.1. Klinik Bulgular

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nun en sık rastlanılan semptomları: horlama, tanıklı apne, gündüz aşırı uyku hali, boğulma hissi ile uyanma ve uykusuzluktur (67) (68) (69). OSAS semptomları patofizyolojik olarak ana hatları ile uyku bozukluğuna bağlı ve sistemik semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (Tablo 2.5.).

Tablo 2.5. OSAS Semptom ve Sonuçları	
Uyku Bozukluğuna Bağlı Semptomlar	Sistemik Semptomlar ve Sonuçlar
- Horlama - Tanıklı apne - Gündüz aşırı uyku hali - Yetersiz uyku -Bilişsel bozukluklar - Karakter ve kişilik değişiklikleri - İmpotans	- Kardiyak aritmiler - Sistemik hipertansiyon - Miyokard infarktüsü - Serebrovasküler olay - Pulmoner hipertansiyon - Polisitemi - Ani ölüm

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 (36). Sıklıkla doktora başvurunun ilk sebebidir.

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. 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 (36).

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 (36).

Gündüz Aşırı Uyku Hali (GAUH): Uyku sırasında tekrarlayan apne, hipopne, arousal'lar sonucu gelişen uyku bölünmeleri nedeniyle hastalar ertesi gün aşırı uyku ihtiyacı hissederler. 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. GAUH toplumda %5 oranında görülür. Ciddi iş ve trafik kazalarına neden olabilir. Bu durum çocuklarda hiperaktivite gelişmesiyle de kendini gösterebilir (36).

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

Gündüz aşırı uyku halinin belirlenmesinde bugün en sık kullanılan yöntem “Epworth Uykululuk Skalası”dır (Epworth Sleepiness Scale = ESS). Subjektif bir değerlendirme olan bu yöntem ile hastalara aşırı yorgun oldukları zaman dışında bazı durumlarda uykuya dalma olasılığının ne olduğu sorulur, 10 puan ve üzeri pozitif olarak kabul edilir (34) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Epworth uykululuk anketi
Aşırı yorgun olduğunuz zamanlar dışında, aşağıdaki durumlarda uykuya dalma olasılığınız nedir?
0- Kesinlikle yoktur
1- Az olasılıkla olur
2- Orta olasılıkla olur
3- Yüksek olasılıkla olur
- Oturur durumda ve gazete/kitap okurken - Televizyon seyrederken - Pasif olarak toplum içinde otururken (Ör: tiyatro veya konferans izlerken) - Ara vermeden en az bir saatlik araba yolculuğu - Öğleden sonralarla uzanınca - Birisi ile oturup konuşurken - Alkol alınmamış öğle yemeğinden sonra sessiz ortamda otururken - Trafik birkaç dakika durduğunda arabada beklerken

Kardiyopulmoner semptomlar: Bu hastaların bir kısmı gece boğulma hissi ile uyanmaktadır. OSAS'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 (70).

OSAS'lı olgular uyku sırasında çarpıntı veya ritm bozukluğu tarif edebilirler. Nokturnal aritmiler OSAS'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 (36).

Nöropsikiyatrik semptomlar: OSAS'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 (36).

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. OSAS'lı olguların %30'unda depresyon olduğu saptanmıştır. Bu da aile yaşantısını, sosyal ilişkilerini ve iş hayatını etkiler (36).

2.2.6.2. Fizik Muayene

OSAS'lı hastaların fizik muayenesinde kesin tanı koydurucu bir bulgu yoktur. Ancak OSAS'ın ÜSY anormallikleri, pulmoner, endokrin, psikiyatrik ve nöromusküler birçok hastalıkta daha sık görülmesi nedeniyle, şüpheli bir olgunun multidisipliner bir yaklaşımla göğüs hastalıkları, KBB, nöroloji, psikiyatri ve diş hekimliği uzmanlarından oluşan geniş bir hekim grubu tarafından gerek tanı ve gerekse tedavi aşamasında birlikte değerlendirilmesi gerekir (34).

OSAS'lıların çoğu obez, kısa-kalın boyunlu olgulardır. Ancak OSAS'lıların en az %40'nın obez olmadığı da unutulmamalıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda da boyun çevresinin OSAS için belirleyici bir faktör olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde 43 cm, kadınlarda ise 38 cm (17 ve 15 inch) üstü anlamlı kabul edilmektedir (34).

En klasik fizik muayene bulguları üst solunum yoluna ait bulgulardır. Bunlar; büyük ve gevşek yumuşak damak, büyük, sarkmış ve ödemli bir uvula, hipertrofik tonsil, artmış orofarengeal katlantılar ve küçük bir orofarengeal orifis' dir. Eşlik eden hastalıkların (KOA, hipotiroidi, akromegali vs.) bulguları da tanıda yardımcı olur. Olguların %30-50' sinde sistemik hipertansiyon vardır. Aritmiler, siyanoz, sağ kalp yetmezliği ve kr. kor pulmonale bulguları saptanabilir (34).

Birçok hastada fizik muayenenin normal olabileceği ve bu durumun OSAS tanısını ekarte ettirmeyeceği de unutulmamalıdır (34).

2.2.6.3. Tanı Yöntemleri

2.2.6.3.1. Radyolojik Tanı

ÜSY'nun görüntülenmesi, OSAS'ın biyomekanik temelini, patofizyolojisini ve çeşitli tedavi yöntemlerinin etki mekanizmalarını daha iyi anlamamızı sağlayan bir araştırma tekniğidir. Ancak OSAS tanısından çok uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesi ve uygulanan tedavinin değerlendirilmesinde kullanılırlar (71).

a.Sefalometri: Sefalometri baş ve boyun bölgesinin standartlaşmış lateral grafisidir. Bu teknik kolay uygulanabilen, BT ve MR'a göre daha ucuz ve her yerde yapılabilecek bir yöntemdir. Obstrüktif uyku apne problemlerine öncülük eden kraniofasial defektlerin tespitinde yararlıdır (72).

b.Bilgisayarlı Tomografi (BT): Üst solunum yolunun boyutları, kesitsel alanı ve komşu dokular hakkında, üstün kemik ve yumuşak doku resolüsyonu sayesinde ayrıntılı bilgiler sağlayan, yaygın olarak bulunan, non-invaziv,kolay uygulanabilir, ancak pahalı ve radyasyon maruziyeti olan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku, özellikle de adipoz doku resolüsyonu açısından MR'a kıyasla daha kısıtlı bilgi sağlar (73).

c.Manyetik Rezonans (MR): OSAS'lı olgularda adipoz doku dahil ÜSY ve çevre yumuşak dokuları, radyasyona maruz kalmadan aksiyal, sagittal ve koronal planlarda mükemmel görüntüleyebilen, güçlü, noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Özellikle radyasyon maruziyeti olmadan, uykuda ve uyanıkken uygulanabilmesi bu yöntemi ÜSY görüntüleme çalışmaları için ideal kılmaktadır (73).

d.Floroskopi: Uyanıkken ve uykuda ÜSY'nun dinamik incelenmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Lateral floroskopi ve polisomnografi'nin birlikte uygulanmasına ise somnofloroskopi ismi verilir. İnceleme sırasında dil ve farengeal bölge kalın bir tabaka baryumla kaplanır. AP görüntülerde alınmadıkça yalnızca iki boyutlu görüntü sağlar. Radyasyon maruziyetinin de olması rutin kullanımını sınırlamaktadır (73).

e.Akustik Refleksiyon: ÜSY'na gönderilen ses dalgalarının yansıması esasına dayanan ve ÜSY alanının hesaplanmasına imkan sağlayan noninvaziv bir tekniktir. Basit, ucuz, radyasyon maruziyetinin olmadığı, bu nedenle aynı hastaya birçok kez uygulanabilecek bir tekniktir. Önemli bir diğer avantajı, ÜSY'nun dinamik görüntülenmesine imkan sağlamasıdır. Ancak ÜSY'nın anatomik yapısı hakkında bilgi veremez (73).

2.2.6.3.2. Endoskopik Tanı

Nazofarengolarenoskopi: OSAS'lı olgularda dinamik hava yolu değişikliklerini incelemek ve hava yolunun kollabe olduğu seviyeyi belirlemek amacıyla burundan glottise kadar ÜSY'nun değerlendirilebildiği bir tanı yöntemidir. İnvaziv olmakla birlikte, kolay uygulanabilen ve radyasyon maruziyetinin olmadığı bir tekniktir. İşlem sırasında hastaya Müller manevrası (ağız ve burun kapalı iken

hastanın zorlu inspirasyon yapmaya çalışması) yaptırılarak kollapsın derecesi ve seviyesi belirlenir (73).

2.2.6.3.3. Polisomnografi (PSG)

OSAS tanısında altın standart yöntem polisomnografidir (PSG). PSG, uyku sırasında nörofizyolojik, respiratuar, kardiyovasküler, diğer fizyolojik ve fiziksel parametrelerin, genellikle bütün gece boyunca, eş zamanlı ve devamlı kaydedilmesi işlemidir. PSG, uyku evreleri yanında birçok fizyolojik parametrenin ayrıntılı izlenmesine ve çeşitli organ sistemlerinin fonksiyonu, uyku ve uyanıklık sırasındaki etkileşimleri konusunda bilgi vermektedir (74). Standart bir PSG’de kaydedilmesi gereken parametreler Tablo 2.7.’de görülmektedir.

Tablo 2.7. Standart bir PSG’de kaydedilmesi gereken parametreler

1. Elektroensefalografi (EEG)
2. Elektrookülografi (EOG)
3. Elektromiyografi (EMG-çene)
4. Oronazal hava akımı
5. Torakoabdominal hareketler
6. Oksijen satürasyonu
7. Elektrokardiyografi (EKG)
8. Elektromiyografi (EMG-Anterior tibial kas)
9. Vücut pozisyonu

EEG, EOG, submental EMG; uyku evrelemesini, yüzeysel uyku (NREM evre 1,2), derin uyku(NREM evre 3) ve REM uykusunun ayırımını ve bu sırada oluşabilecek patolojik bulguların değerlendirilmesini sağlar.

Oro-nasal hava akımı ve solunumsal çabanın değerlendirilmesi (torako-abdominal hareketler), apnenin varlığını, tipini (obstrüktif, santral, mikst ayırımını) ve süresini saptamamızı sağlar.

Oksijen satürasyonunun izlenmesi, postapneik ve/veya nonapneik desatürasyonların varlığını, derecesi ve süresini saptar.

Nabız ve elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile kardiyak patolojilerin (ritm bozuklukları, myokard iskemisi, ventriküler hipertrofi vs.) ve apneik epizodlarla ilişkisinin saptanması mümkün olur.

EMG tibialis ile, uyku sırasındaki periyodik bacak hareketleri araştırılır (74).

AASM'nin 1997 yılında yayınlayıp 2005'te ve son olarak 2014'te yeniden düzenlediği rapora göre PSG endikasyonları Tablo 2.8.' te görülmektedir (21).

OSAS'ta karakteristik PSG bulguları ise şöyledir (34):

- Yüzeysel uykuda (NREM Evre 1, 2) artma, derin uyku (NREM Evre 3) ve REM periyodunda azalma izlenir.
- Sık tekrarlayan apneler (genellikle obstrüktif), hipopneler ve arousal'lar saptanır.
- Klinik önemi olan olgularda AHI >15'tir.
- Sık tekrarlayan oksijen desatürasyonu epizodları izlenir.
- REM uykusu; apnelerin sıklığını, süresini, oksijen desatürasyonunun derecesini ve süresini artırmaktadır.
- Paradoksal karın ve göğüs hareketleri tipiktir.
- Apne sırasında kalp hızı genellikle yavaşlar ve postapneik dönemde hızlanır, aritmiler görülebilir.
- Solunum sesi kaydı yapıldıysa, sık tekrarlayan apne epizodları ile kesilen düzensiz, gürültülü horlama duyulur.

Tablo 2.8. PSG endikasyonları
1. Uykudaki solunum bozuklukları • Uykuda Solunum Bozuklukları (USB) tanısında • CPAP veya BPAP cihazının titrasyonunda • USB tedavisi için yapılacak cerrahi öncesi ve sonrasında • CPAP tedavisi sonuçlarının değerlendirilmesi ve takibinde
2. Diğer solunumsal hastalıklarda (özellikle KOAH' da) USB semptomları varsa
3. Narkolepsi
4. Parasomni ve uyku ile ilişkili epilepsiler
5. Huzursuz bacak sendromu ve periyodik ekstremite hareketleri hastalığı
6. İnsomni ile birlikte olan depresyon
7. Sirkadiyen ritm bozuklukları

2.2.7. OSAS Tipleri

Yakın zamana kadar OSAS tek bir klinik tablo gibi kabul görmüş, apne ve hipopnelerin pozisyonla, uyku evreleriyle ilişkisi gözardı edilmiş, dolayısıyla tedavi yaklaşımları da yetersiz kalmıştır. Bugün için OSAS; 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 OSAS tablosu, klasik OSAS olarak kabul edilebilir (75) (76).

ICSD-3 ve daha önceki uyku bozuklukları sınıflamalarında OSAS başlığı gruplara, tiplere veya alt başlıklara ayrılmamış olsa da literatürdeki OSAS tipleri şunlardır;

Pozisyon bağımlı (pozisyon ilişkili, pozisyonel) OSAS: OSAS tanısı alan (Total AHİ > 5) bir olguda, nonsupin-AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, supin-AHİ'nin nonsupin AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (36) (Tablo 2.9.).

Tablo 2.9. Pozisyon bağımlı OSAS Tanı Kriterleri

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

REM bağımlı (REM ilişkili) OSAS: OSAS tanısı alan (Total AHİ > 5) bir olguda, NonREM-AHİ'nin normal sınırlarda olması (<5) şartıyla, REM-AHİ'nin NonREM-AHİ'den en az iki kat veya daha fazla olması durumudur (36) (Tablo 2.10)

Tablo 2.10. REM Bağımlı OSAS Tanı Kriterleri

- Total AHİ > 5
- NonREM-AHİ < 5
- REM-AHİ > NonREM-AHİ (En az 2 kat veya daha fazla)

Pozisyon ve REM bağımlı (Pozisyon ve REM ilişkili) OSAS: Pozisyon ve REM bağımlı OSAS tablolarının bir arada bulunmasını ifade etmektedir. Bu

durumda en yüksek AHİ değeri REM döneminde+supin pozisyonunda (REM+Supin-AHİ) yatarken görülmektedir (36).

Üst solunum yolu rezistansı (direnci) sendromu(Upper Airway Resistance Syndrome-UARS): Apne ve/veya hiponeye 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. ICDS-3 te ayrı bir hastalık tablosu olarak değil, OSAS'ın bir paterni olarak tanımlanmıştır (36).

Tablo 2.11.'de yer alan ilk 4 kriterin mutlaka birarada bulunması ile tanı konur ve PAP titrasyonu gecesinde yüksek basınçların saptanması ile hem tanı desteklenir, hemde tedavi basıncı titre edilmiş olur.

Tablo 2.11. UARS Tanı Kriterleri

- GAUH (+)
- AHİ < 5
- RERA > 10
- ODİ < 5
- PAP tedavisine yanıt (+)

Kompleks uyku apne sendromu (COMP-SAS): OSAS 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 (36).

Gizli (Occult) OSAS: Klinik olarak OSAS düşünülen, ancak PSG negatif bulunan bir olguda yakınmalarının devam etmesi nedeniyle 6 ay içinde uygulanan başka bir PSG'nin pozitif bulunması durumudur. OSAS tanı kriterleri bu tablo için de geçerlidir. Azımsanmayacak bir oranda olgu varlığı bildirilmektedir (36).

Overlap sendromu: OSAS'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 Overlap Sendromu denildiğinde daha çok OSAS+KOAH birlikteliği anlaşılmaktadır (36).

2.2.8. OSAS Tedavisi

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

İkinci adım; KBB konsültasyonu istenerek, üst solunum yolunda obstrüksiyona neden olan patolojilerin ve varsa cerrahi tedavi endikasyonunun belirlenmesidir. European Respiratory Society (ERS) raporunda da görüleceği üzere; OSAS 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 (36).

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda altın standart tedavi yöntemi de PAP tedavisidir. Esas olarak orta ve ağır dereceli OSAS'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 (36).

Ağız içi araç tedavisi veya cerrahi tedavi için en uygun hasta grupları basit horlaması veya hafif dereceli OSAS'ı 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 (36).

OSAS tedavi algoritması Şekil 2.6.'da gösterilmiştir.

2.2.8.1. Genel Önlemler

1. Kilo Verme: Obezite, OSAS 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 OSAS hastalarında tedaviye kilo verme programlarının eklenmesi önerilmektedir (77) (78).

2. Yatış Pozisyonu: Supin pozisyonda yatıldığında yer çekiminin etkisi ile dil ve yumuşak damak geriye doğru yer değiştirerek havayolu kesit alanını azaltmakta ve obstrüksiyon riskini arttırmaktadır. Obstrüktif uyku apne sendromlu

hastaların %50-60 kadarında supin AHİ, lateral pozisyondan en az iki kat fazladır ve bu durum pozisyonel uyku apne sendromu olarak adlandırılır. 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 (36).

Genç, OSAS 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 (36).

3. Alkol ve Sedatif-hipnotiklerden Sakınma: Alkol, diyafragmatik aktiviteyi etkilemeksizin farenks dilatör kaslarının elektromyografik aktivitesini, nörolojik stimülasyonu baskılayarak azaltır. Böylece farenks kollapsı kolaylaşır. Apneli bireylerin uyumadan 4-5 saat önce alkol alımını kesmesi gerekmektedir. Sedatif-hipnotik ilaç kullanımı ise; orofarenksin ve larenksin rijiditesini sağlamada önemli rol oynayan kasları innerve eden sinirlerin aktivasyonunu azaltarak ÜSY kollapsını kolaylaştırır (79).

4. Eşlik eden hastalıkların tedavisi: OSAS'ın pek çok hastalıkla ilişkisi vardır. Ancak bunlar içinde özellikle hipotiroidi ve akromegalinin ayrı bir yeri vardır. Çünkü bu hastalıklarda tek başına hastalığa özgü tedavi verilmesi OSAS'ı ortadan kaldıracılabilmektedir (79).

5. Davranışsal Değişiklikler: OSAS hastalarında sık görülen gündüz uykululuk 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 (80). Ayrıca hastalara gece uyumalarını zorlaştıran veya engelleyen her türlü alışkanlığı yaşam biçiminden çıkarmaları, diğer bir deyişle uyku hijyenine dikkat etmeleri tavsiye edilmelidir.

2.2.8.2. Medikal Tedavi

Farmakolojik tedavinin OSAS'ta önerilmesi için elimizde henüz yeterli kanıt yoktur. Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda, OSAS tedavisinde kullanılabilecek, semptomları ortadan kaldıran, solunumsal olayları azaltan ve oksijen saturasyonunu arttıran herhangi bir ilaç bulunamamıştır. İlaç tedavilerinden yalnızca hipotiroidi saptandığında tiroid hormonu verilmesi ve akromegali varlığında somatostatin uygulaması önem taşımaktadır. Rinit veya adenotonsiller hipertrofiye bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonu olan, hafif-orta OSAS tanılı çocuk hastalarda intranazal steroid kullanılması önerilmektedir. Narkolepsi tedavisinde kullanılan modafinil ve armodafinil ise OSAS tanısı ile CPAP tedavisi verilen ve tedavi uyumu iyi olmasına karşın gündüz uykululuğu süren hastalarda önerilmektedir (76) (81).

2.2.8.3. Pozitif Havayolu Basıncı (PAP) Tedavisi

Tüm hastalara önerilecek “genel önlemler” haricinde, “PAP cihazları” OSAS tedavisinde halen en önemli ve etkin yöntemdir. PAP tedavisi OSAS için altın standart tedavi yöntemidir (36).

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. 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 (36).

PAP tedavisinde kullanılan başlıca non-invaziv mekanik ventilatör çeşitleri;

- CPAP
- Auto-CPAP (APAP)
- BPAP
- Auto-BPAP
- BPAP-ST
- AVAPS
- Servo-Ventilatör

CPAP: PAP tedavi tekniklerinin ilki olan CPAP, OSAS'ın standart, etkin ve güvenli bir tedavi şeklidir (82). CPAP cihazı; oda havasını istenilen basınçta hastaya düşük dirençli bir hortum ve maske aracılığıyla ileten, yüksek devirli motoru sayesinde sürekli pozitif basınç verebilen, bu sayede hastanın üst solunum yolunu açık tutmayı başaran iyileştirici bir tedavi cihazıdır. 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. Cihaz marka özelliklerine göre 0.1 veya 0.5 cmH₂O artışlarla basınç ayarları yapılabilir (83).

OTOMATİK CPAP (APAP): APAP cihazlarının çalışma prensipleri (basınç düzenleme algoritmaları) markalara göre değişse de, çoğunlukla hava akımı amplitüd değişikliklerinde, hava akım limitasyonlarında, horlama varlığında (vibrasyon) ve/veya havayolu impedansındaki değişikliklere göre basınç artışı ve azaltması yapar. 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 (36).

APAP cihazları sıklıkla pozisyonel veya REM ile ilişkili OSAS hastalarında kullanılmaktadır. Santral uyku apne sendromu, Uvulopalatofarengoplasti (UPPP) operasyonu geçirmiş olanlarda veya hipoventilasyon varlığında APAP kullanılmamalıdır (36).

BPAP: 1990 yılında Sanders ve Kern tarafından CPAP'a alternatif olarak geliştirilmiş ve OSAS hastalarındaki potansiyel etkinliği gösterilmiştir. 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 OSAS hastalarında (ek olarak restriktif veya obstrüktif pulmoner patoloji, hipoksemi-hipoventilasyon gibi hastalıkların eşlik etmediği) her iki cihazın farklı etkisi olmadığı gösterilmiştir (36).

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 (36).

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 (83). Hipoventilasyon varlığında ilk seçilecek cihaz BPAP olmalıdır (36).

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 (83).

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 (36).

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 her soluğunda tidal volümü hesaplayıp, dakika ventilasyon, ortalama tidal volüm ve hedef tidal volüm arasındaki dengeyi sağlamak için basınç ayarlaması yapar (84).

Özellikle hipoventilasyonu olan obez hastalarda endikasyon düşünülebilir, ayrıca göğüs duvarı patolojisi olanlar ve nöromusküler hastalıkları olanlarda özellikle hipoventilasyonla baş edebilmek için kullanılması önerilmektedir (36).

ADAPTİF SERVO VENTİLATÖR (ASV): PSG’de Cheyne Stokes Solunum tanımına uyan solunum patolojisi varsa veya santral apneler ağırlıktaysa bu cihazlar tercih edilebilir. 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 (36).

PAP Tedavisi Endikasyonları: AASM’nin hazırladığı rapora göre;

1) Orta ve ağır dereceli (AHİ>15) OSAS’lılarda

2) Hafif dereceli (AHİ 5-15 arası) OSAS’lı olup beraberinde belirgin semptomların, kardiyovasküler veya serebrovasküler risk faktörlerinin varlığında PAP endikasyonu doğmaktadır (85).

Tablo 2.12. PAP Kullanımında Olası Sorunlar ve Çözümleri	
Sorun	Çözüm
Klostrofobi	Sakinleştirici medikal tedavi, burun içi maskelerin tercihi
Maske kaçığı	PAP öncesi maskeyi yüze iyi yerleştirmek, eğitim, maske tipi veya boyutunu değiştirmek
Cilt hasarı (yara/alerji)	Maskeyi aşırı sıkmaktan kaçınmak, değişik maske çeşitleri denemek (ör: burun içi maske), maskenin cilt ile temasını engellemek (ör: Bant / vazelin vs)
Ağızdan hava kaçığı	Öncelikle olası nazal konjesyon tedavisi verilir.
Ağız Kuruluğu	Çene bantı, ısıtıcı-nemlendirici, oro-nazal maske, diğer PAP modalitelerini denemek
Nazal Konjesyon	Nasal steroid ve antihistaminik (eğer alerjik komponent varsa), Oro-nasal maske, ısıtıcı-nemlendirici, topikal dekonjestan, nazal salin solüsyon kullanmak
Epistaksis	Nazal salin solüsyon, ısıtıcı-nemlendirici kullanımı
Burun içi kuruluk/ağrı	Isıtıcı-nemlendirici kullanımı
Rinit/Rhinore	Nazal ipratropium bromid kullanımı
Basınç intoleransı	Başlangıç basıncını düşük başlamak (rampa kullanımı), BPAP, flexible PAP veya APAP ile değişim, yatağın başucunu yukarı kaldırmak, yan yatmak, kilo vermek
Hava yutma/karın şişliği	BPAP veya flexible PAP a geçmek, basıncı düşürmek
İstemsiz maske çıkartma	PAP cihazında düşük basınç alarmını ayarlamak, basıncı artırmak denenebilir

2.2.9. OSAS Sonuçları

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS) tedavisinin yapılmaması ya da aksatılması nedeniyle bir dizi sistemik ve vasküler hastalıklar gelişir. Sosyo ekonomik sonuçları toplum sağlığı açısından son derece önemlidir (Tablo 2.13.).

Tablo 2.13. OSAS'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

Kardiyovasküler Komplikasyonlar

Hipertansiyon: OSAS'lılarda sistemik hipertansiyon (HT) %30-50 oranında görülür. OSAS'lı obezlerde bu risk non-obezlerin 4.3 katıdır (36).

OSAS'lılarda HT mekanizmaları;

- 1) Hipoksemi
- 2) İntratorasik basınç dalgalanmaları
- 3) Baroreseptör fonksiyonu
- 4) Vasküler disfonksiyon
- 5) Yüksek plazma adenozin düzeyi

Kardiyak Aritmiler: Obstrüktif Uyku Apne Sendromluların yarısında aritmiler görülebilir. En sık sinus bradikardisi (%7), sinüs arresti (%8), A-V blok

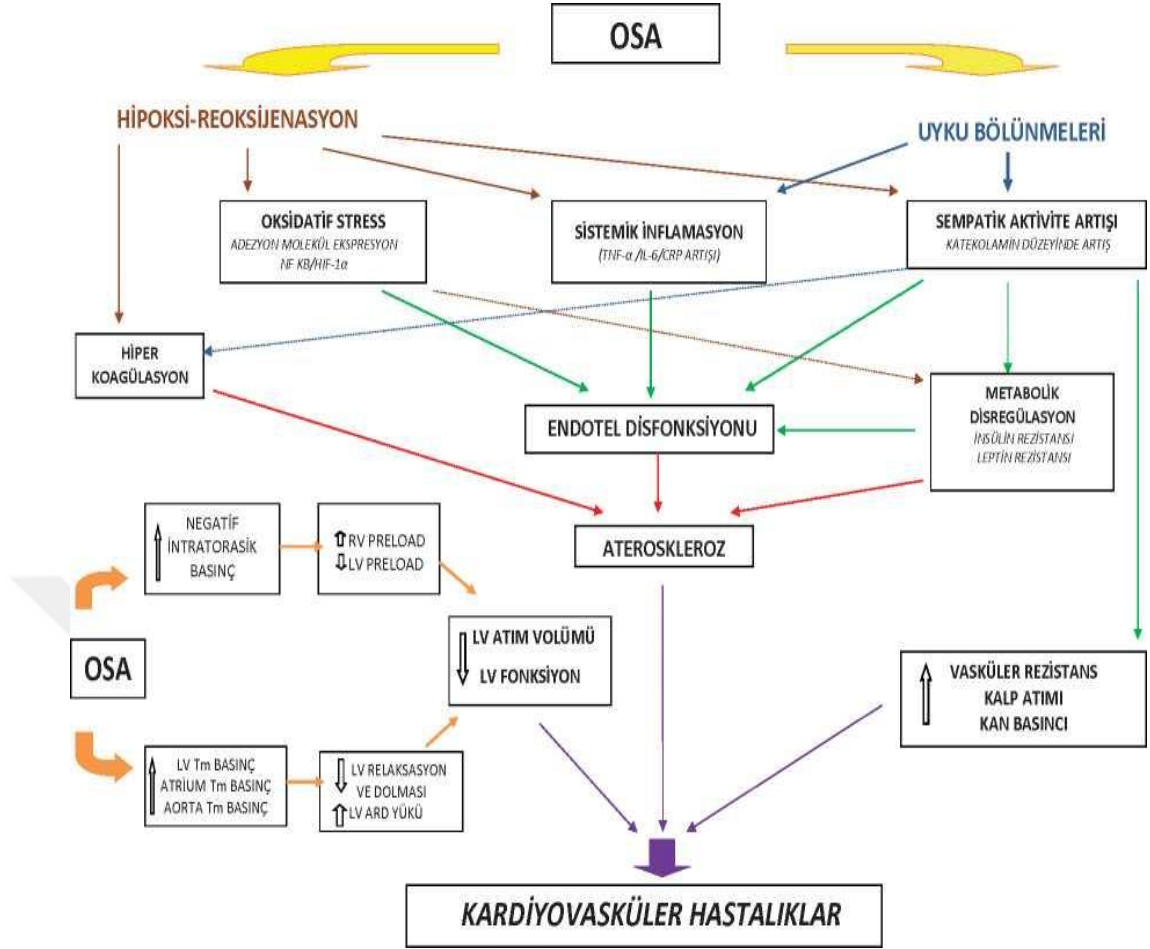
(%11), ventriküler prematür atımlar, ventriküler taşikardi (%1-3), sinüs taşikardisi (%1-3) görülür (86) (87).

Sol Kalp Yetmezliği: Kapalı hava yoluna karşı yapılan inspiryum; intratorasik negatif basınç artışı ve sağ kalbe venöz dönüşü artırır, 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 OSAS bulunurken, OSAS'da konjestif kalp yetmezliği (KKY) riski 2.38 kat artar (36).

Koroner Arter Hastalığı (KAH): Uyku sırasında tekrarlayan hipoksemiler, sistemik HT ve artmış sempatik aktivite ateroskleroza kolaylaştırmaktadır. OSAS'lı hastalarda gece tekrarlayan hipoksi/ reoksijenasyon periyotları oksidatif stresi başlatarak, endotel fonsiyon kaybına neden olur. Endotel fonksiyon kaybı ateroskleroza zemin hazırlar. Oksidatif stres OSAS'da mortalite ve morbiditeyi arttıran temel mekanizmalardandır. Anjiyografi ile KAH tespit edilen kadın hastaların %30'unda, erkek hastaların %37'sinde OSAS saptanmıştır. KAH olan hastaların ise %50'sinde OSAS görülmektedir (88) (89).

Sağ Kalp Yetmezliği ve Pulmoner HT: Obstrüktif Uyku Apne Sendrom'lu olgularda hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon ve remodelling sonucu pulmoner HT gelişebilir. Görülme sıklığı %20-41'dir. Overlap sendromunda sıklığı artar (36).

Serebrovasküler Hastalık: İnmeli hastaların %45-90'nında OSAS saptanmıştır. Normal uykuda NREM'de serebral kan akımı ve intrakranial basınç azalır, REM'de artar. OSAS'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 (90).



Şekil 2.7. OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Pulmoner Komplikasyonlar:

Overlap sendromu, OSAS ve diğer solunum sistemi hastalıkları (KOAH, astım, kistik fibrozis ve interstisiyel akciğer hastalığı) ile birlikteliği ifade eder. OSAS ve KOAH birlikteliği, tek tek hastalıkların klinik durumundan daha ağırdır. OSAS'lı hastalarda KOAH seyri, hızlı ve prognozu kötüdür. OSAS, noktürnal astım patogenezinde rol oynar. OSAS ve bronş astımı olan olgularda astım ataklarını başlatabilir. CPAP tedavisi, astımda noktürnal atakları kontrol altına alır ve bronş aşırı duyarlılığını azaltır (91).

Metabolik ve Endokrinolojik Komplikasyonlar:

Obezite: Normalde yavaş dalga uykusunda salınan büyüme hormonu, OSAS'lılarda derin uyku kaybı nedeniyle supresedir, lipoliz bozulur ve obezite artar. OSAS'lı çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği görülebilir (92).

İnsülin Direnci: AHİ ve oksijen saturasyonu (SaO₂) ile insülin direnci arasında net bir ilişki vardır. Metabolik etkiler oksijen desaturasyonu ile ilişkili olup, OSAS'da insülin direnci %20 dolayındadır. CPAP kullanımına başladıktan 3 ay sonra metabolik bozukluk düzelir (36).

Diabetes Mellitus (DM): OSAS'da Tip-2 DM %30 oranında görülür. Tip-1 diyabetli çocuk hastalarda ve diyabetik nöropatili erişkin hastalarda OSAS sıktır. OSAS 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 (36).

Metabolik Sendrom (MS): Temel patofizyolojik olay insülin direnci ve hiperinsülinizmdir. OSAS'da metabolik sendrom prevalansı yüksektir. Metabolik sendrom ve OSAS birlikteliğinde, OSAS'a bağlı metabolik sendrom, özellikle obezite, hipertansiyon, dislipidemi, seks hormonları, inflamasyon, vasküler yapılar bozukluğu, leptin, insulin rezistansı ve uyku deprivasyonu tarafından olumsuz etkilenir (36).

Tanı kriterleri:

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

Libido Azalması ve Empotans: Hipotalamik-hipofizer-testiküler fonksiyon bozukluğuna bağlı olup, %28-50 oranında görülür ve AHİ ile koreledir.

Nöropsikiyatrik Komplikasyonlar:

- Depresyon (%30)
- Anksiyete ve ajitasyon
- Bilişsel bozukluk
- Karar verme yeteneğinde azalma, hafızada zayıflama, unutkanlık, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması
- Kişilik değişikliği

- Diğer psikolojik bozukluklar (somatizasyon, obsesyon-kompulsiyon, düşmanlık, noktöurnal panik ataklar, psikotik epizotlar)

Obstrüktif Uyku Apne Sendromu, majör depresif bir epizodun semptomlarını kolaylıkla taklit edebilir. Depresyon, OSAS'da görülen en sık ruh durumu bozukluğudur. Kadınlarda depresif semptomlar daha fazladır (36).

Nefrolojik Komplikasyonlar:

Obstrüktif Uyku Apne Sendromlularda apne sırasında tekrarlayan hipoksi ve intraplevral negatif basınçtaki dalgalanmalar sonucunda sağ atrium duvarında oluşan gerilmelerle atriyal natriüretik peptid (ANP) salınımı artar. ANP, renin-angiotensin-aldosteron sistemini baskılar, böylece idrar ve sodyum atılımını artırır. Noktüri %28 oranında olup, oldukça sıktır. Noktüri miktarı AHI ile doğru orantılıdır. Hastalarda proteinüri ve noktöurnal enürezis de görülebilir (93).

Gasrointestinal Komplikasyonlar:

Üst solunum yolu obstrüksiyonu sırasında, artmış solunum çabası ve abdominal basınçla gastrik basınç artışı gastro-özefageal reflüye neden olur. Geceleri göğüste yanma yakınması belgindir. İntermittan hipoksemi, hiperlipidemi, hepatik steatoza yol açabilir (36).

Hematolojik Komplikasyonlar:

Normalde uykuda eritropoetin azalırken, OSAS'lılarda bu azalma olmaz. Sekonder polisitemi %10 oranında görülür. Ayrıca trombosit agregasyonunda artma oluşur. Fibrinojen ve faktör VII düzeylerinde bir artma görülür. Anormal fibrinolizis vardır (94).

Ani Ölüm:

OSAS uykuda ani ölüm nedenlerinden biridir. OSAS'da ani ölüme yol açan nedenler:

- Kalp hızı değişiklikleri
- Malign aritmiler
- İskemik kalp hastalıkları
- Akut miyokard infarktüsü

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. OSAS'lı olguların %47.7'sinin en az bir kez trafik kazası yaptığı ve riskin 6.1 kat artmış olduğu saptanmıştır. Chernobyl, Exxon Valdez gibi iş kazaları yine gündüz uykululuğu sonucunda meydana gelmiştir (36).

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 OSAS düşünülmelidir (95).

2.2. Gebelikle İlişkili Plazma Proteini-A (PAPP-A)

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A) 1974'de ilk olarak Lin ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (96).Yüksek molekül ağırlıklı çinko bağlayan bir metalloproteinazdır (97). PAPP-A öncelikle gebelik sırasında plasenta trofoblastları tarafından sentezlenen ve dolaşıma salınan bir matriks metalloproteinazıdır. Gebelikte Down Sendromu taraması için kullanılır (98).

PAPP-A'nın trofoblastlara ek olarak endometriyum, testis, böbrek, kemik, kolon, diğer yetişkin ve fetal dokulardan da sentezlendiği bildirilmiştir (10).

Proaterosklerotik bir metalloproteinaz olan PAPP-A'nın enflamatuvar bir markır olduğu düşünülmektedir (10).

PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) 4 proteaz aktivitesi olan insülin benzeri büyüme faktörü(IGF) 1 düzeyini arttırarak

yara iyileşmesi, vasküler onarım ve kemik remodelinginde önemli rol alan bir mediatördür (10).

Yapılan bazı çalışmalarda akut koroner sendrom (AKS)'li hastalarda IGF-1 ile PAPP-A düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aterosklerozun patofizyolojisi çok faktörlü ve karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin başında inflamasyon rol oynar, sonuçta plak stabilitesi bozulur ve plak kapsülü yırtılır. Kalp hastalıkları nedeni ile ölüm sonrası yapılan otopsilerde PAPP-A düzeyi eroze ve fibröz kapsülü yırtılan aterosklerotik plaklarda stabil plaklara göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda elde edilen verilere göre PAPP-A'nın aterosklerotik plak kararsızlığını gösteren yeni bir AKS belirteci olabileceği öne sürülmüştür (99).

Yapılan çalışmalarda doku hasarı ve inflamasyona hücresel yanıtta PAPP-A'nın rol oynadığı bildirilmiştir. Tamir sürecinde TNF alfa, IL 1 B ve PAPP-A'nın gen ifadesinin arttığı saptanmış ve bunun sonucunda IGFBP-4 ün parçalandığı ve IGF-1 düzeylerinin arttığı belirtilmiştir. Sonuç olarak PAPP A'nın inflamasyon ve hücre hasarına bir yanıt olarak tamir sürecinde rol oynayan bir aracı olduğu ortaya konmuştur. PAPP-A'nın kararsız anjina pektoris oluşumunda bir neden mi yoksa sonuç mu olduğu henüz kesinlik kazanmamıştır. Bir taraftan matriks yıkımı yaptığı bilinen bu aracının son çalışmalardaki verilere göre doku iyileşmesinde de rolü olduğu gösterilmiştir. Mevcut veriler inflamasyon süresinde PAPP-A'nın proinflamatuvar sitokinlerce gen ifadesindeki artışın ortaya konulması ve matriks yıkımında etkili olması nedeniyle daha çok bir neden olduğu lehinedir. Bunu matriks yıkımı ile zayıflayan aterosklerotik plaktaki kapsülün yırtılma olasılığını arttırarak yaptığı düşünülmektedir (99).

Yapılan bazı çalışmalarda PAPP-A'nın CRP gibi inflamatuvar bir markır olduğu ve AKS tanı ve prognozunda kullanılabileceği gösterilmiştir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma AİBÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Merkezinde Aralık 2015- Temmuz 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Etik kurul onayı AİBÜ Klinik Araştırmalar Etik kurulundan alınmıştır. (Etik kurul No:2016/07)

3.1. Çalışma Grupları

Hastanemiz Göğüs Hastalıkları Uyku Polikliniğine başvuran, OSAS ön tanısı ile Uyku Laboratuvarında Polisomnografi cihazı ile uyku testi yapılan, test sonucu $AHI > 5$ olup, OSAS tanısı konulmuş olan, henüz OSAS yönünden tedavi almamış ve CPAP titrasyonu için beklemekte olan hastalardan 44 hasta ve yine Göğüs Hastalıkları polikliniğine değişik nedenlerle başvurmuş olan akciğer ve akciğer dışı bir hastalık saptanmayan 44 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve yazılı olarak onamları alındı. OSAS tanılı hastalar apne hipopne indekslerine (AHI) göre hafif (5-15), orta (16-30) ve ağır (>30) OSAS olarak üç grupta sınıflandırıldı. OSAS tanılı hastalardan romatolojik veya sistemik inflamatuvar hastalığı, diyabetes mellitus, karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalığı, kalp yetmezliği, hipertansiyon, gebelik, prerenal azotemi, son 6 ayda majör cerrahi ve travma öyküsü, inhale nazal yada sistemik kortikosteroid kullanımı ya da diğer antiinflamatuvar ilaç kullanımı, astım, KOAH, rinit veya atopi öyküsü olanlar ve <18 yaş olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubundan sabah açlık kan örnekleri alındı. Açlık kanında hemogram, CRP, sedimentasyon düzeyleri çalışıldı. Hasta ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testleri yapıldı. PAPP-A düzeyi için AİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran hastalardan, hastalar oturur pozisyonda iken alınan kan örnekleri kırmızı kapaklı pıhtılaşma aktivatörü içeren vakumlu biyokimya tüplerine (®BD Vacutainer, Franklin Lakes, NJ, ABD) aktarılıp AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına transfer edildi. Kan örneklerinin pıhtılaşması gerçekleştikten sonra 1200 G'de 15 dk santrifüj edilerek elde edilen serumlar başka tüplere aktarıldı ve -80°C de saklandı. Çalışma günü

kademeli olarak çözdürülen örneklerin PAPP-A düzeyleri, enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak üreticinin talimatları doğrultusunda çalışıldı.

3.2. Polisomnografi (PSG):

Çalışmaya dahil edilen olgularda horlama, tanıklı apne vb. OSAS semptomları sorgulandı. Hastalar Epworth Uykululuk Skalası (ESS) ile değerlendirildi. Hasta grubundaki olgulara AİBÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Laboratuvarı'nda bulunan (Grass Technologies Comet Series EEG/PSG with AS40 Amplifier System running Grass Technologies Twin software version 4 (Grass Technologies, Astro-Med Inc. Product Group, USA)) cihaz ile tüm gece PSG uygulandı.

Standart ölçüm parametreleri olarak 3 kanal elektroensefalogram (EEG) (F4-M1, C4-M1, O4-M1), 2 kanal elektrookülogram (EOG), elektromyogram (EMG) (çene, sağ ve sol tibialis anterior), vücut pozisyonu, oro-nazal termal sensörler, nazal basınç sensörü, torakoabdominal solunum hareketleri, elektrokardiyografi (EKG), solunum sesleri kaydı, parmak ucundan oksijen saturasyonu ölçümleri ve senkron video kayıtları alındı. Uyku ile ilişkili anormal solunum olayları Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM, 2012) kriterlerine göre manuel olarak skorlandı. Obstrüktif uyku apnesi göğüs ve karın duvarı hareketleri sürerken en az 10 saniye süre ile hava akımında %90'dan fazla azalma veya tam kesilme olarak, hipopne 10 saniye veya daha fazla süreyle oronazal hava akımında en az %30 azalmayla birlikte solunumsal olay öncesine göre en az %3 oksijen desatürasyonu veya arousal gelişmesi olarak tanımlandı. AHİ obstrüktif apne ve hipopnelerin toplamının toplam uyku süresine bölünmesiyle hesaplandı. Semptomlardan bağımsız olarak AHİ >15 olanlar, (1) tanıklı apne ve/veya horlama, (2) gündüz aşırı uyku hali, (3) yorgunluk, uykusuzluk veya dinlendirmeyen uyku semptomlarından herhangi biri olup AHİ >5 olan olgular OSAS kabul edildi.

3.3. Solunum Fonksiyon Testi (SFT):

Solunum Fonksiyon Testi (SFT), Vmax Sensormedics 229 marka spirometri cihazı ile AİBÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine ait spirometri laboratuvarında uygulandı. Olgulara üç kez kabul edilebilir manevra yapıldıktan sonra en iyi solunum fonksiyon testi sonucu kaydedildi. Test öncesinde hasta teknisyen tarafından işlem hakkında kısaca bilgilendirildi. Nefes verme işleminin en az 6 saniye sürmesine dikkat edildi. İşlem sonunda hastaların FEV1, FVC, FEV1/FVC, FEF 25-75 ve PEF değerleri ölçülüp kayıt edildi.

3.4. PAPP-A Düzeyinin Ölçülmesi:

PAPP-A düzeyi için AİBÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğine başvuran hastalardan, hastalar oturur pozisyonda iken alınan kan örnekleri kırmızı kapaklı pıhtılaşma aktivatörü içeren vakumlu biyokimya tüplerine (®BD Vacutainer, Franklin Lakes, NJ, ABD) aktarılarak AİBÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına transfer edildi. Kan örneklerinin pıhtılaşması gerçekleşikten sonra 1200 G'de 15 dk santrifüj edilerek elde edilen serumlar başka tüplere (ependorf) aktarıldı ve -80°C de saklandı. Çalışma günü kademeli olarak çözündürülen örneklerin PAPP-A düzeyleri, enzim-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak UniCel® DxC 600i (Beckman Coulter, Fullerton, CA) cihazında, sandwich immünölçüm metodu ile çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Yöntemler:

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 17.0 (SPSS for Windows, Chicago, USA) istatistik programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak, sürekli değişkenler ise normal dağılımlar ortalama ve standart sapma, anormal dağılımlar ortanca ve range olarak verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar için kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, normal dağılımlı sürekli değişkenler için independent sample t test ve anormal dağılımlı sürekli değişkenler içinse Mann Whitney U testi kullanıldı. AHI düzeylerine göre 3 gruba ayrılan OSAS hastalarında PAPP-A düzeylerinin karşılaştırılmasında

Kruskall Wallis testi kullanıldı. Anlamalı tespit edilen sonucun hangi gruplar arasında farklı olduğunun tespitinde Mann-Whitney U testi kullanılarak Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Bu sonuç için p değeri $0.05/3=0.017$ 'nin altında anlamalı kabul edildi. Sürekli değişkenler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Diğer tüm karşılaştırmalar için $p<0.05$ anlamalı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya çoğunluğu erkeklerden oluşan (65/88, %74) yaş ortalaması 44 ± 11 olan 88 hasta dahil edildi. Bunların 44'ü OSAS tanılı hastalar ve 44'ü de kontrol grubundan oluşmakta idi. OSAS'lı hastaların 32 (%73)'si erkek olup yaş ortalaması 44 ± 10 yıl, kontrol grubunun ise 33 (%75)'ü erkek olup yaş ortalaması 44 ± 12 idi. Her iki grupta yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ($p=0.791$; $p=0.808$, sırasıyla). Her iki grup karşılaştırıldığında vücut kitle indeksinin (VKİ) benzer olduğu bulundu (OSAS'lı hastalarda 29.41 (23.89-40.44), kontrol grubunda 28.58 (22.42-45.70), Mann-Whitney U testi, $p=0.166$). Her iki grupta sigara içme oranları da benzer idi (OSAS'lılarda %41, kontrol grubunda %51, Ki-kare testi, $p=0.549$).

OSAS'lı hastalar değerlendirildiğinde horlama %96 (42/44), tanıklı apne %84 (37/44), gündüz uyuklama %75 (33/44), sabah baş ağrısı %41 (18/44), sabah yorgunluğu %66 (29/44), gün içi yorgunluk %64 (28/44), gece terlemesi %61 (27/44), noktüri ise %55 (24/44) oranında gözlemlendi. Bu bulgular kontrol grubundaki hastalarda yoktu.

Hasta ve kontrol grubunda hematolojik parametreler karşılaştırıldığında tüm verilerin benzer olduğu saptandı. Gruplara ait laboratuvar verileri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. OSAS ve kontrol grubunda hematolojik veriler			
	Kontrol (n=44)	OSAS (n=44)	p
Lökosit (K/ul)	6515 (3350-12800)	6885 (3460-10500)	0.98
Lenfosit (K/ul)	2145±683	2267±630	0.39*
Nötrofil (K/ul)	3685 (1560-10200)	3895 (1410-7370)	0.89
Eozinofil (K/ul)	147 (17-436)	178.5 (55-622)	0.12
NLR	2.11±0.97	1.86±0.64	0.15*
Hgb (gr/dl)	14.5 (12.1-17.3)	14.3 (10.3-17.1)	0.73
Hct (%)	43.1 (37.5-52.6)	44.1 (33.9-52.0)	0.93
MCV (fL)	91 (81-103)	91 (67.5-99.1)	0.82
RDW (%)	15.91±0.98	16.11±1.40	0.45*
MPV (fL)	7.86±1.28	7.86±1.02	0.99*
PDW	18 (16.5-20.8)	17.7 (16-22)	0.44

Mann-Whitney U testi, *İndependent sample t testi

Diğer taraftan her iki grupta solunum fonksiyon testi sonuçları karşılaştırıldığında aralarında bir fark olmadığı saptandı (Tablo 4.2.).

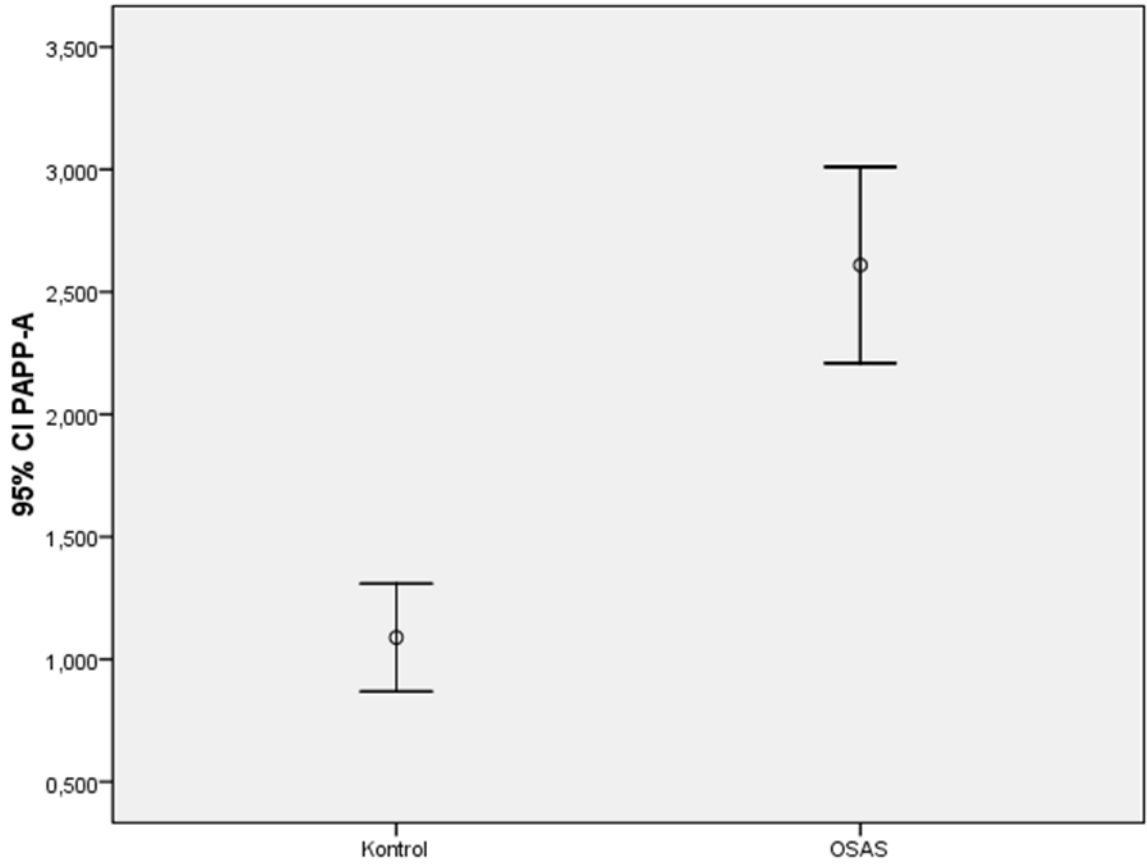
Tablo 4.2. OSAS ve kontrol grubunda solunum fonksiyon test sonuçları			
	Kontrol (n=44)	OSAS (n=44)	p
FVC (L)	4.18±0.99	4.21±1.09	0.91
FVC (%)	101.32±10.47	102.14±13.52	0.75
FEV1 (L)	3.31±0.79	3.34±0.87	0.84
FEV1 (%)	96.93±10.53	97.64±13.18	0.78
FEV1/FVC	79.14±5.51	79.41±5.38	0.81
FEF 25-75 (L)	3.27±1.09	3.40±1.12	0.59
FEF25-75 (%)	81.91±22.43	84.61±22.33	0.57
PEF (L)	6.64±1.88	6.69±1.78	0.90
PEF (%)	79.93±16.18	81.05±15.61	0.74

Independent sample t test

Hematolojik veriler dışında kalan inflamatuvar parametrelerden sedimentasyon hızı ve CRP düzeylerinin yine her iki grupta benzer olduğu bulunurken PAPP-A düzeyinin OSAS'lı hastalarda istatistiksel olarak yüksek olduğu bulundu (Tablo 4.3, Şekil 4.1.).

Tablo 4.3. OSAS ve kontrol grubunda sedimentasyon, CRP ve PAPP-A düzeyleri			
	Kontrol (n=44)	OSAS (n=44)	p
Sedimentasyon Hızı (mm/sa)	9 (2-30)	9 (1-26)	0.517
CRP (mg/l)	1.55 (0-52.8)	2.10 (0-19.1)	0.509
PAPP-A (ng/ml)	0.971 (0.109-2.679)	2.350 (0.641-4.796)	<0.001

Mann-Whitney U testi



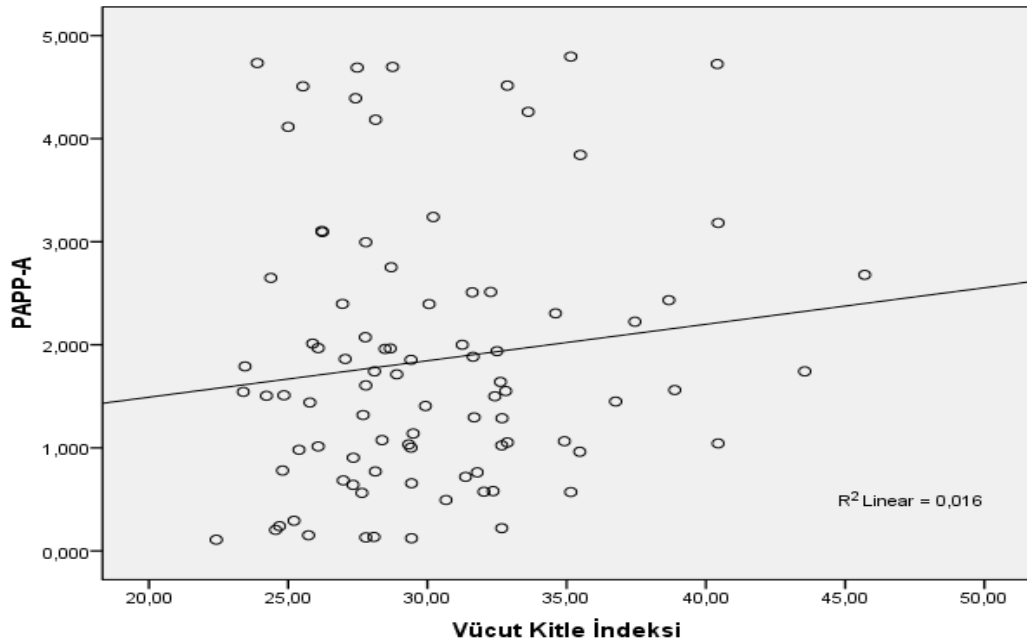
Şekil 4.1. OSAS ve kontrol grubunda PAPP-A düzeyleri (Mann-Whitney U testi, $p<0.001$)

OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri ile VKI, gece minimum oksijen düzeyi, gece ortalama oksijen düzeyi, uyku evrelerinde geçirdikleri süreler, Epworth skoru ve AHI skoru arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde gece minimum ve ortalama oksijen düzeyleri ile PAPP-A düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, AHI skoru ile PAPP-A düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu saptandı. Diğer verilerle PAPP-A arasında korelasyon gözlenmedi (Tablo 4.4.). PAPP-A düzeyleri ile CRP ve sedimentasyon düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı saptandı (Tablo 4.4.) (Şekil 4.2. ve 4.3.).

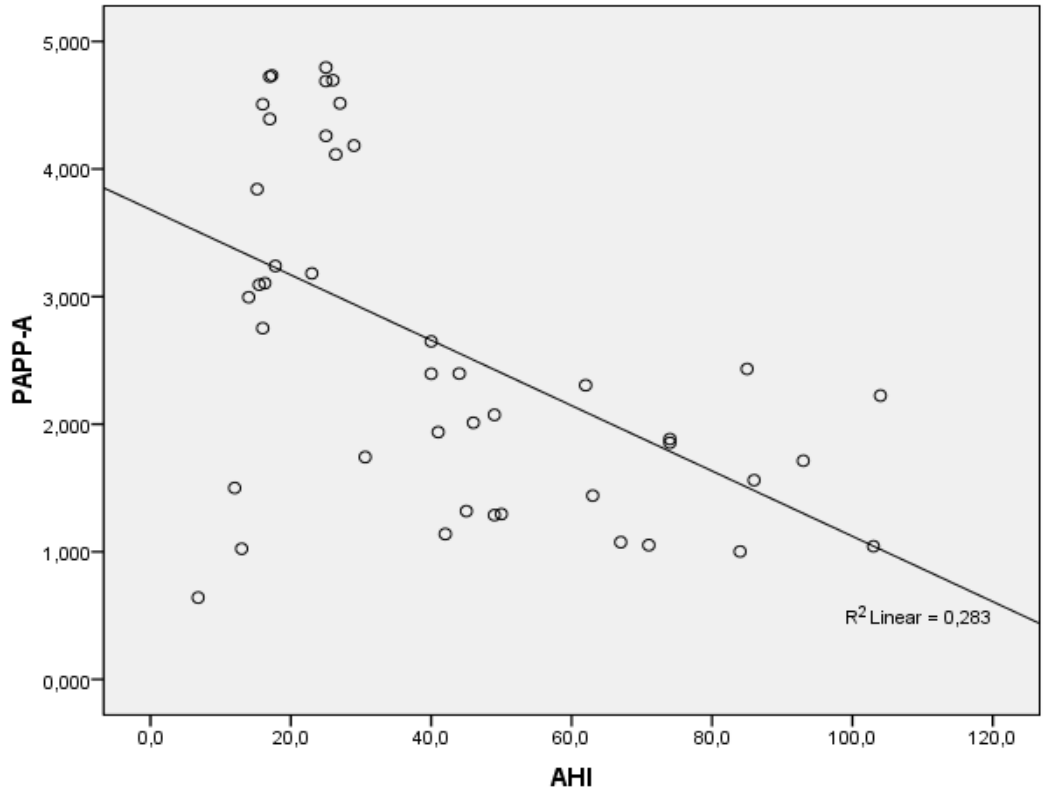
Tablo 4.4. PAPP-A düzeyleri ile VKİ, gece minimum oksijen düzeyi, gece ortalama oksijen düzeyi, uyku evrelerinde geçirilen süre, Epworth skoru ve AHI skoru, CRP, sedimentasyon arasındaki korelasyon

	R	P
Vücut kitle indeksi	0.126	0.241
Gece minimum oksijen düzeyi	0.309	0.042
Gece ortalama oksijen düzeyi	0.407	0.006
NREM1 (%)	0.136	0.377
NREM2 (%)	-0.143	0.356
NREM3 (%)	0.149	0.333
REM (%)	0.159	0.302
Epworth skoru	0.058	0.710
AHI skoru	-0.460	0.002
CRP	-0.002	0.988
Sedimentasyon	-0.088	0.415

Spearman Korelasyon Analizi



Şekil 4.2. VKİ ile PAPP-A düzeyleri arasındaki korelasyon (Spearman Korelasyon Analizi, p=0.241)



Şekil 4.3. PAPP-A skoru ile AHI skoru arasındaki korelasyon (Spearman Korelasyon Analizi, $r=-0.460$, $p=0.002$)

AHI skorlarına göre 3 grupta toplanan OSAS hastalarında AHI skoru özellikle 16-30 arasında olanlarda diğer AHI skoruna sahip olanlara göre PAPP-A düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. AHI 5-15 (hafif şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 1.26 ng/ml (0.64-2.99), AHI 16-30 (orta şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 4.26 ng/ml (2.75-4.79), AHI>30 (ağır şiddette OSAS) olanlarda PAPP-A 1.74 ng/ml (1.00-2.65) idi. (Kruskall Wallis testi, $p<0.001$).

Epworth skoru 10'un altında olan OSAS hastaları ile 10 ve üzerinde olan OSAS hastalarında PAPP-A düzeylerinin benzer olduğu bulundu [1.89 ng/ml (0.64-4.79)'a karşın 2.42 ng/ml (1.00-4.73), sırasıyla, Mann-Whitney U testi, $p=0.27$].

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu bulundu. Orta şiddette OSAS'ı olan hastalarda diğer gruplara göre PAPP-A düzeyleri belirgin olarak yüksekti. PAPP-A düzeyleri ile gece minimum ve ortalama oksijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, AHI ile arasında negatif korelasyon olduğu izlendi.

Çalışmamızda OSAS'lı hastalarda PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti. PAPP-A ile yapılan ilk çalışmalarda Bayes-Genis ve ark. akut koroner sendromlu hastalarda PAPP-A düzeylerinin belirgin olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (100). Conti ve ark. hipoksi, oksidatif ve inflamatuvar streslerin PAPP-A'nın biyoaktivitesini arttırdığını ve PAPP-A düzeylerinin myokardiyal hasarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (101). Benzer olarak, Eickhoff ve ark. ve McAllister ve ark. hipoksi, kronik inflamasyon gibi risk faktörlerinin vasküler endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (102) (103). Tam olarak patofizyolojik mekanizmaları açıklanamamasına rağmen, PAPP-A'nın inflamasyonla ilişkili olduğunu gösteren ve bazı hastalık gruplarında yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Oksidatif stres ve inflamasyonun patogeneizde rol oynadığı astım, KOAH, akciğer kanseri ve kronik renal hastalıklarda PAPP-A düzeylerinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (8) (10) (104). Bulut ve ark. akciğer kanserinde PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır (10). Zakiyenov ve ark. kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu bildirmişlerdir (104). Coşkun ve ark. astım tanılı hastalarda PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu ve bunun hastalık şiddetiyle de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (8). Benzer olarak Talay ve ark. KOAH tanılı hastalarda PAPP-A düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğunu göstermişlerdir (11). Bizim çalışmamızda da benzer olarak PAPP-A düzeyleri OSAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptandı.

PAPP-A'nın hastalık patogenezinde oynadığı rol henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte birçok çalışmada inflamatuvar süreçlerle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. Fialova ve ark. diyalize giren hastalarda PAPP-A ve CRP düzeyleri

arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (105). Buna karşıt olarak, Bulut ve ark. akciğer kanseri tanılı hastalarda inflamatuvar belirteçlerle PAPP-A düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (10). Pulmoner emboli tanılı hastalarda PAPP-A düzeyleri ile inflamatuvar belirteçler arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (98). Kardiyak hastalıklar dışındaki hasta grubunda yapılan bir başka çalışmada da CRP, pro-BNP ve kreatinin gibi inflamatuvar belirteçler ve PAPP-A düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir (106). Benzer olarak Talay ve ark. KOAH hastalarında CRP düzeyleri ve PAPP-A düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptamadıklarını belirtmişlerdir (11). OSAS'ta gece boyu tekrarlayan hipoksinin neden olduğu artmış sempatik aktivitenin kardiyovasküler ve metabolik değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. OSAS iskemik kalp hastalığı, aritmi, hipotansiyon ve metabolik sendrom için bilinen risk faktörleri arasındadır. OSAS patogenezinde artmış sempatik aktivite, inflamasyon, endotelial disfonksiyon, metabolik disregülasyon ve oksidatif stres gibi pek çok mekanizma rol oynamaktadır. OSAS'lı hastalarda daha önce yapılan çalışmalarda CRP, IL-6, TNF α gibi inflamatuvar sitokinlerin hastalık patogenezi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Carpegneo ve ark. IL-6 ve 8 isoprostane düzeyiyle inhale edilen nefes yoğunluğu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (107). Ryan ve ark. OSAS'lı hastalarda desaturasyon indeksindeki artışın TNF α , ve IL-8 düzeylerinin kuvvetli bir belirteci olduğunu bildirmişlerdir (108). Vigantzas ve ark. ise OSAS'lı hastalarda kontrol grubuna göre TNF α , ve IL-6 düzeylerini belirgin olarak yüksek saptamışlardır (109). Korkmaz ve ark. ise 147 OSAS hastasında yaptıkları çalışmada AHI, CRP, sedimentasyon ve nötrofil lenfosit oranı arasında herhangi bir ilişki saptamamışlardır (110). Bizim çalışmamızda OSAS tanılı hastalarda PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunurken CRP düzeyleri arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Literatürde bildiğimiz kadarıyla çalışmamız OSAS'ta PAPP-A düzeyleri ile yapılan ilk çalışma olup, PAPP-A düzeyleri ile sedimentasyon ve CRP arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

PAPP-A'nın inflamatuvar süreçlerde rol aldığı vurgulansa da tam olarak patogenezdaki yeri açık değildir. PAPP-A metalloproteinaz aktiviteye sahiptir ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'i aktive etmektedir. Daha önce yapılmış klinik ve deneysel çalışmalarda IGF-1'in endotelial fonksiyonları koruduğu,

immünmodulator olduğu, hem antiinflamatuvar hemde antioksidan etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Buradan yola çıkarak, PAPP-A'nın kardiyoprotektif olabileceği yönünde görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (111). Apple ve ark. akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda PAPP-A düzeyleri ile nekroz belirteç düzeyleri arasında çok zayıf bir ilişki olduğunu bildirmiş, artmış PAPP-A düzeylerinin miyokard nekrozu ile ilişkilendirilemeyeceğini vurgulamışlardır (112). PAPP-A'nın strese karşı organizmanın başlattığı endojen kompensatuvar yollarda rol oynayabileceğini ve fizyolojik tamir mekanizmalarında yerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir. PAPP-A gebelikte 150 kat artmasına rağmen iskemik riskle ilişkili olmadığı bilinmektedir. Ayrıca azalmış PAPP-A düzeylerinin gebelikte ortaya çıkan komplikasyonları gösterdiği de bildirilmiştir (113). Bu bulgular PAPP-A'nın fizyolojik tamir mekanizmaları ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Benzer olarak, Talay ve ark. KOAH tanılı hastalarda yaptıkları çalışmalarında PAPP-A düzeylerini yüksek bulmuş, bu düzeyleri hastalık şiddeti ile kıyasladıklarında evre 1 ve 2 KOAH hastalarında şiddetli KOAH hastalarına göre PAPP-A düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır (11). Bu sonuçlarını erken evrelerde kardiyoprotektif mekanizmaların hipoksi ve oksidatif strese karşı daha etkili olmasına ve PAPP-A düzeyi yüksekliğinin bununla ilişkili olabileceği ile açıklamışlardır. PAPP-A düzeylerinin oluşmaya başlayan hasarı gösteren bir belirteç olabileceğini ve artmış PAPP-A düzeylerinin komorbiditeleri öngördürebileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer olarak AHI 16-30 olan orta şiddette OSAS hastalarında diğer gruptaki OSAS'lı hastalara göre belirgin olarak PAPP-A düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu saptanan yüksek PAPP-A düzeyleri gece tekrarlayan hipoksi ve oksidatif strese karşı geliştirilen kompensatuvar mekanizmalara bağlı olabilir. Çalışmamızda PAPP-A düzeyleri ile AHI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. AHI 30'un üzerine çıktıkça PAPP-A düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü izlendi. Aynı zamanda gece minimum O2 ve ortalama O2 düzeyleri ile PAPP-A düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. O2 düzeylerinin belirgin olarak düştüğü ağır OSAS'lı hastalarda PAPP-A düzeylerinin de belirgin olarak düştüğü izlendi. Ağır OSAS'ta PAPP-A düzeylerinin düştüğü bu dönem, komorbiditelerin belirgin olduğu ve kompensatuvar mekanizmaların oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerle başa çıkamadığı döneme rastlayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, PAPP-A düzeyleri ile uyku evrelerinin süresi ve Epworth uyku skalası arasında herhangi bir korelasyon mevcut değildi. Bu bulgular ışığında, yüksek PAPP-A düzeyleri OSAS'lı hastalarda ortaya çıkabilecek komorbiditeleri öngördürebileceği gibi OSAS'lı hasta yönetiminde yararlı bir biyobelirteç de olabilir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. İlk olarak, hasta sayısı kısıtlıdır. Daha geniş kohortlarla yapılacak çalışmalar PAPP-A düzeylerinin yüksekliğinin nelere bağlı olabileceğini ortaya koyabilir. İkinci olarak, PAPP-A düzeyleri ile hastalık şiddeti karşılaştırılırken hasta grupları arası eşit dağılımın olmamasıdır. Üçüncü olarak, çalışmanın hastaların uzun dönem takip ve CPAP tedavisi sonrası PAPP-A verilerini içermemesidir. Ayrıca PAPP-A düzeylerinin kompensatuar tamir mekanizmalarındaki özellikle endotelial disfonksiyonu göstermedeki rolünü tam olarak belirleyebilmek için biyopsi örneklerinde incelenebileceği veriler mevcut değildir.

Sonuç olarak; PAPP-A düzeyleri OSAS tanılı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hasta gruplarına göre değerlendirildiğinde ise orta şiddetli OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri hafif ve ağır OSAS'lı hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri ile gece minimum ve ortalama oksijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, AHI ile PAPP-A düzeyleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi. PAPP-A düzeylerinin OSAS'lı hasta yönetiminde yararlı olabilecek OSAS 'ta gelişen ek hastalıkları öngördürebilecek bir belirteç olabileceği düşünüldü. Çalışmamızın bu konudaki ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile, PAPP-A'nın OSAS'taki yerini belirleyebilmek için geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

PAPP-A düzeyleri OSAS tanılı hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hasta gruplarına göre değerlendirildiğinde ise orta şiddetli OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri hafif ve ağır OSAS'lı hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. OSAS hastalarında PAPP-A düzeyleri ile gece minimum ve ortalama oksijen düzeyleri arasında pozitif korelasyon gözlenirken, AHI ile PAPP-A düzeyleri arasında negatif korelasyon gözlemlendi. PAPP-A düzeylerinin OSAS'lı hasta yönetiminde yararlı olabilecek, OSAS 'ta gelişen ek hastalıkları öngördürebilecek bir belirteç olabileceği düşünüldü. Çalışmamızın bu konudaki ilk çalışmalardan biri olması nedeni ile, PAPP-A'nın OSAS'taki yerini belirleyebilmek için geniş çaplı prospektif çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Köktürk O, Uykuda solunum bozuklukları, Tarihçe, tanımlar, hastalık spektrumu ve boyutu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 187-192.
2. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (1) Normal uyku. *Tüberküloz ve Toraks* 1999; 47: 372-80.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The Sleep Apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-484.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep- disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
5. Gislason T, Benediktsdottir B, Bjornsson JK, Kjartansson G, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension and the sleep apnea syndrome: an epidemiologic survey of middleaged women. *Chest* 1993; 103:1147-1151.
6. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:348-53.
7. Chin K, Nakamura T, Shimizu K, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000;109:562-7.
8. Coskun A, Balbay O, Duran S, Annakkaya A, Bulut I, Yavuz O. Pregnancy associated plasma protein A and asthma. *Adv Ther*2007;24:362-367.
9. Guclu E, Coskun A, Tokmak A, Duran S, Ozturk O, Akkan N, Egeli E. Does pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) have a role in allergic rhinitis? *Am J Rhinol* 2008;22:219-22.
10. Bulut I, Coskun A, Ciftci A, Cetinkaya E, Altıay G, Caglar T, Gulcan E:Relationship between pregnancy-associated plasma protein-A and lung cancer. *Am J Med Sci* 2009, 337(4):241–244.
11. Talay F, Tosun M, Yaşar ZA, Kar Kurt Ö, Kargı A, Öztürk S, Özlü MF, Alçelik A.Inflammation. 2016 Jun;39(3):1130-3.
12. Haldane JS,Priestley JG,The regulation of lung -ventilation.*J Physiol* 1905,32:225-266.
13. Çağlayan Ş. Yaşam Bilimi Fizyoloji: Beynin entelektüel fonksiyonları. İstanbul: Panel Matbaacılık, 1995: 62-71.
14. Kryger MH. Sleep Apnea: From Needles of Dionysius To Continious Positive Airway Pressure. *Arch Inter Med* 1983; 143: 2301-2303.
15. Kryger MH. Fat, Sleep, and Charles Dickens: Literary an Medical Contributions to the Understanding of Sleep Apnea. *Clin Chest Med*.1985;6: 555- 562.
16. Dement, W.C. History of Sleep Physiology and Medicine. In M.H. Kryger, T.Roth, & W.C. Dement (Eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*.Philadelphia: Saunders; 1994.
17. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly Occuring Periords of Eye Motility and Concomitant Phenomena, During Sleep. *Science*, 1953;118: 273-74.
18. Dement WC, Kleitman N.Cyclic Variations in EEG During Sleep and Their Relation To Eye Movement, Body Motility, and Dreaming *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957;9:673.

19. Karadağ M. Dünyada ve Türkiye’de uyku çalışmaları, tarihçe: Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008, 1(1): 1-4.
20. Pack, AI. Obstructive sleep apnea. *Advances in Internal Medicine*.1994; 39: 517-67.
21. American Academy of Sleep Medicine ICSD-3: The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual, Ed.3, AASM, 2014.
22. Jones,B E "Basic Mechanism of Sleep-Wake States" Kryger MH,Roth T,Dement WC *Principless and practise of sleep Medicine*" 4th ed.Elsivier Saunders Philadelphia 2005,s.136-153.
23. Öztürk L. Uyku ve uyanıklığın güncel fizyolojisi. Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008; 1 (1): 5-10.
24. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages in human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service, VLCA, 1965.
25. American Academia of Sleep Medicine. The AASM manua for the scoring of sleep and associated events. Rules, terminologyl and technical spesifications. Sleep 2007.
26. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005; 13-23.
27. Rechtschaffen A, Kales A (eds). A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. 3rd ed. Los Angeles: Brain Research Institute, 1973:1-13.
28. Rama AN, Cho SC, Kushida CA. Normal insanda uyku. In: Lee-Chiong TL, editors. *Uyku Tıbbının Esasları* Wiley-Blackwell 2009, Atlas Kitapçılık 2012.
29. Güncel Göğüs Hastalıkları Serisi 2014;2 (2):139-151.
30. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
31. Güven SF. Solunum kayıtlarının skorlanması. *Solunum* 2013; 15(2): 30-4.
32. Iber C, Ancoli IS, Chesson AL,Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine.The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules,Terminology and Technical Specifications.1st ed.Westchester,IL: American Academy of Sleep Medicine 2007.
33. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-43.
34. Köktürk O. Uykuda solunum bozuklukları sınıflaması, tanımlar ve obstrüktif uyku apne sendromu (Epidemiyoloji ve Klinik Bulgular). Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2008,1(1):40-45.
35. Akpınar S, Aydın H, Kütükçü Y. Huzursuz Bacaklar Sendromu Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi 2007; 10(1-2): 7-19.
36. Türk Toraks Derneği obstrüktif uyku apne sendromu tanı ve tedavi uzlaşı raporu 2012.
37. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.

38. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, Sullivan C. Snoring and sleep apnea: a population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1459-1465.
39. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apneahypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.
40. Ip MS, Lam B, Launder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.
41. Ip MS, Lam B, Tang LC, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep- disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125: 127-134.
42. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir CritCare Med* 2004;170: 1108-1113.
43. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleepdisordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-173.
44. Partinen M, McNicholas T. Epidemiology, morbidity and mortality of the sleep apnoea syndrome. *European Respiratory Monograph* 1998;10:63-74.
45. Calverley PMA. Impact of sleep on respiration. *European Respiratory Monograph* 1998;10:9-27.
46. Köktürk O, Tatlıcıoğlu T, Kemaloglu Y, et al. Habitüel horlaması olan olgularda obstruktif sleep apne sendromu prevalansı. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1997;45: 7-11.
47. Yim S, Jordan AS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea, clinical presentation, diagnosis and treatment. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK, editors. *Sleep Apnea – Current diagnosis and treatment*. Basel, Karger, 2006; 35:118-36.
48. İnönü Köseoğlu H, Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T, Etikan İ. The importance of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *Türk Toraks Derg* 2014; 15: 23-6.
49. Kwan SYL, Fleetham JA, Enarson DA, Chan-Yeung M. Snoring, obesity, smoking and systemic hypertension in a working population in British Columbia. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:A380.
50. Phillips BA, Anstead MI, Gottlieb DI. Monitoring sleep and breathing: methodology. Part I: Monitoring breathing. *Clin Chest Med* 1998;19:203-12.
51. Young T. Analytic epidemiology studies of sleep disordered breathing--what explains the gender difference in sleep disordered breathing? *Sleep* 1993;16:1-2.
52. Andrew L, et al. An American Sleep Disorders Association review: The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997;20:423-87.
53. Schwab RJ, Goldberg AN, Pack AL. Sleep apnea syndromes. In: Fishman AP (ed). *Fishman' s Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw - Hill Book Company, 1998;1617-37.
54. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, et al. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107;1545-51.
55. Bloom J, Kaltenborn W, Quan S. Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity. *Chest* 1988;93:678-83.

56. Redline S, Tishler PV, Hans MG, et al. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-American and caucasians *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:186-92.
57. Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 1986;61:1403-9.
58. Guilleminault C, Stoohs R, Partinen M, Kryger M. Mortality and morbidity of obstructive sleep apnea syndrome. Prospective studies and retrospective cohorts. *Lung Biology in Health and Disease* 1994;71:557-73.
59. Stradling JR. Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 1995;50:683-9.
60. Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-89.
61. Cozzi F, Pierro A. Glossoptosis-apnoea syndrome in infancy. *Pediatrics* 1985;75:836-43.
62. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol* 1987;27:649-54.
63. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18:4-25.
64. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu epidemiyolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(2): 193-201.
65. Köktürk O. Uykuda Solunum Bozuklukları. Obstrüktif uyku apne sendromu fizyopatolojisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46(3): 288-300.
66. Berry RB, Sleep-related breathing disorders. In: George RB, Light RW, Matthay MA, Matthay RA (eds). *Chest Medicine*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 1990; 125-140.
67. Malow BA. Approach to the patient with disordered sleep In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;589-93.
68. Vaughn BV, D'Cruz OF. Cardinal manifestations of sleep disorders. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005;594-601.
69. Anch MA et al. The science of sleep. In: Anch MA, et al, eds. *Sleep: A scientific perspective*. New Jersey: Prentice Hall, 1988; 1-21.
70. Wiegand L, Zvillich CW. Obstructive sleep apnea. *Disease a month* 1994;40:199-252.
71. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Yardımcı tanı yöntemleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2000; 48 (1) : 125-132.
72. Yucel A, Unlu M, Haktanir A, et al. Evaluation of the upper airway crosssectional area changes in different degrees of severity of obstructive sleep apnea syndrome: cephalometric and dynamic CT study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(10):2624-2629.
73. Köktürk O. Obstrüktif uyku apne sendromu. Üst solunum yolunun görüntülenmesi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1999; 47 (2) : 240-54.
74. Köktürk O. Uykunun izlenmesi (2). Polisomnografi. *Tüberk Toraks* 1999; 47: 499-511.

75. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2: The International Classification of Sleep Disorders.
76. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011;37:1000-28.
77. Levy P, Pepin JL, Tamisier R, Launois-Rollinat S. Outcomes of OSA and indications for different therapies. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea*, European Respiratory Society Monograph, vol 50, UK, 2010:225-43.
78. Chang CL, Marshall NS, Yee BJ, Grunstein RR. Weight-loss treatment for OSA: medical and surgical options. In: McNicholas WT and Bonsignore MR (eds). *Sleep Apnoea*, European Respiratory Society Monograph, vol 50, UK, 2010:302-20.
79. Köktürk O, Ulukavak Çiftçi T. Obstrüktif uyku apne sendromu. Genel önlemler ve medikal tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2002; 50(1): 119-24.
80. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
81. Veasey S. Treatment of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res* 2010;131:236-44.
82. Freedman N. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 2010;31:187-201.
83. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008;4:157-71.
84. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care* 2010;55:1216-28.
85. Karasulu AL. Obstrüktif uyku apne sendromunda pozitif hava yolu basıncı tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Pulm Med Special Topics* 2008; 1 (1): 90-101.
86. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
87. Kawana F, Kasai T, Maeno K, et al. Atrioventricular Block During the Phasic Events of REM Sleep in a Patient with Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Heart* 2004;90:347-52.
88. Moos T, Rabben T, Wiklund U, et al. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest* 1996;109:659-63.
89. Andreas S, Schulz R, Werner GS, Kreuzer H. Prevalence of obstructive sleep apnea in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1996;7:541-5.
90. Mohsenin V, Valor R. Sleep apnea in patients with hemispheric stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 1995;76:71-6.
91. Arter JL, Chi DS, Girish M, et al. Obstructive sleep apnea, inflammation, and cardiopulmonary disease. *Front Biosci* 2004;9:2892-900.
92. Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:1675-82.
93. Patwardhan AA, Larson MG, Levy D, et al. Obstructive sleep apnea and plasma natriuretic peptide levels in a community-based sample. *Sleep* 2006;29:1301- 6.

94. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician* 2005;51:1229-37.
95. Choi JB, Loreda JS, Norman D, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath* 2006;10:155-60.
96. Lin TM, Galbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S. Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974 15; 118:223-236.
97. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Jensen LS. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1201: 415-423.
98. Berk S, Dogan OT, Aydemir EI, Bingol A, Ozsahin SL, Akkurt I. Diagnostic usefulness of pregnancy-associated plasma protein-A in suspected pulmonary embolism. *Multidiscip Respir Med*. 2013 Jul 31;8(1):49.
99. Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, Rao GS, Babu RS, Sarasabharati A, Cherian KM. Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) as an early marker for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Indian Heart J*. 2012 Mar-Apr;64(2):141-5.
100. Bayes-Genis, A., C.A. Conover, M.T. Overgaard, K.R. Bailey, M. Christiansen, D.R. Holmes Jr., et al. 2001. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 345(14): 1022–9.
101. Conti E, Volpe M, Carrozza C, Marzo F, Zuppi C, Crea F, Androetti F. Pregnancy-associated plasma protein-A and acute coronary syndromes: cause or consequence? *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(8):1583-4.
102. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211-8.
103. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, et al. Macnee W. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1208-14.
104. Zakiyanov O, Kalousova M, Kratochvilova M, Kriha V, Zima T, Tesar V. Determinants of circulating matrix metalloproteinase-2 and pregnancy-associated plasma protein-A in patients with chronic kidney disease. *Clin Lab*. 2012;58(5-6):471-80.
105. Fialova L, Kalousova M, Soukupova J, Sulkova S, et al. Relationship of pregnancy-associated plasma protein-a to renal function and dialysis modalities. *Kidney Blood Press Res*. 2004;27(2):88-95.
106. Iversen KK, Teisner AS, Teisner B, Kliem A, Bay M, Kirk V, Nielsen H, Boesgaard S, Grande P, Clemmensen P. Pregnancy-associated plasma protein A in non-cardiac conditions. *Clin Biochem*. 2008;41(7-8):548-53.
107. G. E. Carpagnano, S. A. Kharitonov, O. Resta, M. P. FoschinoBarbaro, E. Gramiccioni, and P. J. Barnes, "Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients," *Chest*, vol. 122, no. 4, pp. 1162–1167, 2002.

108. S. Ryan, C. T. Taylor, and W. T. McNicholas, "Predictors of elevated nuclear factor- κ B-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 174, no. 7, pp. 824–830, 2006.
109. A. N. Vgontzas, D. A. Papanicolaou, et al. "Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 82, no. 5, pp. 1313–1316, 1997.
110. Korkmaz M, Korkmaz H, Küçüker F et al. Evaluation of the Association of Sleep Apnea-Related Systemic Inflammation with CRP, ESR, and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio. *Med Sci Monit*, 2015; 21: 477-481.
111. Crea F, Andreotti F. Pregnancy associated plasma protein-A and coronary atherosclerosis: marker, friend, or foe? *Eur Heart J*. 2005;26(20):2075-6.
112. Apple FS, Wu AH, Mair J, Ravkilde J, Panteghini M, Tate J, Pagani F, Christenson RH, Mockel M, Danne O, Jaffe AS. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51(5):810-24.
113. Krantz D, et al. Association of extreme first trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth retardation and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004 .

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Uyku bozuklukları sınıflaması (ICSD-3).....	7
Tablo 2.2. OSAS'a eğilimi arttıran risk faktörleri	13
Tablo 2.3. OSAS ile İlişkili Hastalıklar	15
Tablo 2.4. Üst solunum yolu obstrüksiyonu oluşumuna katkıda bulunan faktörler ..	17
Tablo 2.5. OSAS Semptom ve Sonuçları.....	19
Tablo 2.6. Epworth uyku yorgunluk anketi.....	20
Tablo 2.7. Standart bir PSG'de kaydedilmesi gereken parametreler.....	24
Tablo 2.8. PSG endikasyonları.....	25
Tablo 2.9. Pozisyon bağımlı OSAS Tanı Kriterleri	26
Tablo 2.10. REM Bağımlı OSAS Tanı Kriterleri	26
Tablo 2.11. UARS Tanı Kriterleri.....	27
Tablo 2.12. PAP Kullanımında Olası Sorunlar ve Çözümleri	34
Tablo 2.13. OSAS'ın Sonuçları	35
Tablo 4.1. OSAS ve kontrol grubunda hematolojik veriler	46
Tablo 4.2. OSAS ve kontrol grubunda solunum fonksiyon test sonuçları.....	47
Tablo 4.3. OSAS ve kontrol grubunda sedimentasyon, CRP ve PAPP-A düzeyleri .	47
Tablo 4.4. PAPP-A düzeyleri ile VKI, gece minimum oksijen düzeyi, gece ortalama oksijen düzeyi, uyku evrelerinde geçirilen süre, Epworth skoru ve AHI skoru, CRP, sedimentasyon arasındaki korelasyon	49

9. ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Obstrüktif apne.....	9
Şekil 2.2. Santral apne.....	10
Şekil 2.3. Mikst apne.....	10
Şekil 2.4. Hipopne.....	11
Şekil 2.5. Uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonunun fizyopatolojik mekanizması.....	18
Şekil 2.6. OSAS Tedavi Algoritması	30
Şekil 2.7. OSAS'ın kardiyovasküler sistem üzerine etkileri.....	37
Şekil 4.1. OSAS ve kontrol grubunda PAPP-A düzeyleri	48
Şekil 4.2. VKİ ile PAPP-A düzeyleri arasındaki korelasyon.....	49
Şekil 4.3. PAPP-A skoru ile AHI skoru arasındaki korelasyon.....	50

10. KISALTMALAR

AASM	: American Academy of Sleep Medicine
AHI	: Apne Hipopne İndeksi
AI	: Apne İndeksi
AKS	: Akut koroner sendrom
ARI	: Arousal İndeksi
ASDA	: American Association of Sleep Disorders
ASV	: Adaptif Servo Ventilatör
AVAPS	: Automatic Volume Assured Pressure Support- Otomatik volüm garantili basınç desteği
BKİ	: Beden kitle indeksi
BPAP	: Bilevel Positive Airway Pressure
COMP-SAS	: Kompleks uyku apne sendromu
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRP	: C-reaktif protein
dB	: Desibel
DM	: Diabetes Mellitus
EEG	: elektroensefalogram
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: elektromyogram
EOG	: elektrookülogram
ERS	: European Respiratory Society
ESS	: Epworth Uykululuk Skalası
GAUH	: Gündüz Aşırı Uyku Hali
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
ICSD	: International Classification of Sleep Disorders
IGF	: insülin benzeri büyüme faktörü

IGFBP	: insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
MR	: Manyetik Rezonans
MS	: Metabolik Sendrom
NREM	: Non-REM
OCST	: Out of Center Sleep Testing
ODI	: Oksijen Desaturasyon İndeksi
OSAS	: Obstruktif uyku apne sendromu
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma protein-A
PSG	: Polisomnografi
RBP	: Retinol bağlayıcı protein
RDI	: Solunum Sıkıntısı İndeksi -Respiratory Disturbance Index
REM	: Rapid Eye Movements
RERA	: Respiratory Effort Related Arousal – Solunum çabası artışına bağlı arousal
SEM	: slow eye movements
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TNF Alfa	: Tümör nekrozis faktör Alfa
UARS	: Üst solunum yolu rezistansı sendromu-Upper Airway Resistance Syndrome
UPPP	: Uvulopalatofarengoplasti
USB	: Uykuda solunum bozuklukları
ÜSY	: Üst solunum yolu
VCAM-1	: Vasküler adezyon molekülü-1
VKİ	: Vücut kitle indeksi